

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 263**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2007** **E 07760191 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014** **EP 2029579**

54 Título: **Derivados de ciclohexilpirazol-lactama como inhibidores de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1**

30 Prioridad:

21.04.2006 US 745320 P

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

08.04.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AICHER, THOMAS DANIEL;
ANZEVENO, PETER BIAGIO;
LI, RENHUA;
KRASUTSKY, ALEXEI PAVLOVYCH;
MABRY, THOMAS EDWARD;
SAEED, ASHRAF;
SNYDER, NANCY JUNE;
STEPHENSON, GREGORY ALAN;
TIAN, HONGQI;
WALLACE, OWEN BRENDAN;
WINNEROSKI, LEONARD LARRY JUNIOR y
XU, YANPING**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 533 263 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

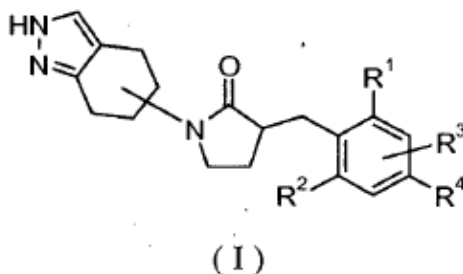
Derivados de ciclohexilpirazol-lactama como inhibidores de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de 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 productos 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 tratamiento de trastornos sensibles a la modulación de 11- β -HSD1, tales como la diabetes, el síndrome metabólico, los trastornos cognitivos, y similares.

Los glucocorticoides que actúan en el hígado, tejido adiposo y músculo, son importantes reguladores del metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas. El exceso crónico de glucocorticoides está asociado con la resistencia a la insulina, la obesidad visceral, la hipertensión y la dislipidemia, que también representan las evidencias clásicas del síndrome metabólico. La 11- β -HSD1 cataliza la conversión de la cortisona inactiva en cortisol activo, y se ha implicado en el desarrollo del síndrome metabólico. Las evidencias en roedores y seres humanos relacionan la 11- β -HSD1 con el síndrome metabólico. Las evidencias sugieren que un fármaco que inhiba de forma específica 11- β -HSD1 en pacientes con diabetes de tipo 2 reducirá la glucosa en sangre mediante la reducción de la gluconeogénesis hepática, reducirá la obesidad central, mejorará los fenotipos de lipoproteínas aterógenas, reducirá la presión sanguínea y reducirá la resistencia a la insulina. Se potenciarán los efectos de la insulina en el músculo, pudiéndose aumentar también la secreción de insulina de las células β del islote. Las evidencias arrojadas por los estudios con animales y seres humanos también indican que un exceso de glucocorticoides deteriora la función cognitiva. Los resultados recientes indican que la inactivación de 11- β -HSD1 potencia la función de la memoria tanto en seres humanos como en ratones. La carbenoxolona, inhibidor de 11- β -HSD, ha mostrado que mejora la función cognitiva en ancianos sanos y diabéticos de tipo 2, y la inactivación del gen de 11- β -HSD1 evitó el deterioro inducido por la edad en ratones. Recientemente, la inhibición selectiva de 11- β -HSD1 con un agente farmacéutico ha mostrado que mejora la retención de la memoria en ratones.

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

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



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

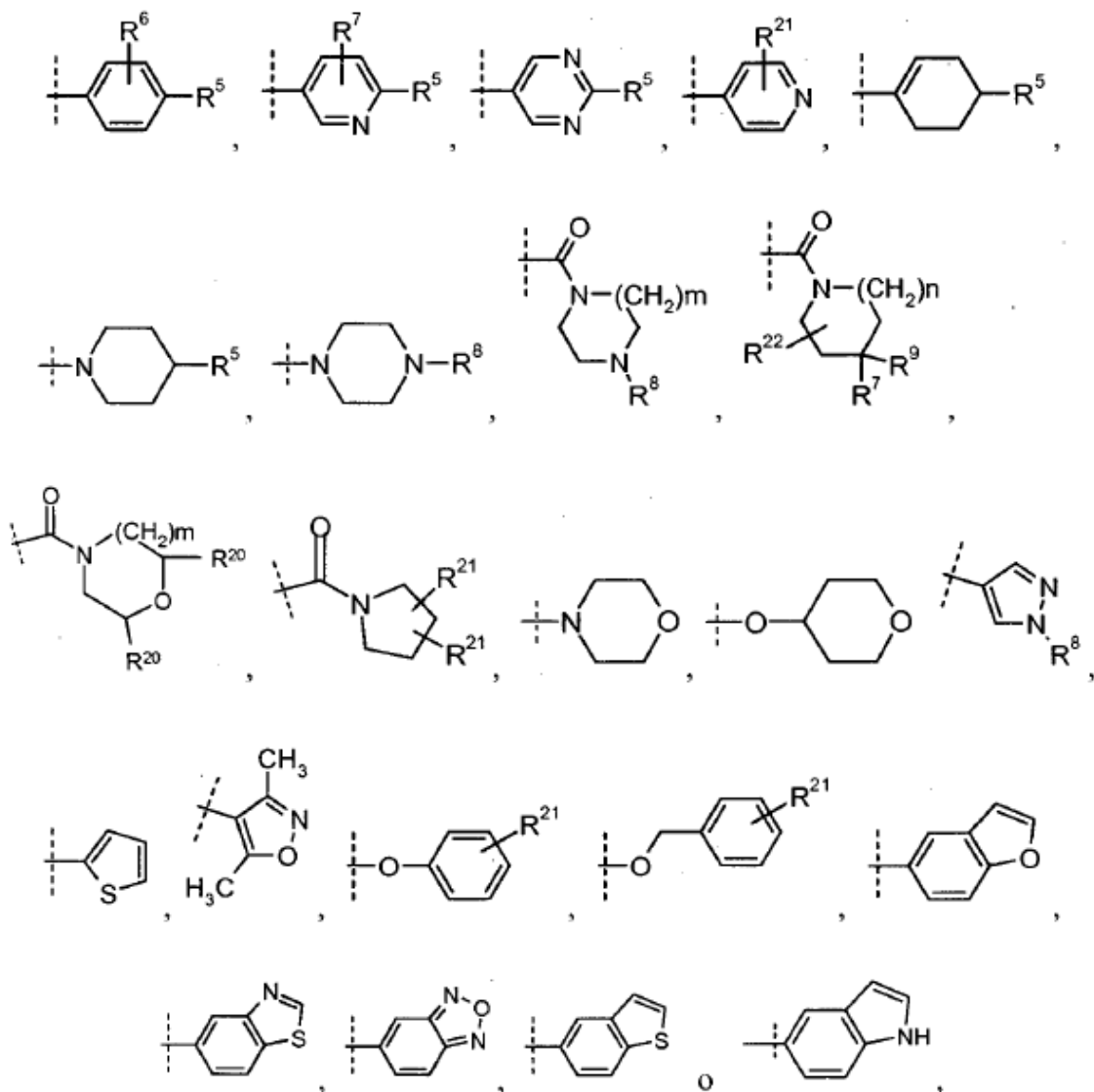
R^1 es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R^2 es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R^3 es -H o -halógeno;

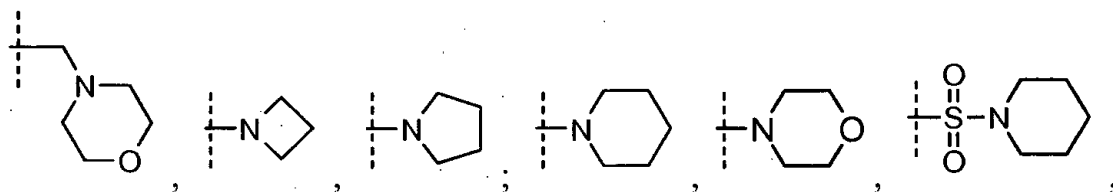
R^4 es -OH, -halógeno, -ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -SCF₃, -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -O-CH₂-C(O)NH₂,

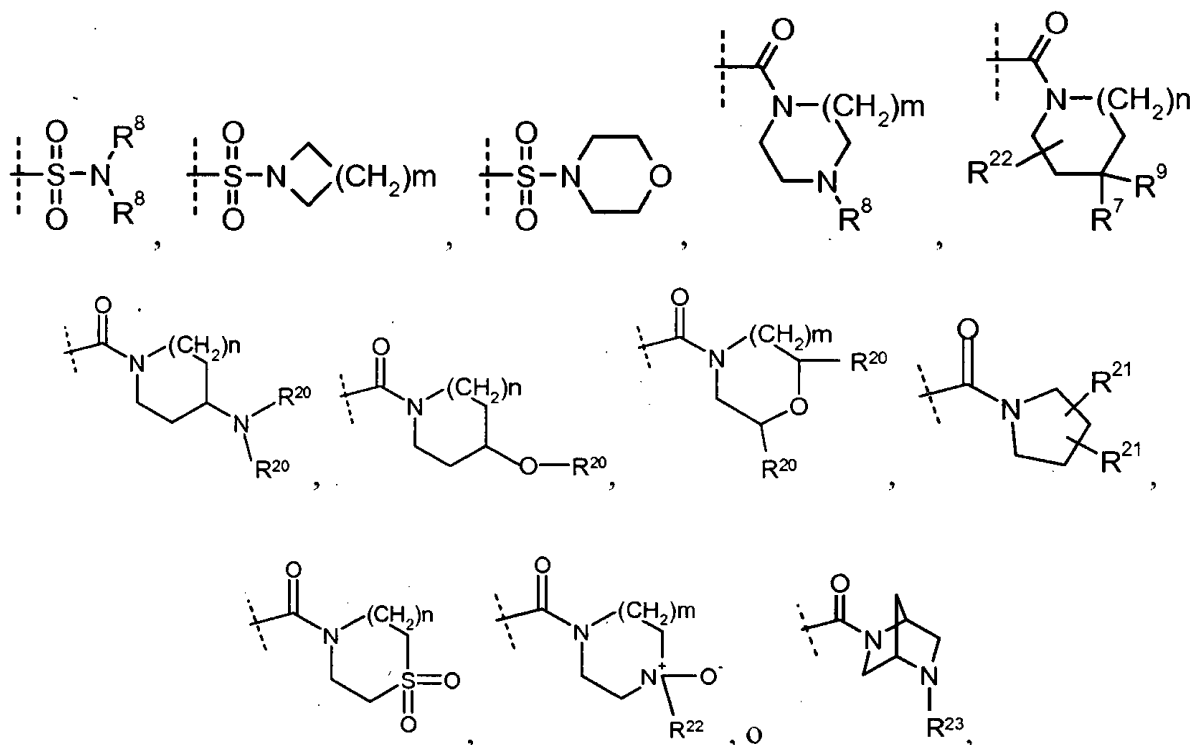
-cicloalquilo (C_3-C_8), -O-fenil-C(O)O-alquilo (C_1-C_4), -CH₂-fenilo, -NHSO₂-alquilo (C_1-C_4), -NHSO₂-fenil(R^{21})(R^{21}), -alquil (C_1-C_4)-C(O)N(R^{10})(R^{11}), -C(O)N(R^{10})(R^{11}),



5 en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^4 de la fórmula I; en la que m es 1, 2 o 3; en la que n es 0, 1 o 2; y en la que cuando n es 0, entonces "(CH₂)_n" es un enlace;

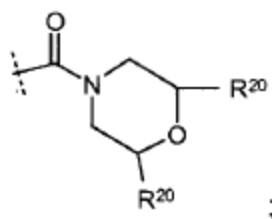
R^5 es -H, -halógeno, -OH, -CN, -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C_1-C_4), -C(O)-alquilo (C_1-C_4), -O-alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo (C_1-C_4), -N(R^8)(R^8), -fenil(R^{21})(R^{21}), -C(O)-NH-cicloalquilo (C_3-C_6),





en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición indicada por R⁵; en las que m es 1, 2 o 3; en las que n es 0, 1 o 2, y en las que cuando n es 0, entonces "(CH₂)n" es un enlace;

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



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

10 R⁸ es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), -S(O₂)-cicloalquilo (C₃-C₈) o -S(O₂)-alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁹ es -H o -halógeno;

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

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

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

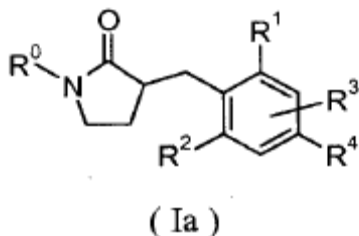
20 R²² es, de forma independiente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R²³ es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₄) o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄).

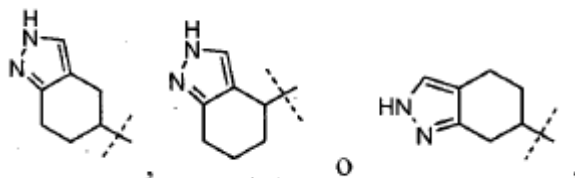
La presente invención proporciona compuestos de fórmula I que son útiles como inhibidores selectivos y potentes de 11-β-HSD1. La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento del síndrome metabólico y trastornos relacionados que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según lo descrito anteriormente con detalle. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, hay ciertos compuestos que son particularmente interesantes y preferidos. Los siguientes listados exponen varios grupos de compuestos preferentes.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^0 es

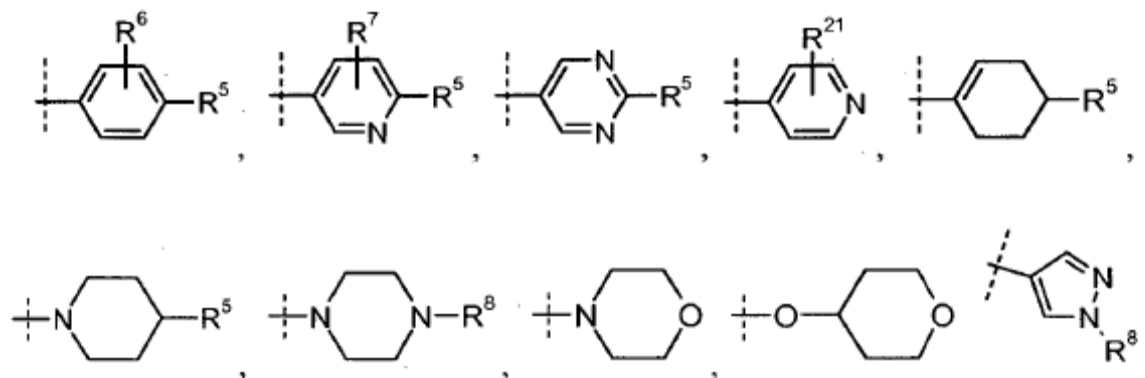


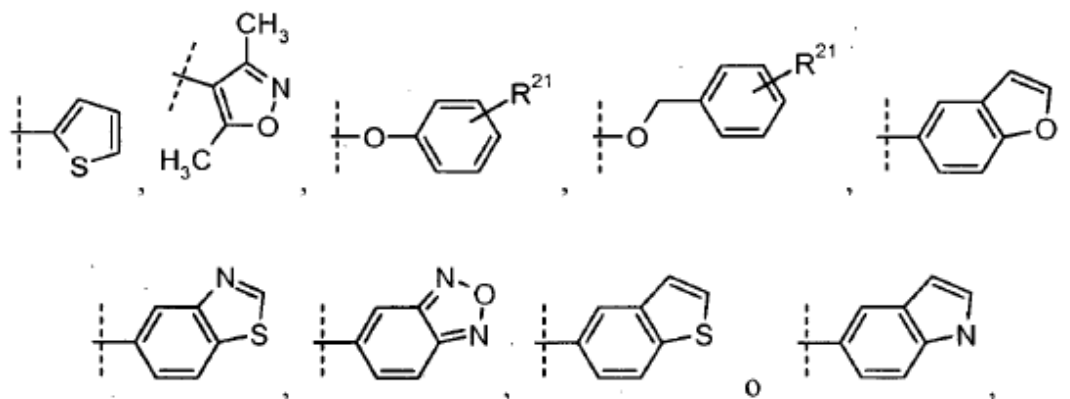
- 10 en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^0 de la fórmula Ia;

R^1 es -halógeno; R^2 es -halógeno; R^3 es -H o -halógeno;

R^4 es -OH, halógeno, ciano, -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C_1 - C_6) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -SCF₃, -C(O)O-alquilo (C_1 - C_4), -O-CH₂-C(O)NH₂, -cicloalquilo (C_3 - C_8), -O-fenil-C(O)O-alquilo (C_1 - C_4), -CH₂-fenilo, -NHSO₂-alquilo (C_1 - C_4), -NHSO₂-fenil(R^{21})(R^{21}), -alquil (C_1 - C_4)-C(O)N(R^{10})(R^{11}),

15

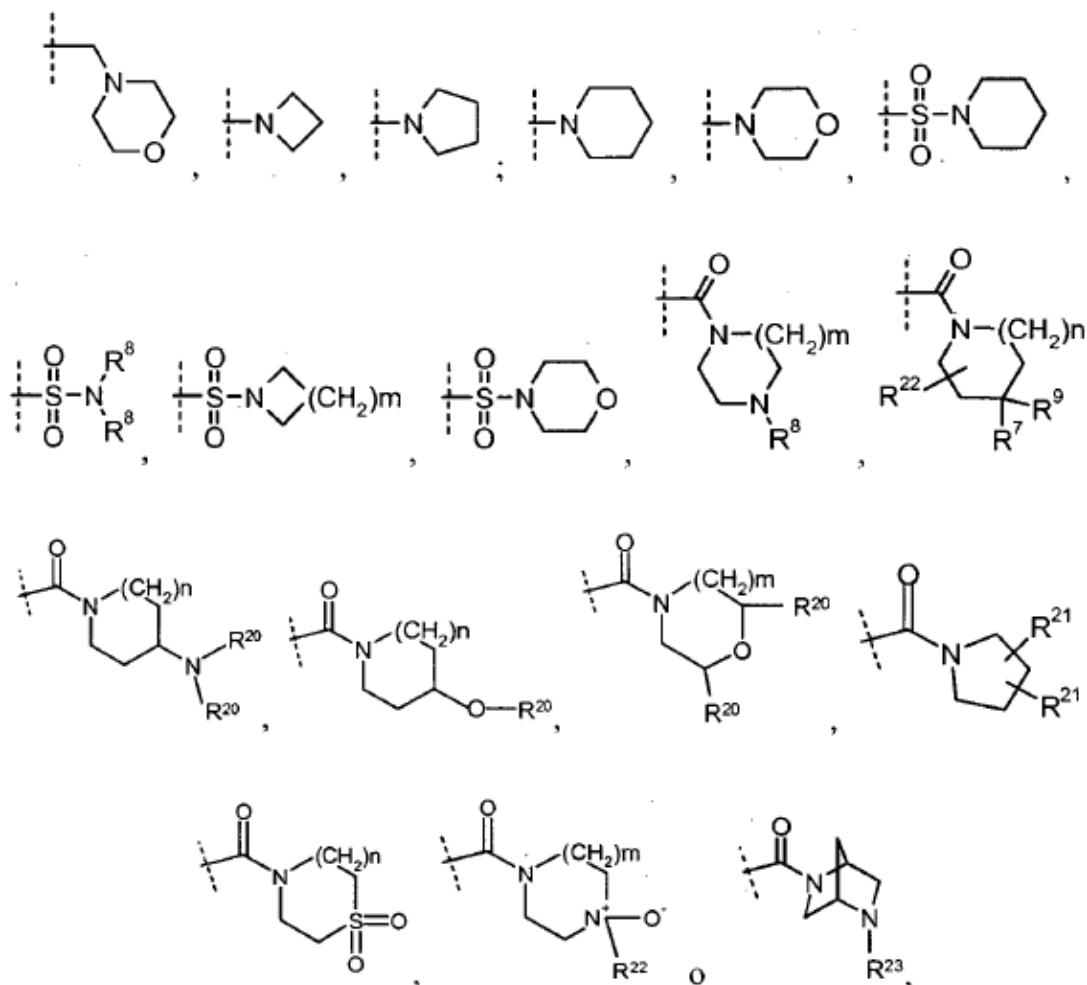




en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^4 de la fórmula Ia;

R^5 es -H, -halógeno, -OH, -CN, -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C_1 - C_4), -C(O)-alquilo (C_1 - C_4), -O-alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo (C_1 - C_4), -N(R^6)(R^6), -fenil(R^{21})(R^{21}), -C(O)-NH-cicloalquilo (C_3 - C_6),

5



en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición indicada por R^5 ; en las que m es 1, 2 o 3; en las que n es 0, 1 o 2, y en las que cuando n es 0, entonces "(CH₂)n" es un enlace;

R^6 es -H, -halógeno, -CN o -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

R^7 es -H, -halógeno o -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^8 es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C_3-C_8) o -S(O₂)-alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

5 R^9 es -H o -halógeno;

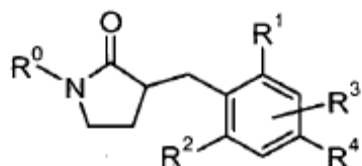
R^{20} es, de forma independiente en cada aparición, -H o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^{21} es, de forma independiente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R^{22} es, de forma independiente en cada aparición, -H o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

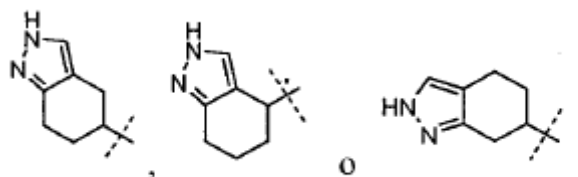
R^{23} es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C_1-C_3) o -C(O)O-alquilo (C_1-C_4).

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

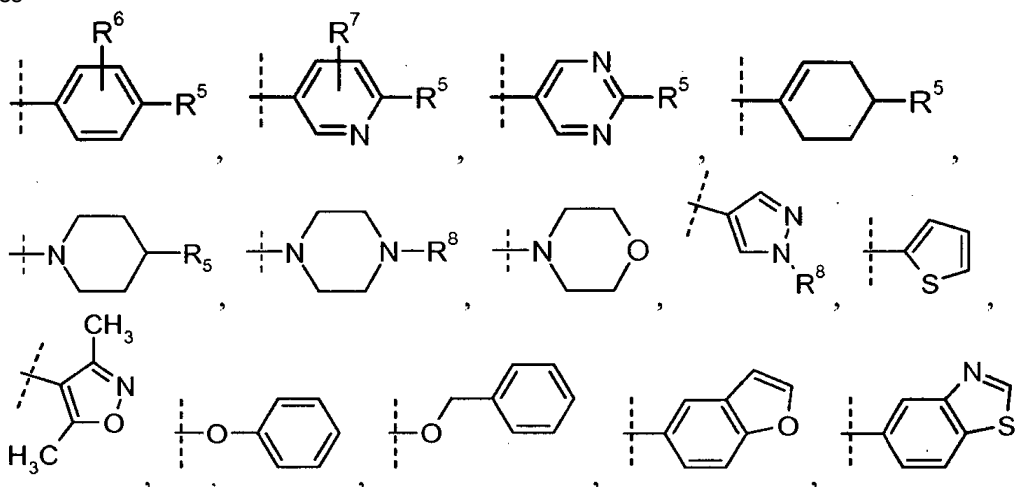


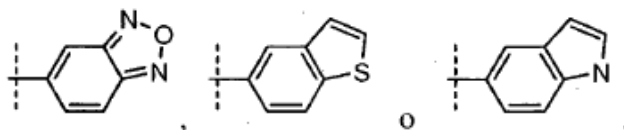
(Ia)

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^0 es



en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^0 de la fórmula Ia;
 R^1 es -cloro, -flúor o -bromo; R^2 es -cloro, -flúor o -bromo; R^3 es -H o -halógeno;
 R^4 es

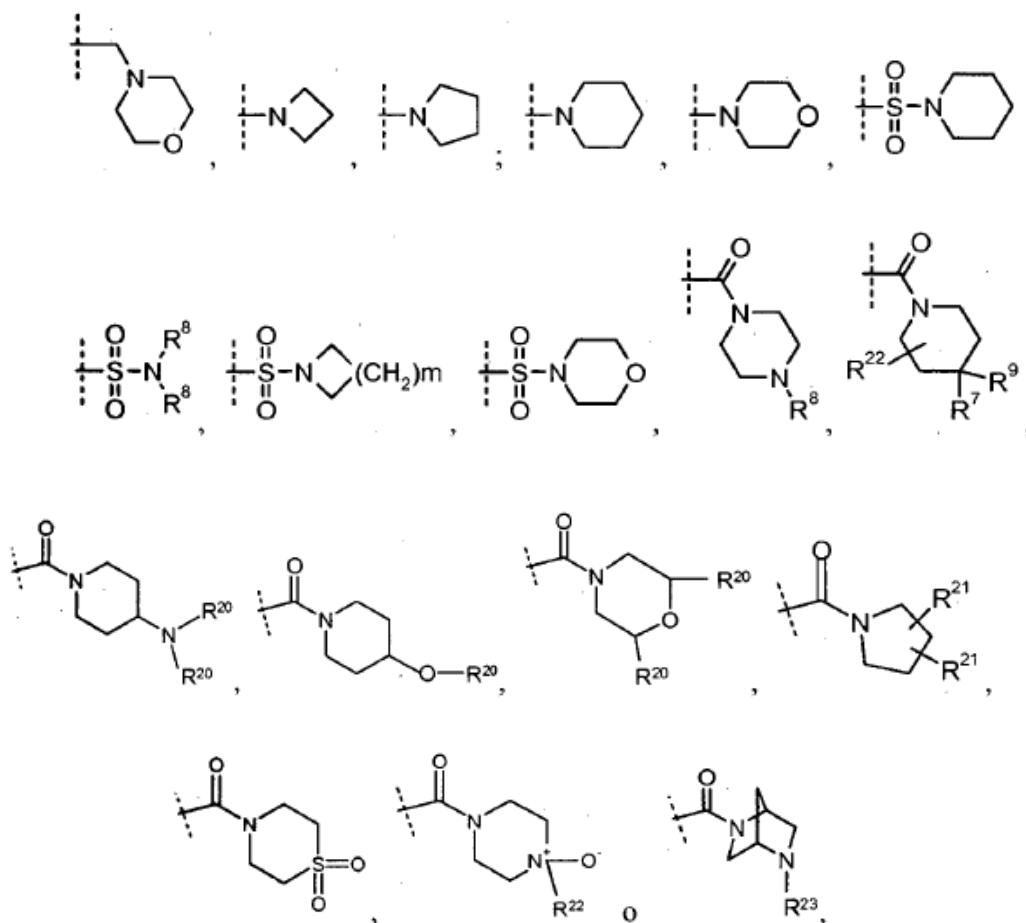




en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^4 de la fórmula Ia;

R^5 es -H, -halógeno, -OH, -CN, -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C_1 - C_4), -C(O)-alquilo (C_1 - C_4), -O-alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo (C_1 - C_4), -N(R^8)(R^8), -fenil(R^{21})(R^{21}), -C(O)-NH-cicloalquilo (C_3 - C_6),

5



en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición indicada por R^5 ; en las que m es 1, 2 o 3;

10 R^6 es -H, -halógeno, -CN o -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

R^7 es -H, -halógeno o -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^8 es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C_1 - C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-alquilo (C_1 - C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C_3 - C_8) o -S(O₂)-alquilo (C_1 - C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

15 R^9 es -H o -halógeno;

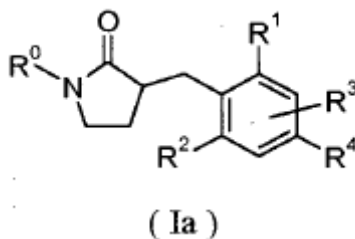
R^{20} es, de forma independiente en cada aparición, -H o -alquilo (C_1 - C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^{21} es, de forma independiente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C_1 - C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

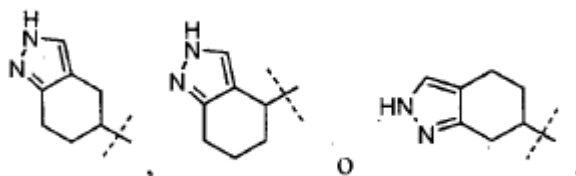
R^{22} es, de forma independiente en cada aparición, -H o -alquilo (C_1 - C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

5 R^{23} es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C_1 - C_3) o -C(O)O-alquilo (C_1 - C_4).

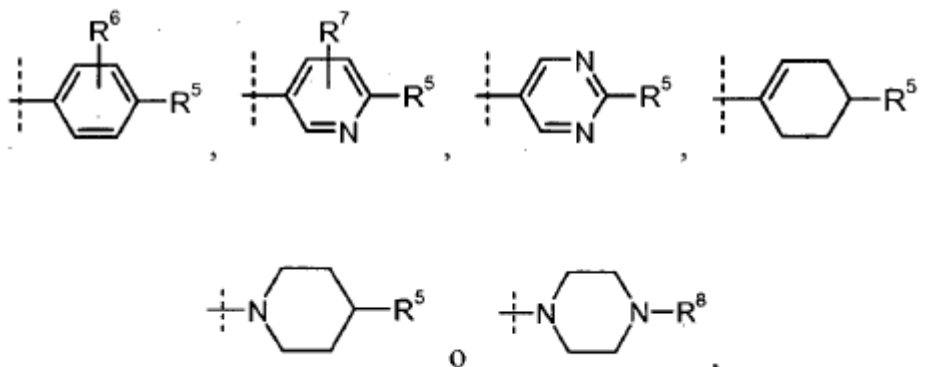
En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula Ia:



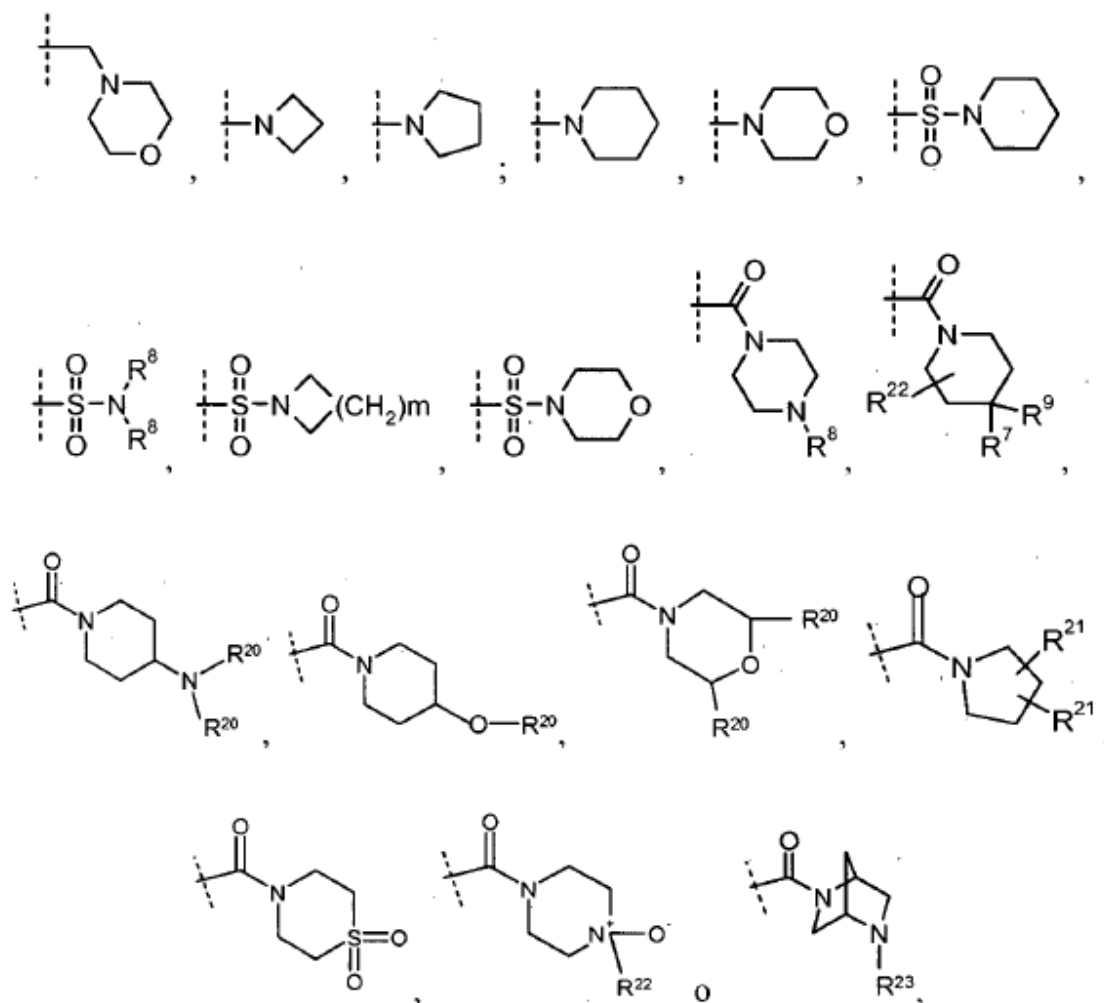
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^0 es



10 en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^0 de la fórmula Ia;
 R^1 es -cloro, -flúor o -bromo; R^2 es -cloro, -flúor o -bromo; R^3 es -H o -halógeno;
 R^4 es



15 en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^4 de la fórmula Ia;
 R^5 es -H, -halógeno, -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C_1 - C_4), -C(O)-alquilo (C_1 - C_4), -O-alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo (C_1 - C_4), -N(R^8)(R^8),



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

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

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

5 R⁸ es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈) o -S(O₂)-alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁹ es -H o -halógeno;

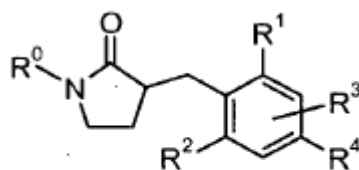
10 R²⁰ es, de forma independiente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

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

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

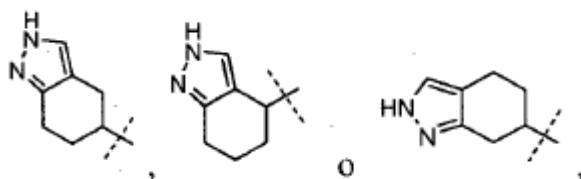
15 R²³ es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₃) o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄).

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



(Ia)

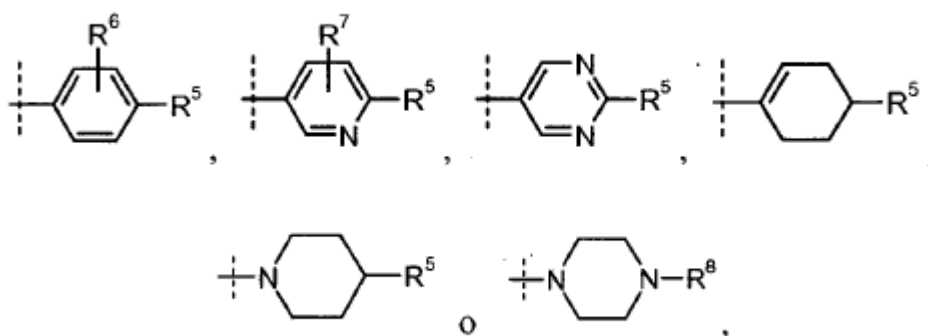
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^0 es:



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

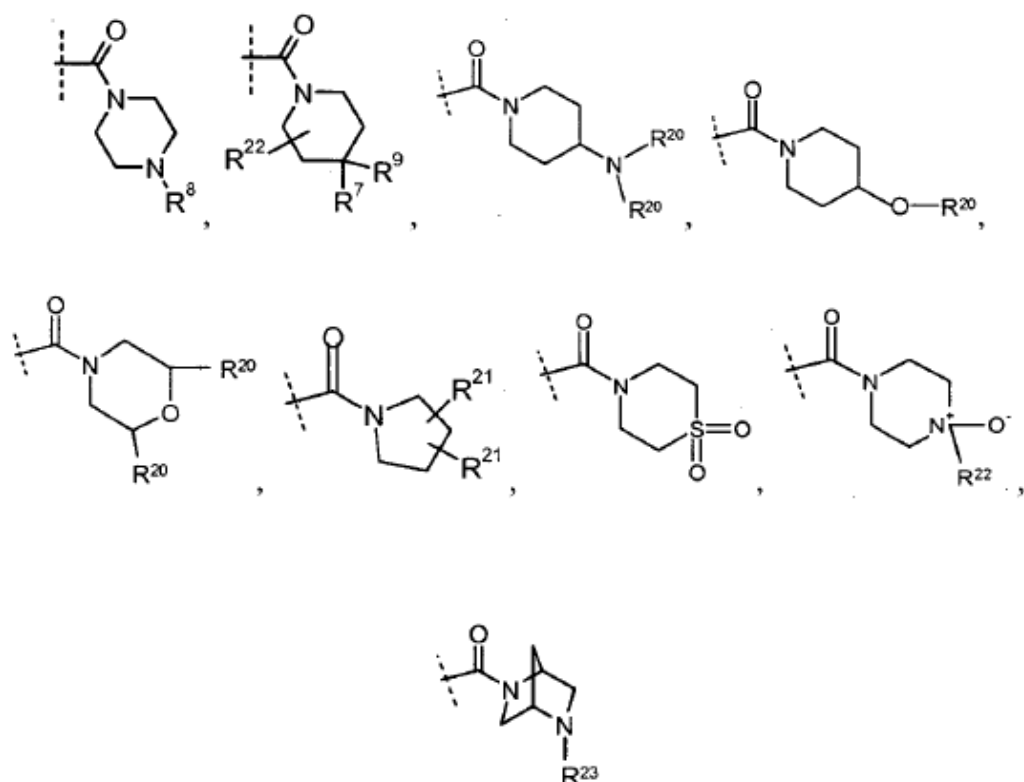
R^1 es -cloro, -flúor o -bromo; R^2 es -cloro, -flúor o -bromo; R^3 es -H o -halógeno;

5 R^4 es



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

R^5 es



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

R^6 es -H, -halógeno, -CN o -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^7 es -H, -halógeno o -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

5 R^8 es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C_3-C_8) o -S(O₂)-alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^9 es -H o -halógeno;

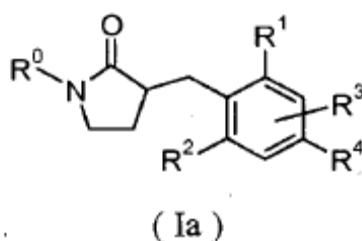
R^{20} es, de forma independiente en cada aparición, -H o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R^{21} es, de forma independiente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

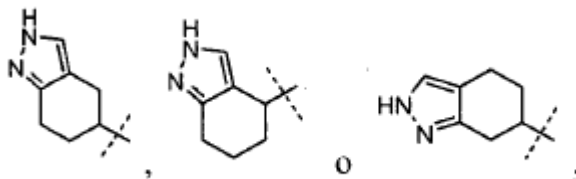
R^{22} es, de forma independiente en cada aparición, -H o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R^{23} es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C_1-C_3) o -C(O)O-alquilo (C_1-C_4).

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

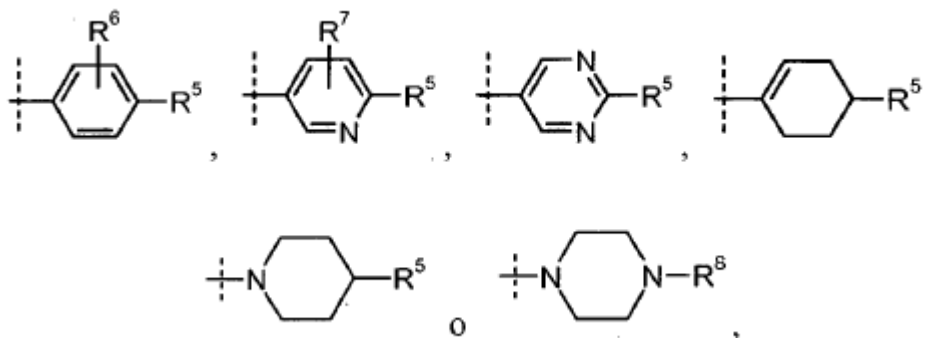


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^0 es:



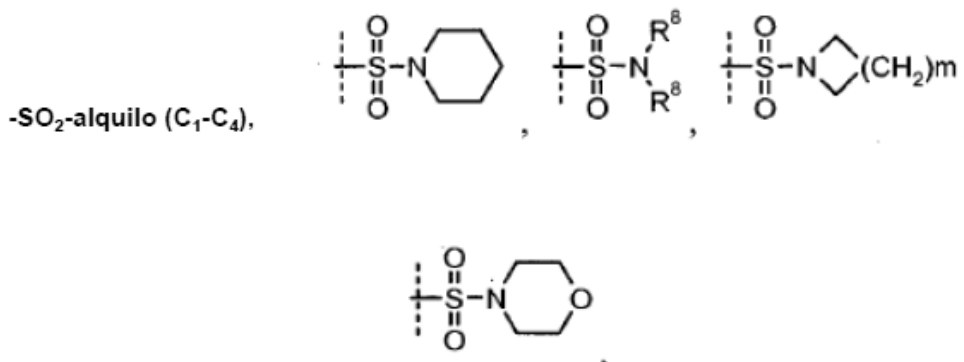
en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^0 de la fórmula la;

20 R^1 es -cloro, -flúor o -bromo; R^2 es -cloro, -flúor o -bromo; R^3 es -H o -halógeno; R^4 es



en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^4 de la fórmula la; R^5 es

25



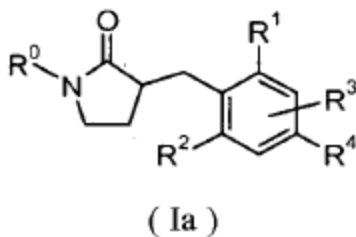
en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición indicada por R⁵; en la que m es 1, 2 o 3;

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

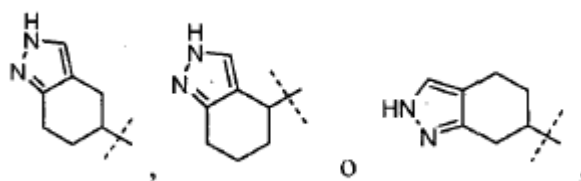
R⁷ es -H, -halógeno o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

- 5 R⁸ es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈) o -S(O₂)-alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

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



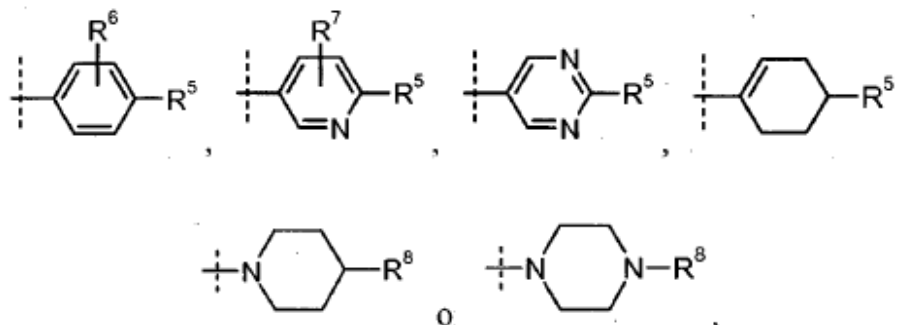
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁰ es:



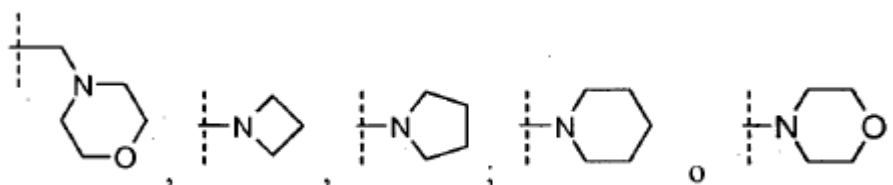
en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R⁰ de la fórmula Ia;

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

- 15 R⁴ es



en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^4 de la fórmula Ia;
 R^5 es $-N(R^8)(R^8)$,

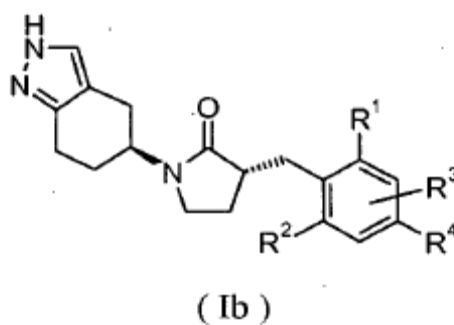


5

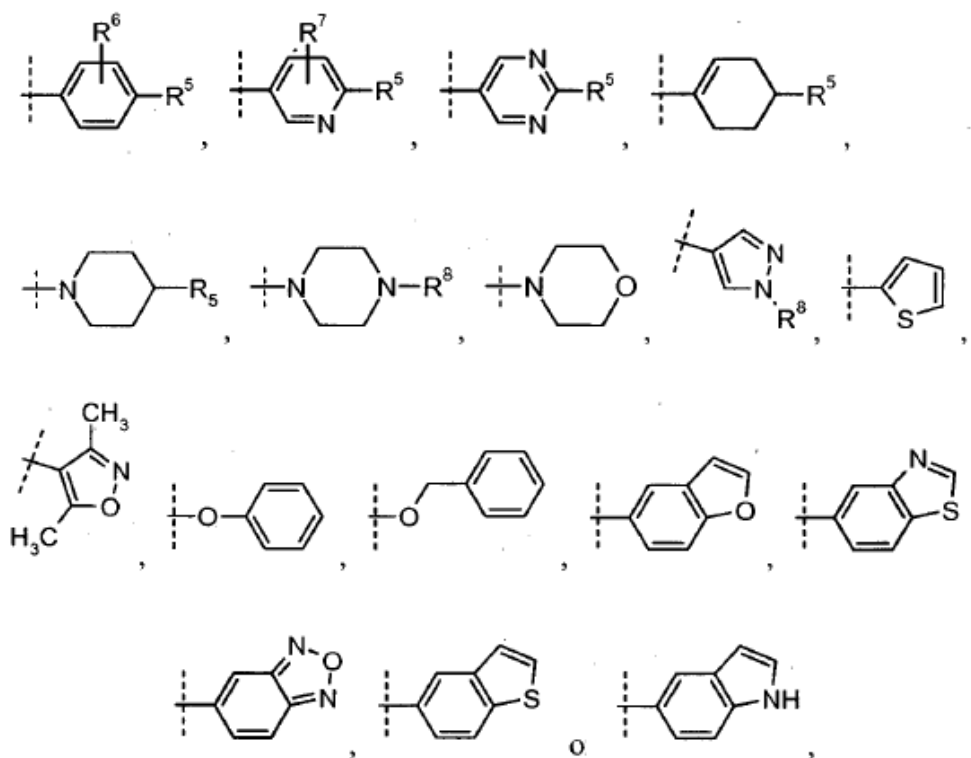
en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición indicada por R^5 ;
 R^6 es $-H$, $-halógeno$, $-CN$ o $-alquilo$ (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
 R^7 es $-H$, $-halógeno$ o $-alquilo$ (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

10 R^8 es, de forma independiente en cada aparición, $-H$, $-alquilo$ (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), $-C(O)-alquilo$ (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), $-C(O)-cicloalquilo$ (C_3-C_8) o $-S(O_2)-alquilo$ (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

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



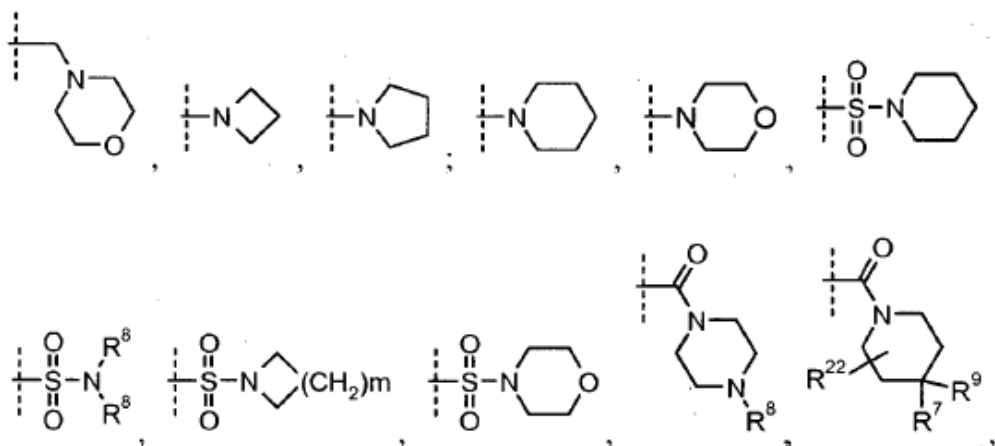
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
 R^1 es $-cloro$, $-flúor$ o $-bromo$; R^2 es $-cloro$, $-flúor$ o $-bromo$; R^3 es $-H$ o $-halógeno$;
 R^4 es

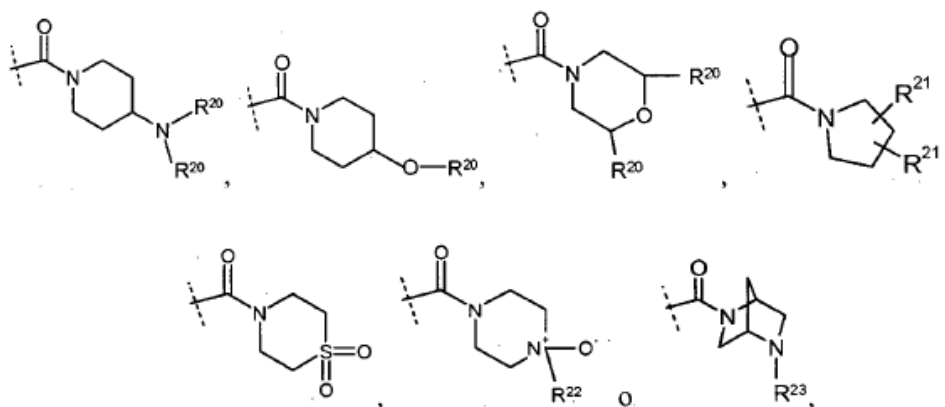


en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^4 de la fórmula Ib;

R^5 es -H, -halógeno, -OH, -CN, -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C_1 - C_4), -C(O)-alquilo (C_1 - C_4), -O-alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo (C_1 - C_4), -N(R^8)(R^8), -fenil(R^{21})(R^{21}), -C(O)-NH-cicloalquilo (C_3 - C_6),

5





en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición indicada por R^5 ; en las que m es 1, 2 o 3;

R^6 es -H, -halógeno, -CN o -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

5 R^7 es -H, -halógeno o -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^8 es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C_1 - C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-alquilo (C_1 - C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C_3 - C_8) o -S(O₂)-alquilo (C_1 - C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^9 es -H o -halógeno;

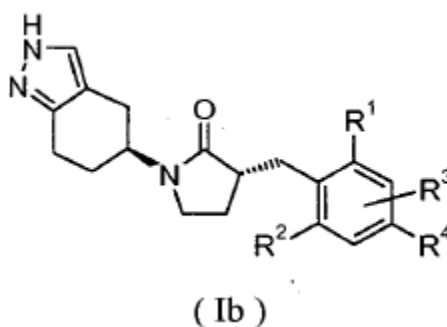
10 R^{20} es, de forma independiente en cada aparición, -H o -alquilo (C_1 - C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^{21} es, de forma independiente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C_1 - C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

15 R^{22} es, de forma independiente en cada aparición, -H o -alquilo (C_1 - C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R^{23} es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C_1 - C_3) o -C(O)O-alquilo (C_1 - C_4).

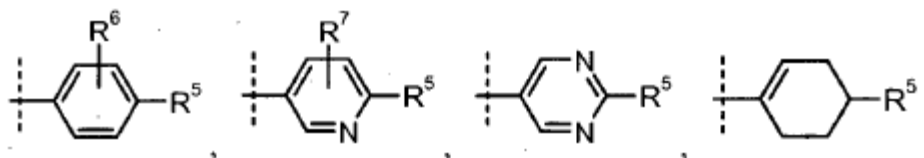
En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula Ib:

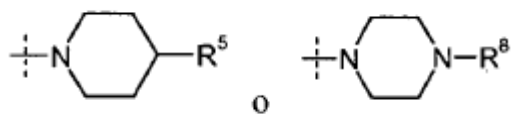


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

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

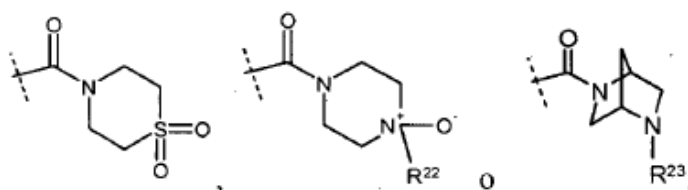
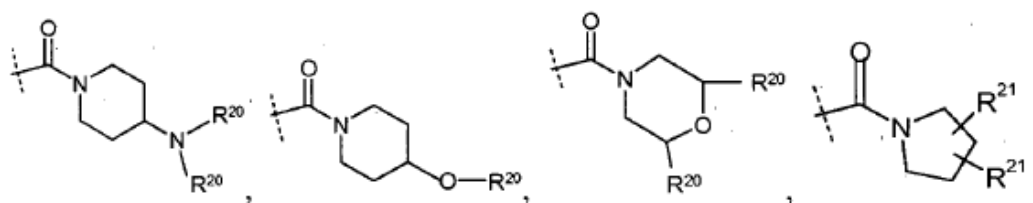
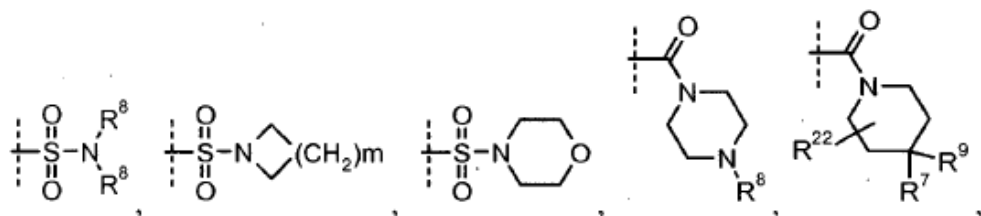
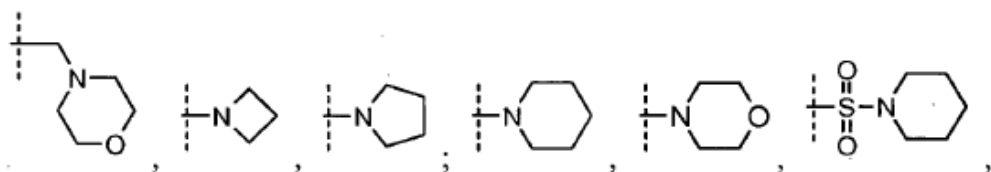
R^4 es





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

R^5 es -H, -halógeno, -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C_1 - C_4), -C(O)-alquilo (C_1 - C_4), -O-alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo (C_1 - C_4), -N(R^8)(R^8),



en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición indicada por R^5 ; en las que m es 1, 2 o 3;

R^6 es -H, -halógeno, -CN o -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

R^7 es -H, -halógeno o -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^8 es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C_1 - C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-alquilo (C_1 - C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C_3 - C_8) o -S(O₂)-alquilo (C_1 - C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^9 es -H o -halógeno;

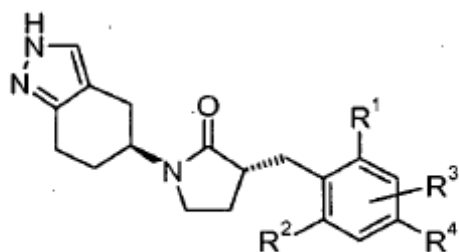
R^{20} es, de forma independiente en cada aparición, -H o -alquilo (C_1 - C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^{21} es, de forma independiente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C_1 - C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^{22} es, de forma independiente en cada aparición, -H o -alquilo (C_1 - C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R^{23} es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C_1 - C_3) o -C(O)O-alquilo (C_1 - C_4).

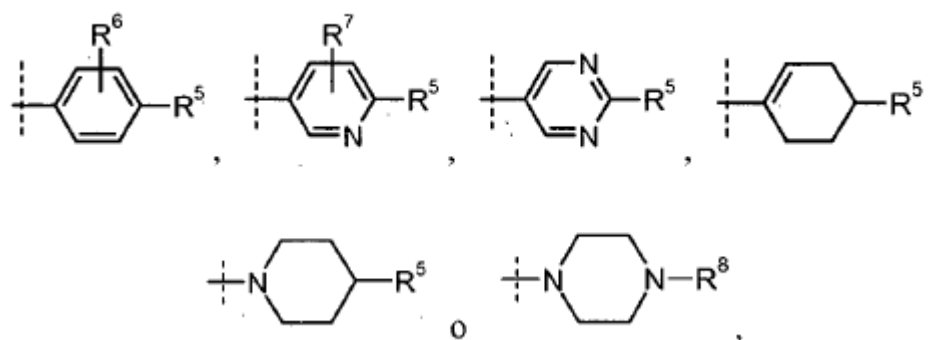
En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula Ib:



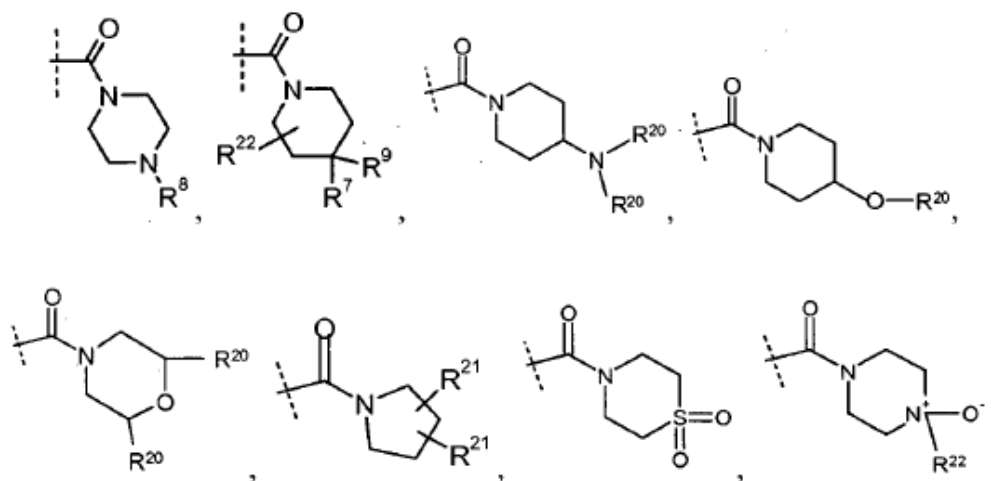
(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
 R^1 es -cloro, -flúor o -bromo; R^2 es -cloro, -flúor o -bromo; R^3 es -H o -halógeno;
 R^4 es

5

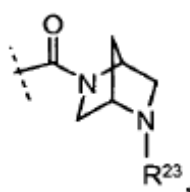


en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^4 de la fórmula Ib;
 R^5 es



10

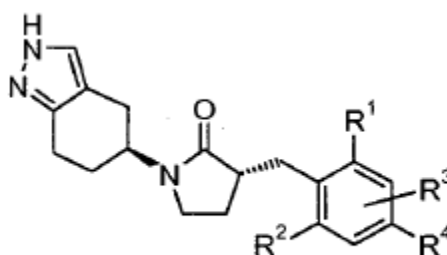
o



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

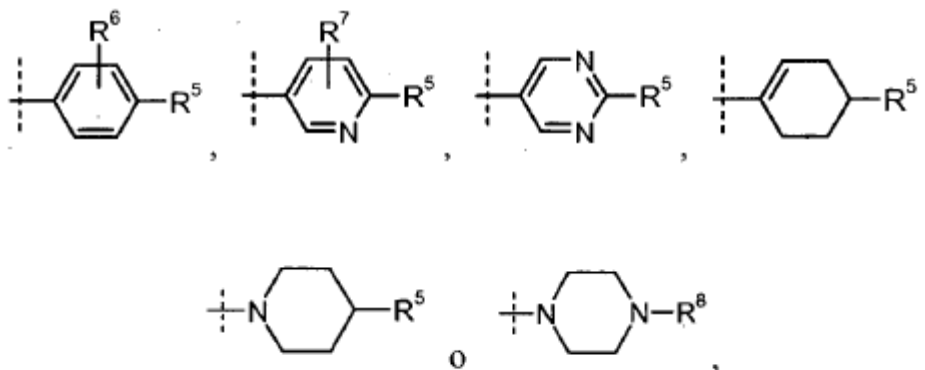
R^6 es -H, -halógeno, -CN o -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
 R^7 es -H, -halógeno o -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
 R^8 es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C_3-C_8) o -S(O₂)-alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
 R^9 es -H o -halógeno;
 R^{20} es, de forma independiente en cada aparición, -H o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
 R^{21} es, de forma independiente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
 R^{22} es, de forma independiente en cada aparición, -H o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y
 R^{23} es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C_1-C_3) o -C(O)O-alquilo (C_1-C_4).

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

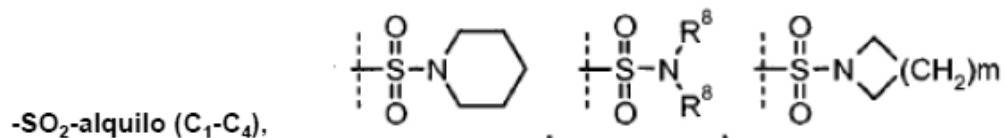


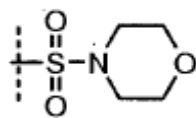
(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
 R^1 es -cloro, -flúor o -bromo; R^2 es -cloro, -flúor o -bromo; R^3 es -H o -halógeno;
 R^4 es



en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^4 de la fórmula Ib;
 R^5 es





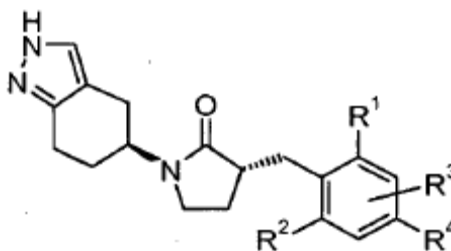
en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición indicada por R^5 ; en la que m es 1, 2 o 3;

R^6 es -H, -halógeno, -CN o -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

R^7 es -H, -halógeno o -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

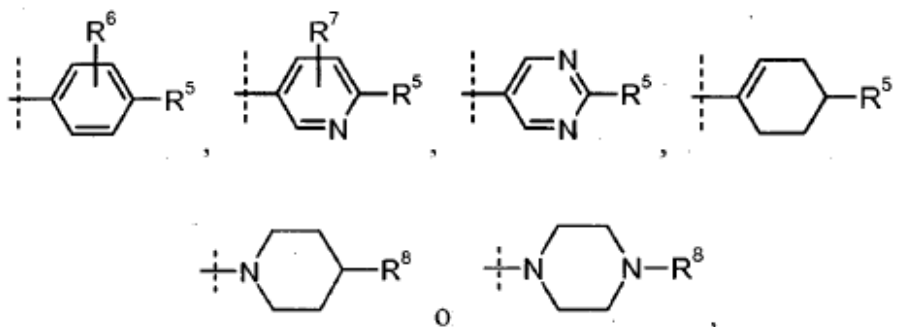
- 5 R^8 es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C_3-C_8) o -S(O₂)-alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

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

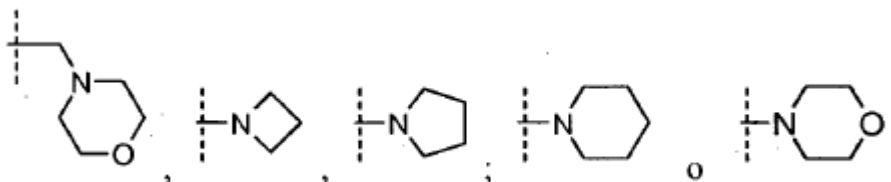


(Ib)

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
 R^1 es -cloro, -flúor o -bromo; R^2 es -cloro, -flúor o -bromo; R^3 es -H o -halógeno;
 R^4 es



- 15 en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^4 de la fórmula Ib;
 R^5 es -N(R^8)(R^3),



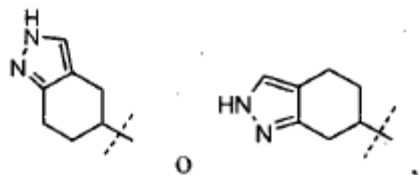
en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición indicada por R^5 ;

R^6 es -H, -halógeno, -CN o -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

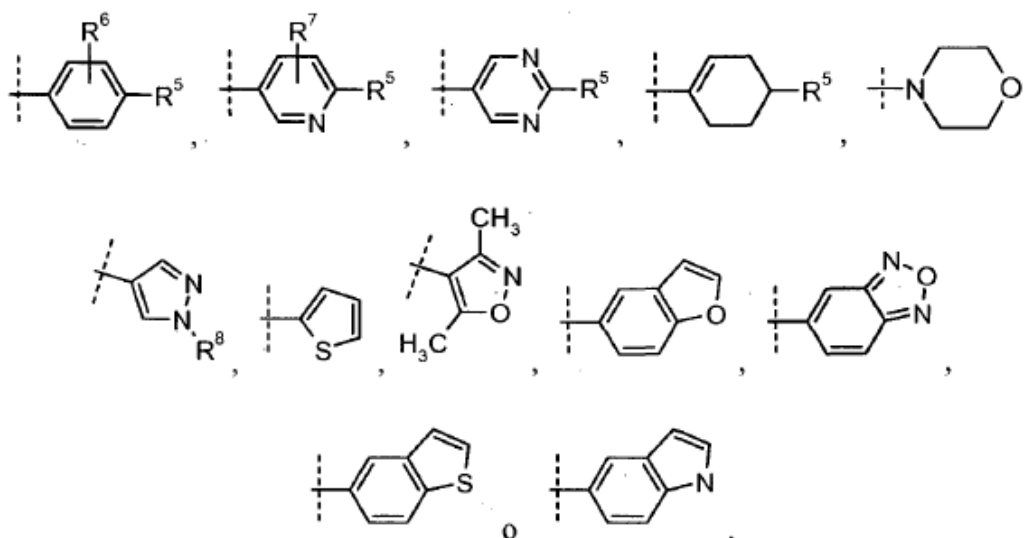
R^7 es -H, -halógeno o -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

- 20 R^8 es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C_3-C_8) o -S(O₂)-alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

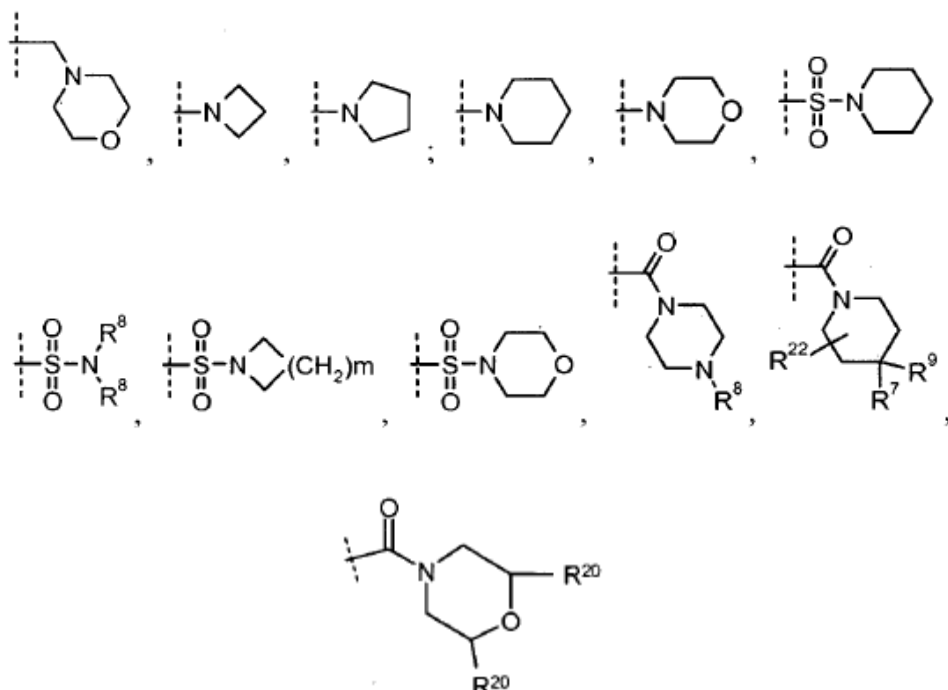
En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^0 es



- 5 en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^0 de la fórmula Ia; R^1 es -cloro; R^2 es -cloro; R^3 es -H; R^4 es



- 10 en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^4 de la fórmula Ia; R^5 es -H, -cloro, -flúor, -CH₃, -CF₃, -O-CF₃, -SO₂-CH₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -O-H(CH₃)₂, -C(O)O-CH₃, -N(-CH₃)(-CH₃),



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

R^6 es -H, -cloro, -flúor, -bromo, -CH₃ o -CF₃;

R^7 es -H, -cloro, -flúor o -bromo;

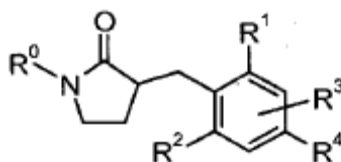
R^8 se selecciona, de manera independiente en cada aparición, entre -H, -CH₃, -CH₂-CH₃, -C(CH₃)₃ o -CH(CH₃)₂;

R^9 es -H o -cloro, -flúor o -bromo;

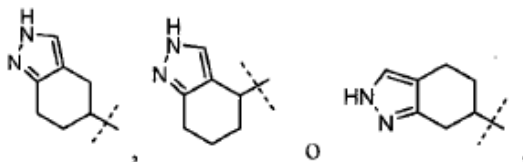
5 R^{20} se selecciona, de manera independiente en cada aparición, entre -H o -CH₃; y

R^{22} se selecciona, de manera independiente en cada aparición, entre -H.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^0 es

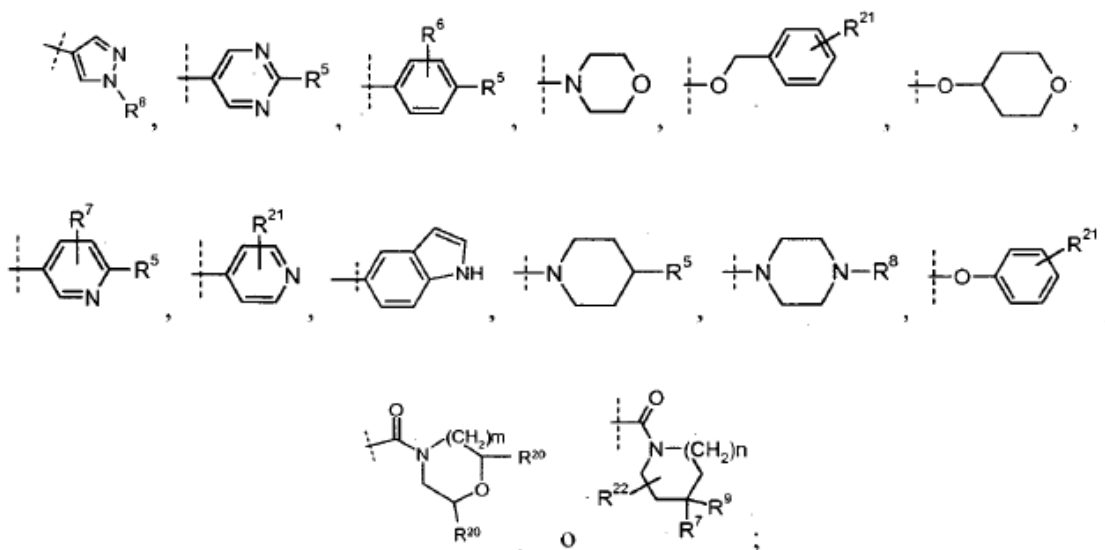


10

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

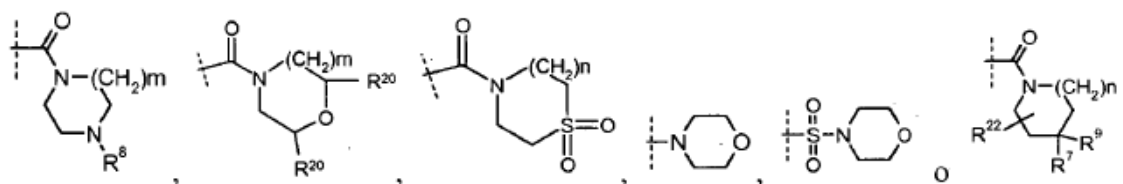
R^1 es -H, -Cl, -F o -CH₃; R^2 es -Cl, -F o -CH₃; R^3 es -H o -F;

R^4 es -OCH₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -CF₃, -O-H(CH₃)₂, -O-CH₂-C(O)NH₂, -C(O)N(R^{10})(R^{11}),



15

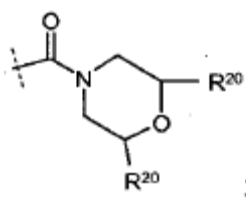
R^5 es -H, -C(O)-NH-ciclopropilo, -CN, -F, -OCF₃, -Cl, -CF₃, -O-H(CH₃)₂, -CH₃, -C(O)OH, -N(R^8)(R^8), -OH, -SO₂-CH₃-, fenil(R^{21})(R^{21}),



20

en las que m es 1 y n es 1;

R^6 es -H, -CN, -OCF₃, -OCH₃ o

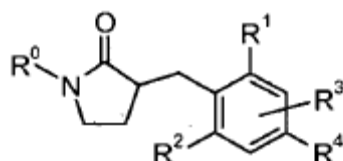


R^7 es -H, -F o $-CF_3$;

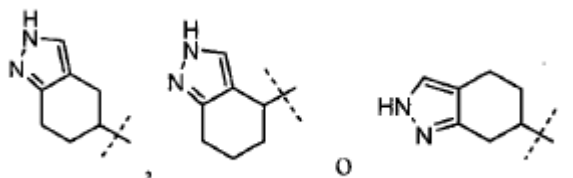
R^8 es -H, $-CH_3$, $-S(O_2)-CH_3$, $-CF_3$ o $-C(O)-CH_3$; R^9 es -H o -F; R^{10} es $-CH_2CH(CH_3)_2$;

R^{11} es -H; R^{20} es -H; R^{21} es -F o -H; y R^{22} es -H.

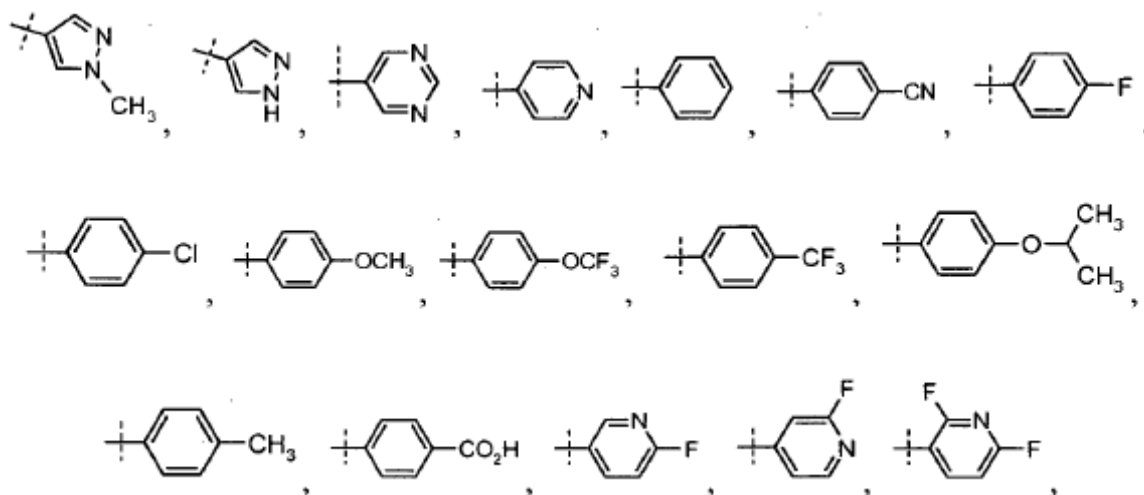
- 5 En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula:

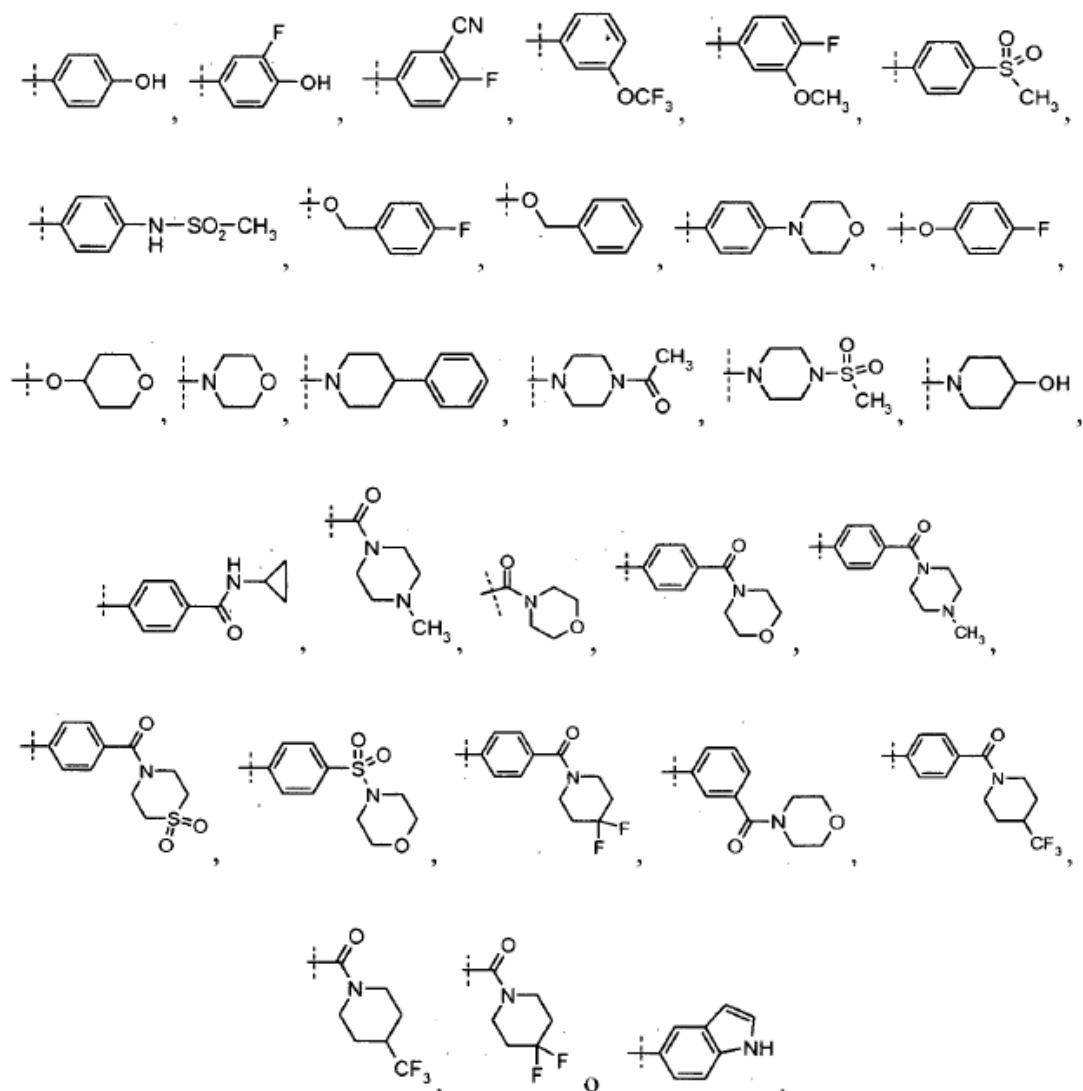


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^0 es

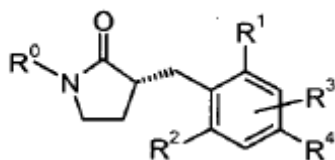


- 10 en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^0 ;
 R^1 es -H, -Cl, -F o $-CH_3$; R^2 es -Cl, -F o $-CH_3$; R^3 es -H o -F; y
 R^4 es $-OCH_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-CF_3$, $-O-H(CH_3)_2$, $-O-CH_2-C(O)NH_2$, $-C(O)-NH-CH_2CH(CH_3)_2$,

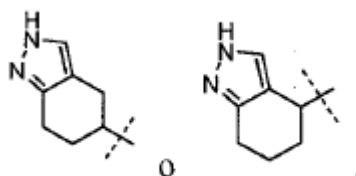




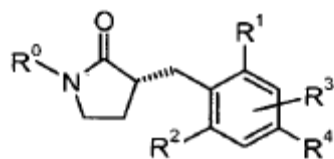
- 5 Se proporcionan otras realizaciones de la invención en las que se concreta todavía más cada una de las realizaciones descritas anteriormente en el presente documento como se describe en las siguientes preferencias. En concreto, cada una de las siguientes preferencias se combina de manera independiente con cada una de las realizaciones anteriores, y la combinación en particular proporciona otra realización en la que la variable indicada en la preferencia se limita de acuerdo con la preferencia. Preferentemente, las realizaciones de la invención están representadas estructuralmente por la fórmula:



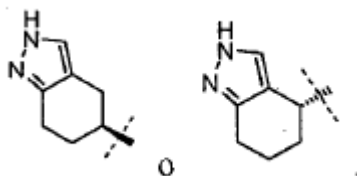
en la que R^0 es



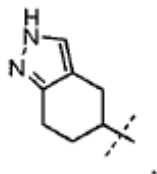
Preferentemente, las realizaciones de la invención están representadas estructuralmente por la fórmula:



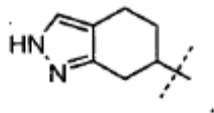
en la que R^0 es



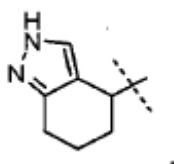
5 Preferentemente, R^0 es



Preferentemente, R^0 es

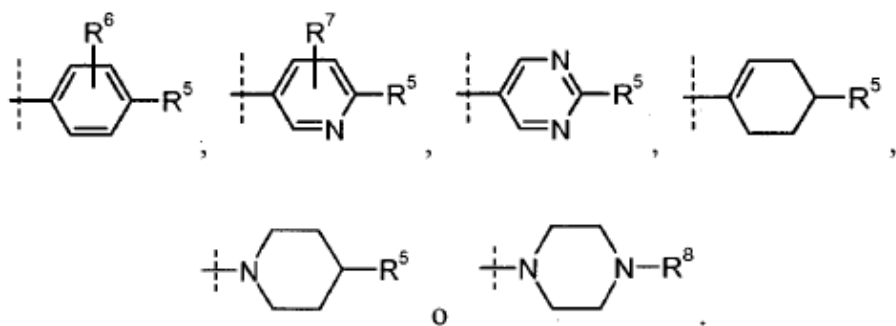


Preferentemente, R^0 es

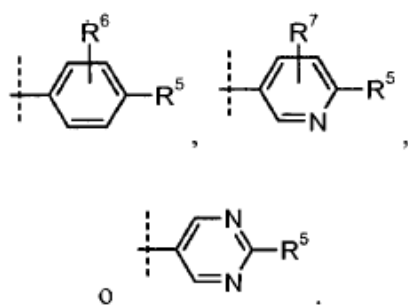


10

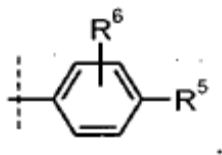
Preferentemente, R^1 es halógeno. Preferentemente, R^1 es $-CH_3$. Preferentemente, R^1 es -cloro, -flúor o -bromo. Preferentemente, R^1 es -cloro. Preferentemente, R^1 es -flúor. Preferentemente, R^1 es -bromo. Preferentemente, R^2 es halógeno. Preferentemente, R^2 es $-CH_3$. Preferentemente, R^2 es -cloro, -flúor o -bromo. Preferentemente, R^2 es -cloro. Preferentemente, R^2 es -flúor. Preferentemente, R^2 es -bromo. Preferentemente, R^1 es -cloro y R^2 es -cloro. 15 Preferentemente, R^3 es -H. Preferentemente, R^3 es halógeno. Preferentemente R^4 es



Preferentemente, R^4 es

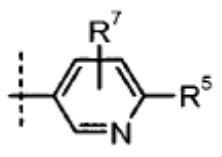


Preferentemente, R^4 es

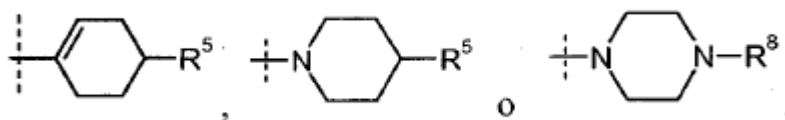


5

Preferentemente, R^4 es

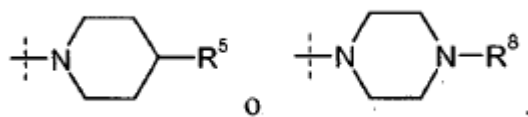


Preferentemente, R^4 es

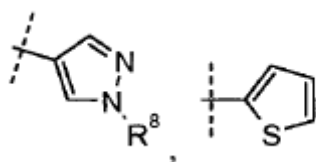


10

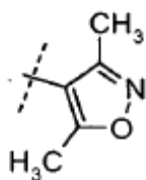
Preferentemente, R^4 es



Preferentemente, R⁴ es

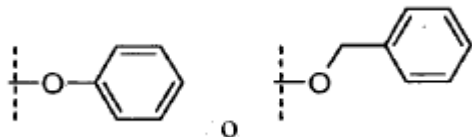


o

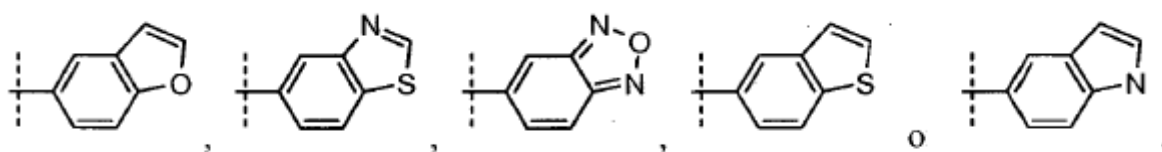


5

Preferentemente, R⁴ es

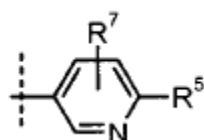


Preferentemente, R⁴ es

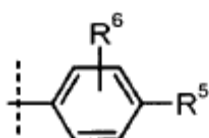


10

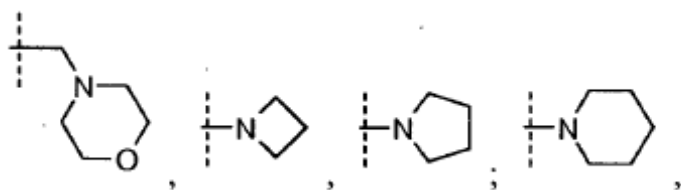
Preferentemente, R⁴ es



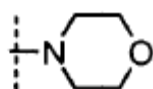
y R⁷ es hidrógeno. Preferentemente, R⁴ es



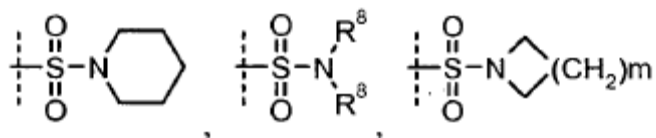
y R^6 es hidrógeno. Preferentemente, R^5 es $-N(R^8)(R^8)$



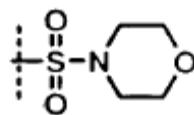
o



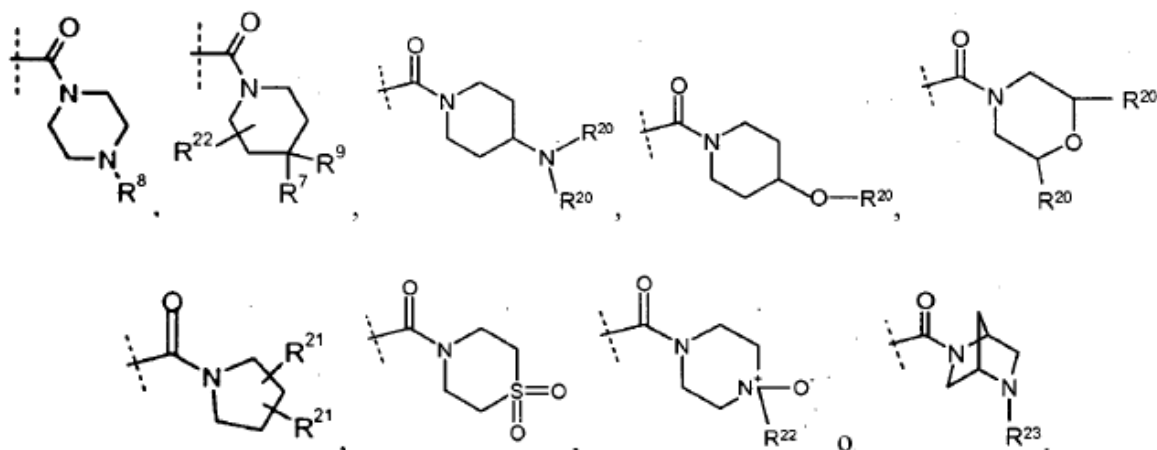
5 Preferentemente, R^5 es $-SO_2$ -alquilo (C_1 - C_4),



o

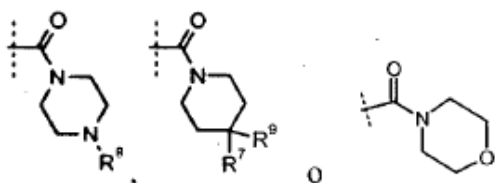


Preferentemente, R^5 es



10

Preferentemente R^5 es



Preferentemente, R^5 es cloro o flúor. Preferentemente, R^5 es flúor. Preferentemente, R^6 es -H. Preferentemente, R^6 es -halógeno. Preferentemente, R^6 es -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R^7 es -H. Preferentemente, R^7 es -halógeno o -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R^7 es -halógeno. Preferentemente, R^7 es -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R^8 es, de manera independiente en cada aparición, -H. Preferentemente, R^8 es, de manera independiente en cada aparición, -alquilo (C_1 - C_3). Preferentemente, R^8 es, de manera independiente en cada aparición, - CH_3 . Preferentemente, R^9 es -H. Preferentemente, R^9 es halógeno. Preferentemente, R^7 es -flúor y R^9 es -flúor.

Una realización preferida de la invención son compuestos de fórmula 3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Otra realización preferida es (3R)-3-[3,5-dicloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1-[(5S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il]-2-pirrolidinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización preferida es (3R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-pirrolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización adicional de la invención son las nuevas preparaciones intermedias descritas en el presente documento que son útiles para la preparación de los inhibidores de 11- β -HSD1 de acuerdo con la fórmula I y las realizaciones descritas en el presente documento. Una realización adicional de la invención son las nuevas preparaciones intermedias descritas en el presente documento, que son útiles para la preparación de (3R)-3-[3,5-dicloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1-[(5S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il]-2-pirrolidinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los pacientes con diabetes de tipo 2 suelen desarrollar "resistencia a la insulina", lo que genera homeostasis anormal de la glucosa e hiperglucemia, conduciendo a un aumento de la morbilidad y la mortalidad prematura. La homeostasis anormal de la glucosa está asociada con la obesidad, la hipertensión y las alteraciones del 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, apoplejía, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por lo tanto, el control terapéutico de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de lípidos, la obesidad y la hipertensión son importantes en el tratamiento de la diabetes mellitus. Muchos pacientes que tienen resistencia a la insulina, pero que no han desarrollado diabetes de tipo 2, también tienen riesgo de desarrollar el "Síndrome X" o "síndrome metabólico". El síndrome metabólico se caracteriza por resistencia a la insulina junto con obesidad abdominal, hiperinsulinemia, alta presión sanguínea, bajo nivel de HDL, alto nivel de VLDL; hipertensión, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria e insuficiencia renal crónica. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar las complicaciones cardiovasculares indicadas anteriormente, independientemente de si desarrollan o no diabetes mellitus patente.

Debido a su inhibición de 11- β -HSD1, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de una amplia selección de afecciones y trastornos en los que resulta beneficioso inhibir la 11- β -HSD1. Estos trastornos y afecciones se definen en el presente documento como "trastornos diabéticos" y "trastornos del síndrome metabólico". Un experto en la materia es capaz de identificar los "trastornos diabéticos" y "trastornos del síndrome metabólico" por la participación de la actividad de 11- β -HSD1, bien en la patofisiología del trastorno o en la respuesta homeostática al trastorno. Así pues, los compuestos pueden encontrar uso, por ejemplo, para prevenir, tratar o aliviar enfermedades o afecciones o síntomas o secuelas asociados con los "trastornos diabéticos" y los "trastornos del síndrome metabólico".

Los "trastornos diabéticos" y los "trastornos del síndrome metabólico" incluyen, pero sin limitación, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, hiperglucemia, hiperinsulinemia, detención de células β , mejora de la función de las células β restableciendo la respuesta de primera fase, hiperglucemia prandial, prevención de la apoptosis, alteración de la glucosa en ayunas (IFG), síndrome metabólico, hipoglucemia, hiper-/hipo-calemia, normalización de los niveles de glucagón, mejora de la proporción de LDL/HDL, reducción del picoteo 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 islotes, diabetes pediátrica, diabetes gestacional, complicaciones diabéticas tardías, micro-/macro-albuminuria, 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, reducción del flujo sanguíneo, disfunción eréctil, glaucoma, estrés posquirúrgico, mejora de las heridas en el tejido de los órganos provocadas por reperusión del flujo sanguíneo después de isquemia, daño cardíaco isquémico, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, apoplejía, infarto de miocardio, arritmia, muerte prematura, anti-apoptosis, curación de heridas, tolerancia alterada a la glucosa

(IGT), síndromes de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome X, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, arteriosclerosis incluyendo aterosclerosis, glucagonomas, pancreatitis aguda, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia cardíaca, trastornos gastrointestinales, obesidad, diabetes como consecuencia de obesidad, dislipidemia diabética, etc. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de "trastornos diabéticos" y "trastornos del síndrome metabólico", reduciendo o eliminando a la vez 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 producida por 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, enfermedad cardíaca isquémica, apoplejía, neuropatía y curación de heridas. Por lo tanto, los procedimientos de la presente invención engloban 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 elaboración de un medicamento para inhibir la actividad de 11- β -HSD1; para la elaboración de un medicamento para inhibir la respuesta celular en un mamífero mediada por la actividad de 11- β -HSD1; para la elaboración de un medicamento para reducir el nivel glucémico en un mamífero; para la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad producida por una actividad excesiva de 11- β -HSD1; para la elaboración de un medicamento para tratar trastornos diabéticos y otros trastornos de síndrome metabólico en un mamífero; y para la elaboración de un medicamento para prevenir o tratar diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, apoplejía, neuropatía y curación inadecuada de heridas.

La presente invención proporciona además un procedimiento de tratamiento de afecciones producidas como consecuencia de una actividad excesiva de 11- β -HSD1 en un mamífero; un procedimiento de inhibición de la actividad de 11- β -HSD1 en un mamífero; un procedimiento de inhibición de la respuesta celular en un mamífero mediada por la actividad de 11- β -HSD1; un procedimiento de reducción del nivel glucémico en un mamífero; un procedimiento de tratamiento de trastornos diabéticos y otros trastornos de síndrome metabólico en un mamífero; un procedimiento de prevención o tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, apoplejía, neuropatía y curación inadecuada de heridas; comprendiendo dichos procedimientos la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad inhibidora de la actividad de 11- β -HSD1 de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable; adaptada para su uso en la inhibición de la actividad 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 en la prevención o el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, apoplejía, neuropatía y curación de heridas.

En un aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una o más sustancias activas adicionales, en cualquier proporción adecuada. Dichas sustancias activas adicionales se pueden seleccionar, por ejemplo, entre antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensores, agentes para el tratamiento de complicaciones generadas como consecuencia de o asociadas con la diabetes y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos generados como consecuencia de o asociados con la obesidad. La siguiente lista expone varios grupos de combinaciones. Se entenderá que cada uno de los agentes citados se puede combinar con otros agentes citados para crear combinaciones adicionales.

Por lo tanto, en una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con uno o más antidiabéticos.

Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, análogos y derivados de insulina, tales como los desvelados en el documento EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo, insulina humana N^{B29}-tetradecanoil des (B30), documentos EP 214 826 y EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo, insulina humana Asp^{B28}, documento US 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo, insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, documento EP 368 187 (Aventis), por ejemplo, Lantus®, GLP-1 y derivados de GLP-1, tales como los desvelados en el documento WO 98/08871 (Novo Nordisk

A/S), así como agentes hipoglucémicos activos por vía oral.

Los agentes hipoglucémicos activos por vía oral comprenden, preferentemente, imidazolinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, detectores de insulina, secretores de insulina, tales como glimepirida, inhibidores de α -glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , por ejemplo, compuestos abertores del canal de potasio como los desvelados en los documentos WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S) o mitiglinida, o un bloqueador del canal de potasio, tal como BTS-67582, nateglinida, antagonistas de glucagón, tales como los desvelados en los documentos WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), antagonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV), 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 la glucosa, activadores de glucocinasa (GK), tales como los desvelados 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 desvelados 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 reductores de la ingesta de alimentos, ligandos de PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisoma), incluyendo los subtipos PPAR- α , PPAR- γ y PPAR- δ , y agonistas de RXR (receptor retinoide X), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con insulina, o un análogo o derivado de insulina, tal como insulina humana N^{B29}-tetradecanoil des (B30), insulina humana Asp^{B28}, insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, Lantus[®], o un preparado mixto que comprende una o más de las mismas.

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

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

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

En otra realización más de la invención, los presentes compuestos 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 desvelados en los documentos WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Fundación de investigación del Dr. Reddy).

En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con un detector de insulina, por ejemplo, tal como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 o los compuestos desvelados 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) (Fundación de investigación del Dr. Reddy) 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 A/S).

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

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

En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con nateglinida.

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

En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con compuestos reductores de la ingesta de alimentos.

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

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

Como se usan 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, por lo general, de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo (C₃-C₈) incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

La expresión “opcionalmente sustituido” o “sustituyentes opcionales”, como se usa en el presente documento, significa que los grupos en cuestión bien no están no sustituidos o están sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Además, cuando se usan las expresiones “de manera independiente”, “son de manera independiente” y “se seleccionan de manera independiente entre”, significan que los grupos en cuestión pueden ser iguales o diferentes. Ciertos términos y expresiones definidos en el presente documento pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales y, tras dicha aparición, cada término o expresión se definirá de manera independiente de los demás.

Se debe entender que las cobayas, los perros, los gatos, las ratas, los ratones, los hámsteres y los primates, incluyendo los seres humanos, son ejemplos de pacientes dentro del ámbito del significado del término “paciente”. Los pacientes preferidos incluyen los seres humanos. El término “paciente” incluye ganado. El ganado son animales criados para la producción de alimentos. Los rumiantes o animales “masticadores” tales como vacas, toros, vaquillas, 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 que se va a tratar es preferentemente un mamífero, en particular, un ser humano.

Los términos expresiones “tratamiento”, “tratando” y “tratar”, como se usan en el presente documento, incluyen sus significados aceptados en general, es decir, el tratamiento y cuidado de un paciente con el fin de evitar, reducir el riesgo de incurrir o desarrollar una afección o enfermedad dada, prohibir, contener, 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, un trastorno o una afección patológica, descrito en el presente documento, incluyendo la mitigación o el alivio de síntomas o complicaciones, o la curación o eliminación de la enfermedad, del trastorno o de la afección. El presente procedimiento incluye el tratamiento médico, tanto terapéutico como profiláctico, según sea apropiado.

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

“Composición” significa una composición farmacéutica y pretende englobar un producto farmacéutico que comprende el/los principio/s activo/s, incluyendo el/los compuesto/s o compuestos de Fórmula I, y el/los ingrediente/s inerte/s que constituyen el vehículo. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión “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.

La expresión “disolvente adecuado” se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inertes para la reacción en curso que disuelvan lo suficiente los reactantes, proporcionando un medio dentro del cual se puede efectuar la reacción deseada.

La expresión “forma de dosificación unitaria” significa unidades diferenciadas físicamente adecuadas como dosis 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 una variedad de configuraciones estereoisoméricas. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención se pueden presentar en forma de racematos, en forma de enantiómeros individuales o mezclas de enantiómeros, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. La totalidad de dichos racematos,

enantiómeros, diastereómeros y mezclas pertenece al alcance de la presente invención, bien puros, parcialmente purificados o como mezclas sin purificar. Para los ejemplos proporcionados en el presente documento, cuando hay 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 no se conoce la estereoquímica o no está definida, su estereoquímica no se designa en el nombre ni 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 de configuración, o una sal de la misma, otras realizaciones de la invención incluyen el resto de formas estereoisoméricas y/o de configuración de los ejemplos descritos, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estas realizaciones incluyen cualquier enantiómero, diastereómero y/o confórmelo aislado de estas estructuras, así como cualquier mezcla que contenga más de una forma.

Además, cuando, en la molécula, hay 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, se pueden formar diastereómeros. Se pretende que cualquier diastereómero, en forma de diastereómero separado, puro o parcialmente purificado o mezclas de los mismos, esté incluido en el alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende la inclusión en el alcance de la presente invención de cualquier forma tautomérica que los compuestos sean capaces de formar.

La expresión “enriquecimiento enantiomérico”, como se usa en el presente documento, se refiere al aumento de la cantidad de un enantiómero en comparación con el otro. Un procedimiento conveniente para expresar el enriquecimiento enantiomérico alcanzado 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 pues, si la proporción inicial de los dos enantiómeros es de 50:50, tal como la presente en una mezcla racémica, y se alcanza 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 de 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es del 80 %. Se prefiere un ee superior al 90 %, siendo el más preferido un ee superior al 95 % y el más especialmente preferido, el ee superior al 99 %. El enriquecimiento enantiomérico se determina fácilmente por un experto en la materia 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 es competencia del experto en la materia. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de fórmula I pueden ser preparados por un experto en la materia utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como los desvelados por J. Jacques, *et al.*, “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E. L. Eliel y S. H. Wilen, “Stereochemistry of Organic Compounds”, (Wiley-Interscience 1994) y en la solicitud de patente europea N° EP-A-838448, publicada el 29 de abril de 1998. Los ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados por un experto en la materia siguiendo una variedad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los procedimientos y esquemas expuestos más adelante. El orden concreto de las etapas necesarias para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto que se esté sintetizando en particular, del compuesto de partida y de la estabilidad relativa de los restos sustituidos. El experto en la materia puede obtener fácilmente los reactivos o materiales de partida y, en caso de no encontrarse disponibles en el mercado, el experto en la materia los sintetizará fácilmente siguiendo procedimientos convencionales empleados comúnmente 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, en modo alguno, como limitantes del alcance de la misma. Los expertos en la materia reconocerán que se pueden realizar diversas modificaciones sin alejarse del espíritu y alcance de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva indican el nivel de los expertos en la materia a la que pertenece la presente invención.

El tiempo óptimo para llevar a cabo las reacciones de los esquemas, las preparaciones, los ejemplos y los procedimientos se puede determinar controlando el progreso de la reacción mediante técnicas cromatográficas convencionales. Además, es preferible realizar las reacciones de la invención en una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, argón, nitrógeno. En general, la elección del disolvente es irrelevante, siempre que el disolvente empleado sea inerte para la reacción en curso y disuelva lo suficiente los reactantes para efectuar la reacción deseada. Los compuestos se aíslan preferentemente y se purifican antes de su uso en reacciones posteriores. Algunos compuestos se pueden cristalizar en la solución de reacción durante su formación y recogerse después por filtración, o se puede retirar el disolvente de reacción por extracción, evaporación o decantación. Los productos intermedios y los productos finales de Fórmula I se pueden purificar además, si se desea, mediante técnicas comunes tales como

recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina.

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

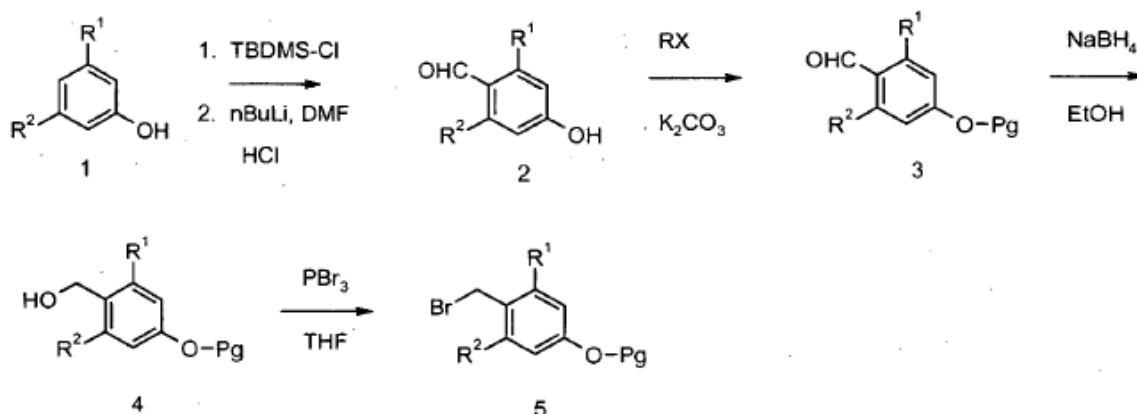
- 5 Los términos, las expresiones y las abreviaturas usados en los presentes esquemas, preparaciones, ejemplos y procedimientos tienen sus significados normales, a menos que se indique de otro modo. Por ejemplo, como se usan en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados: "psi" se refiere a libras por pulgada cuadrada; "CCF" se refiere a cromatografía en capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución; " F_r " se refiere a factor de retención; " T_r " se refiere a tiempo de retención; " δ " se refiere a partes por millón de campo bajo desde el tetrametilsilano; "EM" se refiere a espectrometría de masas, Masa Observada indica [M+H] a menos que se indique de otro modo. "EM(IQPA)" se refiere a espectrometría de masas con ionización química a presión atmosférica, "UV" se refiere a espectrometría ultravioleta, "RMN de ^1H " se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protones. "EMCL" se refiere a cromatografía de líquidos con espectrómetro de masas, "EMCG" se refiere a cromatografía de gases con espectrómetro de masas. "IR" se refiere a espectrometría por infrarrojos, y la absorción máxima presentada para los espectros de IR es solo la 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, "HCl" se refiere a ácido clorhídrico, "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]dicloropalladio (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 (dietilamino)azufre, "EA/H" se refiere a una mezcla acetato de etilo/hexanos, "Pd₂(dba)₃" se refiere a bis(dibencilidenacetona)paladio, "BINAP" se refiere a 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, "NMP" se refiere a *N*-metilpirrolidina, "TMSCN" se refiere a cianuro de trimetilsililo, "TBAF" se refiere a fluoruro de 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, "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 diisopropiletilamina, "EDC" se refiere a clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, "HOAc" se refiere a ácido acético, "boc" se refiere a *t*-butoxicarbonilo. En una estructura, "Ph" se refiere a fenilo, "Me" se refiere a metilo, "Et" se refiere a etilo, "Bn" se refiere a bencilo, "MeOH" se refiere a metanol, "OTf" se refiere a trifluorometanosulfonato, "TIPSO" se refiere a triisopropilsilaniloxi, "TBSO" se refiere a *tert*-butil-dimetil-silaniloxi, "NaBH(OAc)₃" se refiere a triacetoxiborohidruro de sodio, "[Ir(cod)Cl]₂" se refiere a Di-clorobis((1,2,5,6-eta)-1,5-ciclooctadien)diridio.

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 los 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 son proporcionadas por Chemical Abstracts Services.

- 45 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 dotado de un espectrómetro de masas (Agilent MSD SL) para obtener la EMCL. Se usa una Waters Xterra C18 (2,1 x 50 mm, 3,5 micrómetros) como fase estacionaria y un procedimiento convencional es un gradiente del 5-100 % de acetonitrilo/metanol (50:50) con formiato de amonio 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. El análisis de EM adicional con Agilent MSD (máquina de bucle) es análisis de inyección de flujo convencional (FIA), sin columna presente, y el flujo es de 0,5 ml/min de MeOH al 80 % con acetato de amonio 6,5 mM durante un tiempo de ejecución de 30 segundos.

Esquema A



En el Esquema A, se protege un fenol (1) opcionalmente sustituido (por ejemplo, con TBSCl) y luego se convierte en el aldehído (2). Se hace reaccionar el compuesto 2 con un compuesto que contiene un grupo protector (Pg) y un grupo saliente (Lg), dando el compuesto éter 3. El Pg puede ser -CH₃ o -CH₂-fenilo, y el Lg puede ser mesilato o halo. Preferentemente, el compuesto Lg-Pg es I-CH₃ o Br-CH₂-fenilo. El aldehído se reduce para formar el alcohol (4) y, a continuación, se convierte en el compuesto 5. Preferentemente, el compuesto 4 se halogena con PBr₃, dando el compuesto 2-bromo-metilo.

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

Preparación 1*tert*-Butil-(3,5-dicloro-fenoxi)-dimetil-silano

Se disuelve 3,5-diclorofenol (1 kg, 6,13 mol) en 3 l de dimetilformamida y se enfría hasta 0 °C. Se añade imidazol (918,74 g, 6,75 mol), seguido de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (1017,13 g, 6,75 mol). Se calienta la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agita durante 15 min. Se vierte en agua (6 l) y se extrae con éter (4 l). Se lava la capa orgánica con agua 2 veces, solución acuosa de cloruro de litio al 10 % y, a continuación, con salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio. Se filtra y se concentra al vacío, obteniéndose 135 g de un aceite.

Preparación 2

2,6-Dicloro-4-hidroxi-benzaldehído

Se disuelve *tert*-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). Una vez completada la adición, se agita la reacción a -70 °C durante 30 min. Se añade dimetilformamida (168,5 g, 2,3 mol) y se agita la reacción a -70 °C durante 1 hora. Se añade ácido clorhídrico 1 M en agua (3,5 l) y se deja que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente.

Se vierte la mezcla de reacción en éter (5 l), se lava con agua y después con salmuera. Se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío, obteniéndose un sólido naranja. Se tritura con diclorometano frío y se filtra para recuperar 250 g (80 %) sólido amarillo pálido.

Preparación 3

2,6-Dicloro-4-metoxi-benzaldehído

Se combinan 2,6-dicloro-4-hidroxi-benzaldehído (120 g, 628,24 mmol) y carbonato potásico (173,65 g, 1256,5 mmol) en 900 ml de dimetilformamida, y se trata con yodometano (107 g, 753,9 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se separan los sólidos por filtración y se vierten en 6 l de agua. Se filtran los sólidos, se lavan varias veces con agua, se secan al aire y se disuelven en acetato de etilo. Se lavan con agua, seguida de salmuera, y después se secan sobre sulfato sódico. Se filtran y se concentran al vacío hasta ~100 ml de volumen, momento en el que los sólidos empiezan a quebrarse. Se filtra después el concentrado hasta el filtrado para producir una segunda tanda. Se lava con hexano, se combinan todos los sólidos y se secan al vacío, produciendo 112,3 g de un sólido blanquecino: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Preparación 4

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 vierten 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 al vacío hasta ~ 1,5 l. Se deja reposar durante una noche y después se filtra. Se lava el sólido con la cantidad mínima de hexano y se seca al vacío. Se concentra el filtrado al vacío y se tritura con hexano, produciendo una segunda tanda de producto que, cuando se combina con la primera tanda, produce 245 g de cristales blancos. Se repite, obteniéndose una tercera tanda de 80 g en forma de un polvo de color tostado claro (rendimiento global del 88 %): 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 5

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

- Se suspende 2,6-dicloro-4-metoxi-benzaldehído (112 g, 546 mmol) en 1.500 ml de etanol y se enfría en un baño de hielo hasta 7 °C. Se añade borohidruro sódico (20,67, 546 mmol) en porciones, obteniéndose una solución. Se retira el baño de hielo y se agita durante 2 horas. Se añade la mezcla de reacción cuidadosamente a solución saturada de cloruro de amonio (~ 4 l) y se agita hasta que se inactiva totalmente. Se extrae con diclorometano (3 x 1 l) y se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato sódico. Se filtra y se concentra al vacío, produciendo 113 g de un sólido de color tostado 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).

Preparación 6

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

- El compuesto del título se prepara esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 5, partiendo de 2,6-dicloro-4-benciloxi-benzaldehído. RMN de ^1H (400 MHz, 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 7

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

- Se disuelve (2,6-dicloro-4-metoxi-fenil)-metanol (113 g, 545,76 mmol) en 1.200 ml de tetrahidrofurano seco y se enfría hasta 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añade PBr_3 (59,1 g, 218,3 mmol) en atmósfera de nitrógeno y se agita a 0 °C durante 30 minutos. Se vierte en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrae con acetato de etilo. Se seca y se concentra al vacío, obteniéndose 129,4 g de producto en forma de un sólido blanquecino. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,88 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Preparación 8

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

- El compuesto del título se prepara esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 6 con un rendimiento del 89 %, partiendo de 2,6-dicloro-4-benciloxi-fenil)-metanol. EM (EN) (m/z): 347 (M + 1).

Esquema B

- En el esquema B, el tratamiento del metilbenceno sustituido 6 con NXS (X = Cl, N-clorosuccinamida; X = Br, N-bromosuccinamida; X = I; N-yodosuccinamida) en presencia de peróxido de benzoílo en CCl_4 a reflujo proporciona el correspondiente haluro de bencilo 7.

Preparación 9

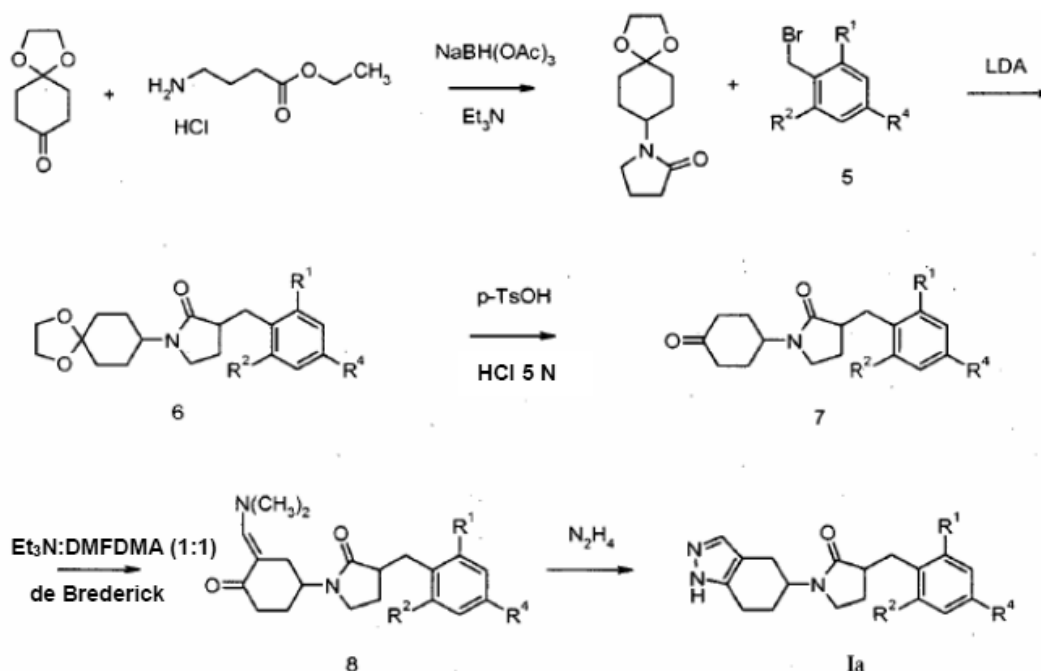
2-Cloro-4-metoxi-1-metil-benceno

- Se calienta una solución de 3-cloro-4-metilfenol (15 g, 0,11 mol), yodometano (9,8 ml, 0,16 mol) y carbonato de potasio (22 g, 0,16 mol) en DMF (200 ml) a 50 °C y se agita durante 2 horas. Se enfría la reacción hasta la temperatura ambiente y se inactiva con HCl acuoso 1 N. Se extrae la fase acuosa con éter dietílico (Et₂O). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y el filtra. Se elimina el disolvente, proporcionando 16,4 g (100 %) del producto deseado.

Preparación 10

1-Bromometil-2-cloro-4-metoxi-benceno

- Se calienta una solución de 2-cloro-4-metoxi-1-metil-benceno (2,0 g, 13 mmol), *N*-bromosuccinimida (2,7 g, 15 mmol) y peróxido de benzoílo (50 mg) en CCl₄ (50 ml) a reflujo, y se agita durante 3 horas. Se enfría la reacción hasta la temperatura ambiente y se inactiva con agua. Se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. Se elimina el disolvente, proporcionando 3,0 g (98 %) del producto deseado.

Esquema C

- En el Esquema C, el tratamiento de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona con la sal clorhidrato del éster etílico del ácido 4-amino-butírico en presencia de NaBH(OAc)₃ proporciona 1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-pirrolidin-2-ona. La alquilación se obtiene mediante el uso de LDA y bromuro de bencilo 5, dando la lactama deseada 6. La eliminación de la protección cetel en condiciones ácidas da la cetona 7. El compuesto 8 se prepara mediante el tratamiento de la cetona 7 con dimetoximetil-dimetil-amina o el reactivo de Brederick. El tratamiento de 8 con hidrazina proporciona el pirazol Ia.

Preparación 11

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

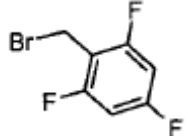
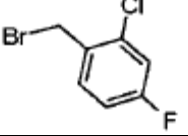
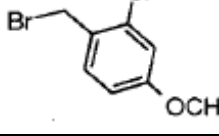
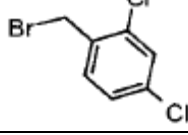
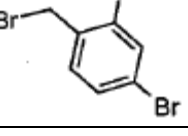
- Se disuelve 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (100 g, 640,3 mmol), clorhidrato de metil-4-aminobutirato (98,5 g, 640,3 mmol), trietilamina (90 ml, 640,3 mmol) y diclorometano (2 l), y se agita a temperatura ambiente. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (135,7 g, 640,3 mmol), y se agita durante 17 h a temperatura ambiente. Se inactiva con agua (1 l), se separa, se lava la capa acuosa con diclorometano (3 x 500 ml), se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el material sobre una columna de sílice de 1,5 kg, 15,2 cm de diámetro, y se eluye con hexanos/acetato de etilo (8:2) a acetato de etilo/metanol (95:5), dando 73 g del compuesto del título en forma de un sólido marrón céreo. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 3,99-4,10 (m, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,32-3,36 (m, 2H), 2,36-2,40 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 1,65-1,83 (m, 8H).

Preparación 12

3-(2,6-Dicloro-4-metoxi-bencil)-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-pirrolidin-2-ona

Se enfría una solución de 1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-pirrolidin-2-ona (5 g, 22,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a -78 °C bajo purga de nitrógeno. Se añade LDA (2,0 M, 15 ml, 30 mmol) a una velocidad de modo que la temperatura interna de reacción no sea superior a -67 °C. Se agita durante 30 min a -78 °C, se añade una solución de 2-bromometil-1,3-dicloro-5-metoxi-benceno, 6,6 g, 24,4 mmol) en THF (20 ml) durante un período de 1-2 minutos, se retira el baño frío y se deja que la reacción se caliente durante 3 horas. Se inactiva la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml), se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml), se combinan los extractos y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. Se purifica en columna de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo (8:2), a hexanos:acetato de etilo (1:1), proporcionando el producto en forma de un sólido marfil, 6,5 g, 71 %. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 6,86 (s, 2H), 4,6-4,12 (m, 1H), 3,94 (s, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,32-3,41 (m, 2H), 3,15-3,21 (m, 1H), 2,83-2,97 (m, 2H), 1,68-2,04 (m, 8H). EMCL M + 1 = 414.

Tabla 1: Los preparados de la Tabla 1 se preparan esencialmente como se ha descrito en la Preparación 12 a excepción del reemplazo del 2-bromometil-1,3-dicloro-5-metoxi-benceno por el reactivo indicado en la columna 3.

Preparación	Estructura y denominación química	Reactivo	Datos físicos
13	1-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-(2,4,6-trifluoro-bencil)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 370 (M+1)
14	3-(2-Cloro-4-fluoro-bencil)-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 368 (M+1)
15	3-(2-Cloro-4-metoxi-bencil)-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 385 (M+1)
16	3-(2,4-Dicloro-bencil)-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 385 (M+1)
17	3-(2-Cloro-4-bromo-bencil)-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 429 (M+1)

Preparación 18

3-(2,6-Dicloro-4-metoxi-bencil)-1-(4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

Se disuelve 3-(2,6-dicloro-4-metoxi-bencil)-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-pirrolidin-2-ona (6,5 g, 15,7 mmol) en acetona (100 ml), se añade hidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (3 g, 15,7 mmol) y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añade HCl 5 N (10 ml) y se calienta hasta 45 °C durante 1 hora. Se puede controlar el progreso de la reacción por CCF. Se concentra la mezcla de reacción, se diluye con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (500 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 X 150 ml). Se lavan los extractos combinados con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a aproximadamente 50 ml de volumen, se diluyen con hexanos (50 ml) y se filtran, dando 5,5 g, 95 %, en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 6,78 (s, 2H), 4,44-4,52 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,29-3,36 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 2H), 2,39-2,62 (m, 4H), 1,80-2,11 (m, 6H). EMCL m + 1 = 370.

Tabla 2: Los preparados de la Tabla 2 se preparan esencialmente como se ha descrito en la Preparación 18 sustituyendo el reactivo sintético indicado en la columna 3.

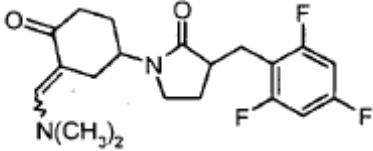
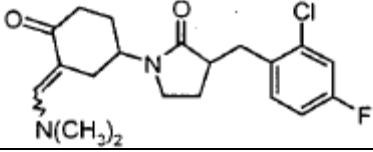
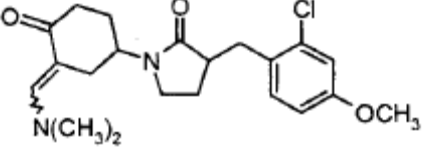
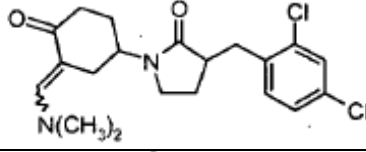
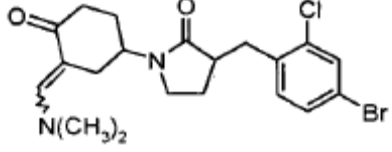
Preparación	Denominación química	Reactivo sintético	Datos físicos
19	1-(4-Oxo-ciclohexil)-3-(2,4,6-trifluoro-bencil)-pirrolidin-2-ona	1-(1,4-Dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-3-(2,4,6-trifluoro-bencil)-pirrolidin-2-ona	EM (m/z): 326 (M+1)
20	3-(2-Cloro-4-fluorobencil)-1-(4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona	3-(2-Cloro-4-fluorobencil)-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-pirrolidin-2-ona	EM (m/z): 324 (M+1)
21	3-(2-Cloro-4-metoxi-bencil)-1-(4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona	3-(2-Cloro-4-metoxibencil)-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-pirrolidin-2-ona	EM (m/z): 336 (M+1)
22	3-(2,4-Dicloro-bencil)-1-(4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona	3-(2,4-Dicloro-bencil)-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-pirrolidin-2-ona	EM (m/z): 340 (M+1)
23	3-(2-Cloro-4-bromo-bencil)-1-(4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona	3-(2-Cloro-4-bromobencil)-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-pirrolidin-2-ona	EM (m/z): 441 (M+1)

Preparación 24

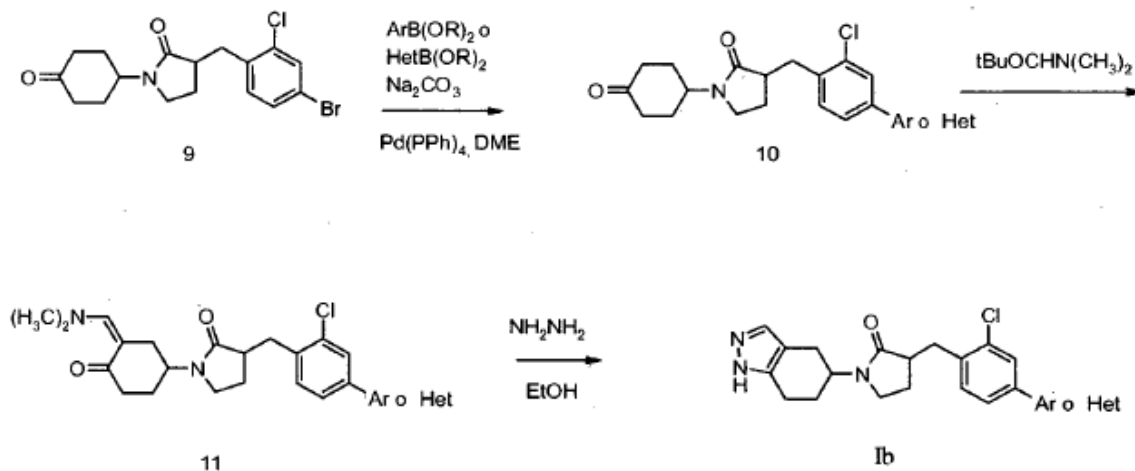
3-(2,6-Dicloro-4-metoxi-bencil)-1-(3-dimetilaminometilen-4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

- 5 Se calienta una mezcla de 3-(2,6-dicloro-4-metoxi-bencil)-1-(4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (5 g, 13,5 mmol), trietilamina (20 ml) y dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (20 ml) en un baño de aceite de 140 °C a sequedad. Enfriando un poco la reacción, se añade otra porción de trietilamina (20 ml) y dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (20 ml), y se vuelve a calentar hasta 140 °C a sequedad. Se retira la materia orgánica al vacío y se controla el progreso de reacción mediante EMCL y RMN: RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,50-7,53 (m, 1H), 6,86 (s, 2H), 4,24-4,33 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,44-3,46 (m, 2H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,86-2,97 (m, 2H), 2,56-2,69 (m, 1H), 2,43-2,52 (m, 2H), 1,83-2,03 (m, 3H). EM (m/z): 425 (M + 1).

Tabla 3: Los preparados de la Tabla 3 se preparan esencialmente como se ha descrito en la Preparación 24 sustituyendo el reactivo sintético indicado.

Preparación	Estructura química	Reactivo sintético
25		1-(4-Oxo-ciclohexil)-3-(2,4,6-trifluoro-bencil)-pirrolidin-2-ona
26		3-(2-Cloro-4-fluorobencil)-1-(4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona
27		3-(2-Cloro-4-metoxibencil)-1-(4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona
28		3-(2,4-Dicloro-bencil)-1-(4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona
29		3-(2-Cloro-4-bromo-bencil)-1-(4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

Esquema D



En el Esquema D, se prepara el compuesto 10 mediante el tratamiento del compuesto 9 con diversos ésteres o ácidos arilborónicos en condiciones convencionales de acoplamiento de Suzuki, es decir, Pd(PPh)_4 , Na_2CO_3 en DME. El tratamiento de la cetona 10 con reactivo de Brederick proporciona el compuesto 11. El pirazol **1b** se prepara mediante el tratamiento de 11 con hidrazina.

Preparación 30

3-[2-Cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencil]-1-(4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

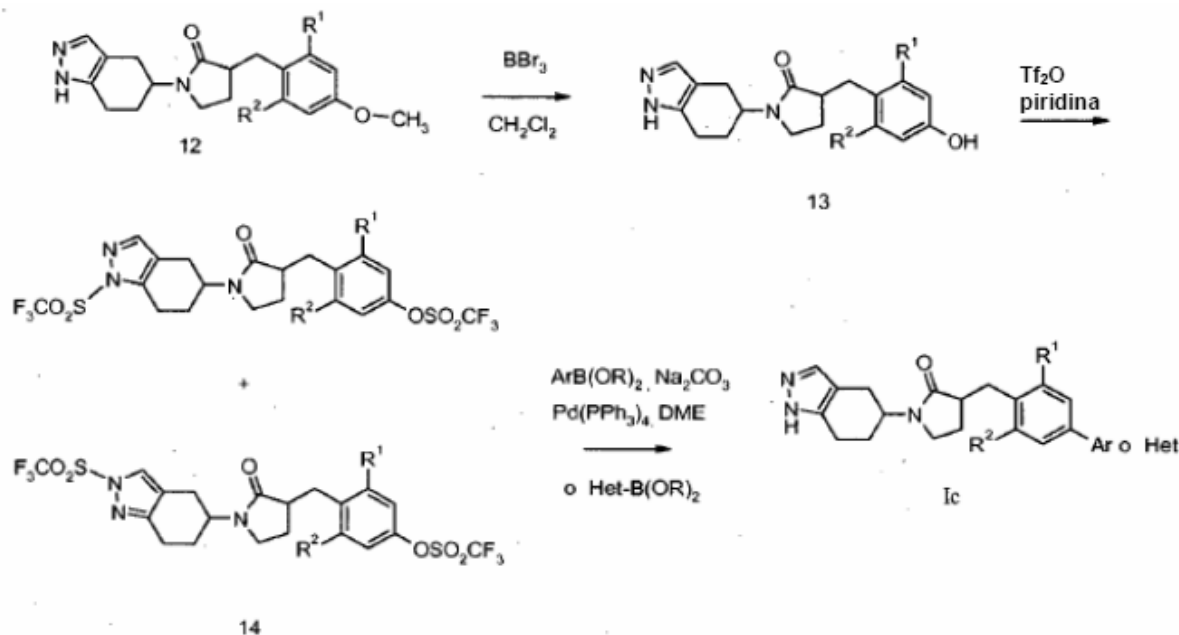
Se combinan 3-(4-bromo-2-cloro-bencil)-1-(4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (0,5, 1,3 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,814 g, 3,9 mmol), carbonato de sodio (0,689 g, 6,5 mmol) en DME (8 ml)/ H_2O (3 ml) y se desgasifica con una corriente de nitrógeno. Se añade $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (0,150 g, 0,13 mmol), y se agita a 80 °C durante 17 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfría a temperatura ambiente y se añaden acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml), se seca (sulfato de sodio) y se condensa a presión reducida. La cromatografía (sílice, EtOAc) produce 0,287 g (42 %) en forma de un sólido blanco. EM (m/z): 386 (M+1).

Preparación 31

3-[2-Cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencil]-1-(3-dimetilaminometilen-4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

Se calienta una mezcla de 3-[2-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencil]-1-(4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (0,287 g, 0,745 mmol), y reactivo de Brederick (0,17 ml) en tolueno (3 ml) a 90 °C durante 30 minutos. Se elimina la materia orgánica al vacío, dando 0,327 g de un aceite para su uso sin purificación adicional. EM (m/z): 441 (M+1).

Esquema E



En el Esquema E, el tratamiento del compuesto 12 con BBr_3 da fenol 13 que se puede triflar posteriormente, proporcionando el compuesto 14 usando Tf_2O en presencia de piridina. 1c se puede preparar mediante el uso de diversos ácidos o ésteres borónicos en condiciones convencionales de acoplamiento de Suzuki, es decir, Pd(PPh)_4 y Na_2CO_3 en DME.

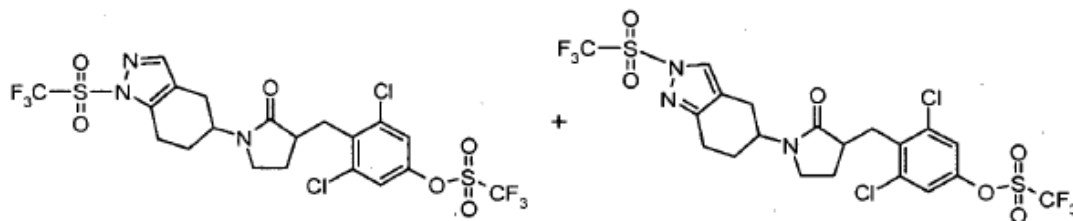
Preparación 32

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

Se disuelve 3-(2,6-dicloro-4-metoxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (Ejemplo 1) (15,0 g, 38 mmol) en cloruro de metileno (1,5 l) y se enfría hasta 0 °C. Se trata con tribromuro de boro (19,9 ml, 190 mmol) gota a gota durante 30 minutos y se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta la temperatura ambiente. Se agita durante 28 horas a temperatura ambiente, se vuelve a enfriar en un baño de hielo, y se añade metanol (38 ml) con cuidado durante 15 minutos a la mezcla de reacción agitada. Se eliminan los disolventes orgánicos por rotavapor, y se disuelve el residuo en cloroformo/alcohol isopropílico 4:1 (600 ml) y agua (100 ml). Se neutraliza hasta pH 7 usando NaOH 5 N, se separa, se reservan la materia orgánica y se extrae la capa acuosa con dos porciones de cloroformo/alcohol isopropílico. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan, obteniéndose un sólido que se seca al vacío hasta 90 °C, dando 10,7 g (75 %) del compuesto del título. EM (m/z): 380 (m + 1).

Preparación 33

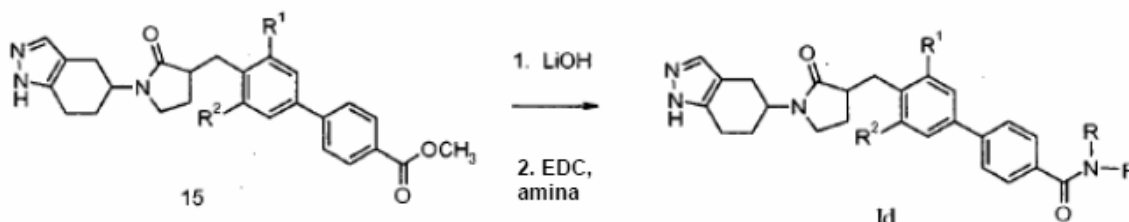
3,5-Dicloro-4-[2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluorometanosulfónico



Se disuelve 3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (5,0 g, 13,2 mmol) en piridina (32 ml) y se enfría hasta 0 °C. Se trata con anhídrido trifluorico (7,1 ml, 42 mmol) gota a gota durante 5 minutos, y se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta la temperatura ambiente. Se agita durante 4 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, se añade agua y se diluye con acetato de etilo/éter dietílico y se

separa. Se lava la materia orgánica con agua y salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. La cromatografía (sílice, hexanos/acetato de etilo 75:25, tinción de CAM para visualizar las fracciones) produce 4,97 g (58 %) en forma de una mezcla de isómeros triflato N1/N2. EM (m/z): 645 (m + 1).

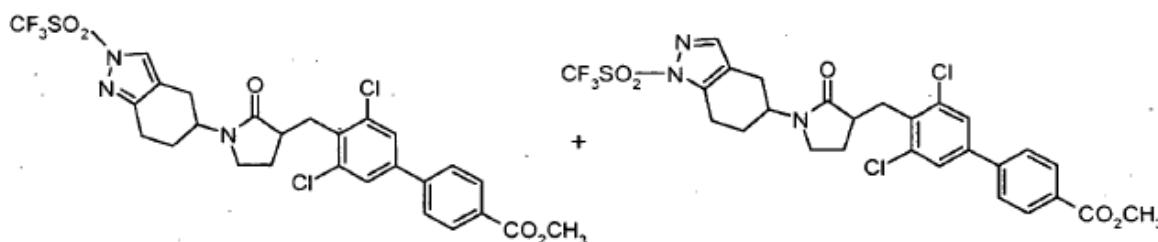
Esquema F



En el Esquema F, se prepara Id a partir del compuesto 15, que primero se hidroliza en ácido y posteriormente se acopla con diversas aminas en presencia de EDC.

Preparación 34

3-(3,5-Dicloro-4'-carboximetil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona de ácido trifluorometanosulfónico



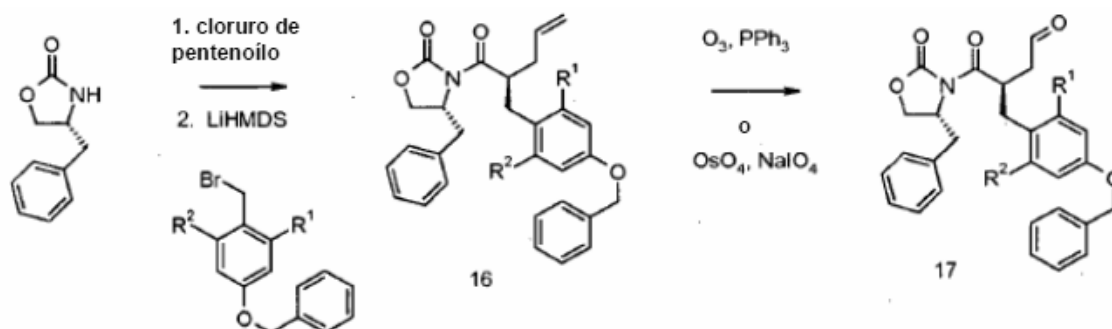
Se combinan 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluorometanosulfónico (1,0 g, 1,55 mmol), ácido 4-carboximetilfenil-borónico (0,416 g, 2,3 mmol) y carbonato de sodio (2,3 ml de 2,0 M, 5,4 mmol) en DME (12 ml), y se desgasifica con una corriente de nitrógeno. Se añade $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (0,078 g, 0,15 mmol), y se agita a 80 °C durante 17 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se añade acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml), se seca (sulfato de sodio) y se condensa a presión reducida. La cromatografía (sílice, CH_2Cl_2 /metanol 95:5) produce 0,750 g en forma de un sólido blanco EM (m/z): 632 (M + 2).

Preparación 35

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

Se combinan el Ejemplo 7 (Isómero 1, véanse los Ejemplos 7-10) 3-(2,6-dicloro-4-metoxibencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (0,38 g, 0,96 mmol), BBr_3 (5,3 ml de 1,0 M, 5,3 mmol) en dicloroetano (20 ml) a 0 °C, se deja que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y se agita durante 7 horas. Se enfría hasta 0 °C, se inactiva con metanol, se neutraliza con NaOH 5,0 N, se extrae el producto con CHCl_3 /alcohol isopropílico 3:1 y se seca sobre sulfato de sodio. La cromatografía (sílice, CHCl_3 /EtOH/ NH_3 , 95:5) produce 0,290 g en forma de un sólido blanco. EM (m/z): 380 (M+1).

Esquema G



En el Esquema G, se prepara el compuesto 16 a partir de 4-bencil-oxazolidin-2-ona que primero se acila con cloruro de pentenoilo y, posteriormente, se alquila con bromuro de bencilo tras el pretratamiento de LiHMDS. La oxidación del grupo vinilo en el compuesto 16 se puede realizar mediante el tratamiento con ozono y PPh_3 o OsO_4 en presencia de $NaIO_4$, dando el aldehído 17.

Preparación 36

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

Se lava con nitrógeno un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 12 l de capacidad dotado de un agitador mecánico, una sonda de temperatura interna/entrada de N_2 y embudo de adición de 1 l durante 20 min, luego se añade (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (250 g, 1,41 mol). Se diluye con THF (1,8 l) y se enfría en un baño de hielo seco/acetona hasta que la temperatura interna es de $-74^\circ C$. Se transfiere una solución en hexanos 1,6 M de *n*-butil-litio (970 ml, 1,552 mol) al embudo de adición mediante una cánula, y se añade a la solución de oxazolidinona a una velocidad de modo que la temperatura interna no supera los $-65^\circ C$. Una vez completada la adición, se deja que la reacción se agite en el baño de enfriamiento durante 30 min. Se transfiere cloruro de 4-pentenoilo (175 ml, 1,585 mol) al embudo de adición y se añade gota a gota a la solución de aniones en un período de 25 min. Se agita la reacción durante 45 min en el baño de enfriamiento. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la reacción durante 18 h a medida que alcanza lentamente la temperatura ambiente. Se diluye la mezcla con ácido clorhídrico acuoso 1 N (1,5 l) y éter dietílico (1,0 l). Se separan las capas y se lava la fase orgánica con agua (2 x 1 l) y después con salmuera (1 l). Se extraen los lavados acuosos combinados con éter (1 l). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran hasta 390 g de un aceite de color tostado. Se purifica este material por cromatografía en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo, obteniéndose 345 g (94,5 %) de un aceite transparente, de color amarillo.

Preparación 37

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

Se agita una mezcla de (R)-4-bencil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona (345 g, 1,33 mol) y THF (1,8 l) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 12 l de capacidad, con una sonda de temperatura interna/entrada de nitrógeno y embudo de adición, en una atmósfera de nitrógeno, y se enfría hasta $-75^\circ C$. Se transfiere LiHMDS 1 M (1,6 l) al embudo de adición y se añade a una velocidad de modo que la temperatura interna no supera los $-60^\circ C$. Una vez completada la adición, se deja agitando la reacción a $-25^\circ C$ durante 30 min, y después se enfría hasta aproximadamente $-60^\circ C$. En este momento, se añade 2-bromometil-1,3-dicloro-5-benciloxi-benceno sólido en porciones durante 5 min. Una vez completada la adición, se transfiere el recipiente de reacción a un baño de acetona a $-10^\circ C$ y se mantiene la temperatura de reacción interna por debajo de $10^\circ C$ durante 1 hora. Se enfría la mezcla hasta $0^\circ C$, luego se inactiva con 2 l de ácido clorhídrico acuoso 1 N. 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 capas y se extrae la capa acuosa con éter. Se seca la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra hasta 800 g de un aceite espeso. Se purifica por cromatografía en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo, obteniéndose 597 g, (86 %) de un aceite incoloro.

Preparación 38

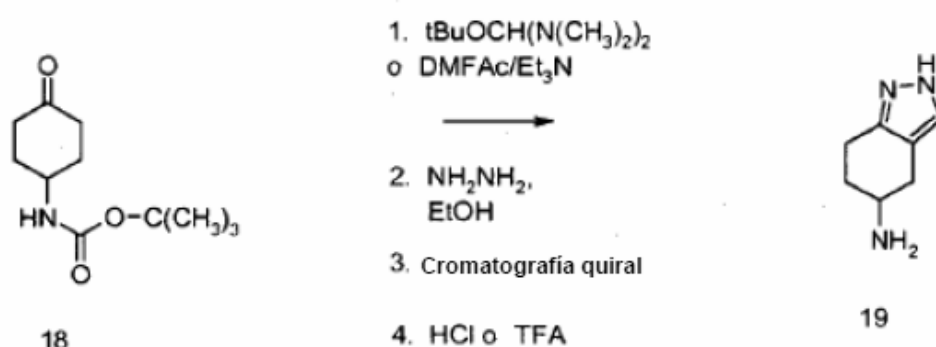
(R)-4-((R)-4-Bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído

Se enfría una mezcla de (R)-4-bencil-3-[(S)-2-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (100 g, 190,68 mmol) y diclorometano (800 ml) a $-74^\circ C$. Se burbujea ozono, producido a través del generador de ozono A-113 a una tasa del 75 %, a través de la reacción por medio de aire portador a una velocidad de 5 CFM hasta que la solución adquiere un color azul (aprox 3 h). Se añade trifetilfosfina (60 g, 228,8 mmol) en forma de una solución en 200 ml de diclorometano y se deja agitando la reacción mientras alcanza la temperatura ambiente durante la noche.

Se concentra la solución al vacío y se purifica por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente del 20-50 % de acetato de etilo en hexanos, obteniéndose 82,1 g (82 %) del producto en forma de una espuma blanca: EM (m/z): 526 (M+).

Como alternativa, se trata una mezcla de (*R*)-4-bencil-3-[(*S*)-2-(4-benciloxi-2,6-diclorobencil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (0,96 g, 1,8 mmol), THF (21 ml) y agua (7 ml) con tetróxido de osmio al 2,5 % en *t*-butanol (46 mg, 0,18 mmol). Se añade peryodato de sodio (1,17 g, 5,5 mmol) y se agita la reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Se inactiva la reacción con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con tiosulfato de sodio 1 N acuoso y después con salmuera. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el material en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo para eluir el producto puro. Se concentran las fracciones que contienen el producto al vacío, proporcionando 0,46 g (48 %) del producto deseado. EM (m/z): 526 (M+).

Esquema H



En el Esquema H, la cetona 18 se convierte en pirazol usando el reactivo de Brederick seguido del tratamiento de N_2H_4 en EtOH. Se recibe la amina 19 enantioméricamente pura tras la separación por cromatografía quiral de enantiómeros y, posteriormente, la eliminación del grupo Boc en condiciones ácidas, es decir, HCl o TFA.

Preparación 39

tert-Butiléster de ácido (+/-)-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-carbámico

Se hierve una mezcla de *tert*-butiléster de ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico (100 g, 0,469 mol), dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (100 ml) y Et_3N (100 ml) hasta sequedad en un baño de aceite de 140 °C durante 30 minutos. Se añaden 100 ml más de cada reactivo y se deja que hierva. Se repite esta etapa una tercera vez para un total de 300 ml de DMFDMA y de Et_3N . Se concentra la mezcla que contiene *tert*-butiléster de ácido (3-dimetilaminometil-4-oxo-ciclohexil)-carbámico a un vaso, se vuelve a disolver en 250 ml de etanol y, a continuación, se añaden 65 ml de hidrato de hidrazina y se agita la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla, se recoge en 500 ml de EtOAc y se lava con 2 x 500 ml de agua. Se extrae la capa acuosa con 150 ml de EtOAc, y se lavan las capas orgánicas combinadas con 250 ml de salmuera, se secan sobre MgSO_4 anhidro, se filtran y se concentran. La cromatografía (sílice, acetato de etilo) da 87 g de un sólido de color amarillo claro. EM (m/z): 237.

Se obtienen los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral (Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, 80:10:10, C7 (hexanos)/3A/MeOH p/DMEA al 0,2 %, 0,6 ml/min, a 235 nm) obteniéndose:

Isómero 1 (tiempo de retención = 6,8 minutos, % ee > 99, $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -41,7$ (c 1, MeOH)

Isómero 2 (tiempo de retención = 9,5 minutos, % ee > 95, $[\alpha]^{25}_{\text{D}} 40,7$ (c 1, MeOH).

Preparación 40

4,5,6,7-Tetrahidro-2*H*-indazol-5-ilamina (base libre)

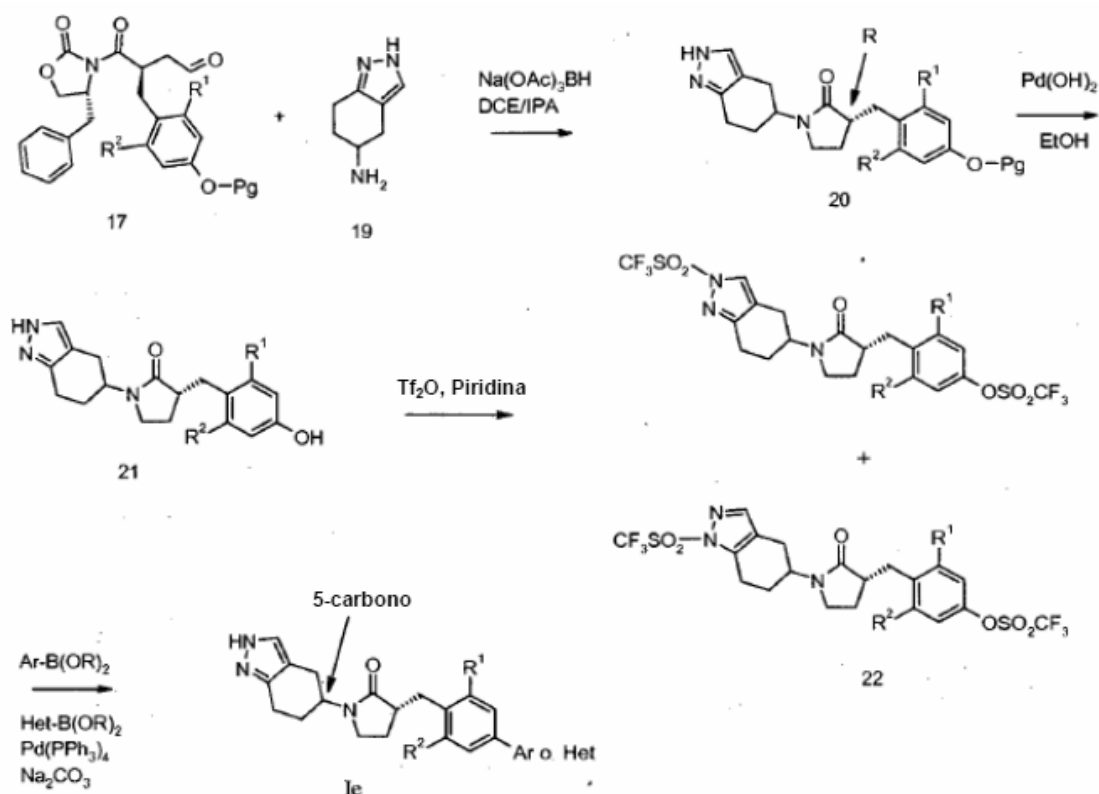
Se combinan el Isómero 1 (de la Preparación 39) y *tert*-butiléster de ácido (-)-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-carbámico (5,3 g, 22,3 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml), se trata con TFA (16,5 ml, 223 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se elimina el disolvente a presión reducida dando un aceite espeso. El aislamiento de la base libre mediante la extracción en fase sólida (50 gramos, Mega-Bond Elut, Varian, 0,79 miliequivalentes/g de resina) usando metanol para humedecer la resina, seguido de la elución con una solución 95:5 de CH_2Cl_2 /metanol y, finalmente, una solución 95:5 de CH_2Cl_2 / NH_3 7 M/metanol da 2,66 g (86 %) de un aceite de color tostado que se solidifica en reposo.

Preparación 41

4,5,6,7-Tetrahidro-2H-indazol-5-ilamina (base libre)

Se combinan el Isómero 2 (de la Preparación 39) y *terc*-butiléster de ácido (+)-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-carbámico, (5,01 g, 2,11 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml), se trata con TFA (16,0 ml, 211 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se elimina el disolvente a presión reducida, dando un aceite espeso. El aislamiento de la base libre mediante extracción en fase sólida (50 gramos, Mega-Bond Elut, Varian, 0,79 miliequivalentes/g de resina) usando metanol para humedecer la resina, seguido de la elución con una solución 95:5 de CH₂Cl₂/metanol y, finalmente, una solución 95:5 de CH₂Cl₂/NH₃ 7 M/metanol da 2,1 g (71 %) de un aceite de color tostado que se solidifica en reposo.

Esquema I



En el Esquema I, el tratamiento del aldehído 17 con la amina 19 en presencia de NaBH(OAc)₃ proporciona el pirazol 20. La eliminación del grupo protector de bencilo bajo hidrogenación en presencia de Pd(OH)₂ da el fenol 21, que se convierte posteriormente en el triflato 22. 1c se prepara mediante el tratamiento del triflato 22 con diversos ácidos o ésteres borónicos en condiciones de acoplamiento de Suzuki convencionales, es decir, Pd(PPh₃)₄ y Na₂CO₃.

En el Esquema I, el compuesto 19 puede ser cualquiera de los enantiómeros. La reacción del compuesto 17 con 19 forma la configuración estereo "R" en el C-3 indicado con la flecha. En el compuesto 1c, la designación estereo en C-3 de la pirrolidinona es "R" y la designación estereo en C-5 del tetrahydroindazol se determina mediante la configuración estereo del compuesto 19.

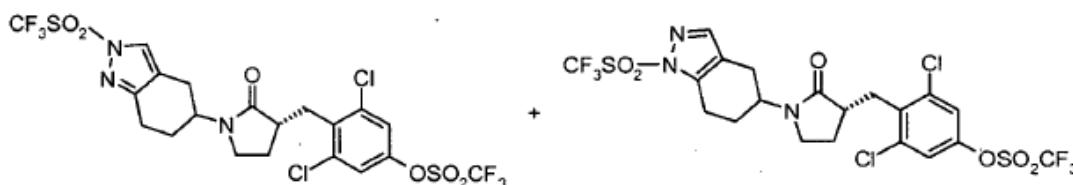
Preparación 42

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

Se disuelve (3R,5S)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (Ejemplo 35) (8,79 g, 18,7 mmol) en etanol absoluto (60 ml), se trata con Pd(OH)₂ al 20 % (6,0 g) y se agita a una presión de hidrógeno de 206,84 kPa. Después de 6 h, la EM(EN) muestra material de partida consumido y producto formado. Se elimina el catalizador por filtración, se enjuaga con etanol y se evapora, dando una espuma oscura. La filtración a través de 50 g de SCX mega-bond Elut usando CH₂Cl₂/MeOH 95:5 seguido de CH₂Cl₂/NH₃ 7,0 M/MeOH 95:5 produce 5,6 g (79 %) en forma de un sólido amorfo EM (m/z): 380 (M + 1).

Preparación 43

3,5-Dicloro-4-[2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-yl)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido (3R,5S)-trifluoro-metanosulfónico



- 5 Se disuelve (3R,5S)-3-(4-hidroxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (Preparación 42) (5,56 g, 14,6 mmol) en piridina seca (35 ml), se enfría hasta 0 °C y se añade anhídrido triflico (7,4 ml, 44 mmol) gota a gota durante 60 segundos. Se deja calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y se sigue agitando durante 3,0 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se inactiva la reacción con agua (20 ml), y se diluye con acetato de etilo (75 ml). Se separan las capas, se lavan los extractos orgánicos con HCl 0,1 N (2 veces), salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación producen 7,71 g (80 %) de un sólido amorfo naranja. EM (m/z): 645 (M+1).

Preparación 44

1-Cloro-3,4-difluoro-2-yodometil-5-trifluorometil-benceno

- 15 Se trata una solución de 1-cloro-2-clorometil-3,4-difluoro-5-trifluorometilbenceno (1,0 g, 3,8 mmol) en acetona (10 ml) con yoduro de sodio (2,8 g, 19 mmol) y se agita la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se diluye la reacción en EtOAc (50 ml) y se filtra. Se concentra el filtrado, dando 1,35 g (100 %) de producto. RMN de ¹H (d₆-CDCl₃) δ 7,39 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,46 (d, 2H, J = 2,2 Hz).

Preparación 45

(R)-4-Bencil-3-[(S)-2-(6-cloro-2,3-difluoro-4-trifluorometil-bencil) pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona

- 20 Se enfría una solución de (R)-4-bencil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona (0,94 g, 3,6 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C. Se trata esta solución gota a gota con LiHMDS 1,0 M en THF (4 ml, 4,0 mmol) y se agita a -78 °C durante 30 minutos. Se trata la solución con 1-cloro-3,4-difluoro-2-yodometil-5-trifluorometil-benceno (1,35 g, 3,8 mmol) y se deja calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. Se agita la reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se inactiva la reacción con HCl (acuoso) y se extrae con Et₂. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre filtro de MgSO₄ y se elimina el disolvente. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexanos:EtOAc para eluir el producto puro. Se elimina el disolvente, proporcionando 0,725 g (41 %) del producto deseado. EM (m/e): 488 (M+1).

Preparación 46

(R)-4-((R)-4-Bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(6-cloro-2,3-difluoro-4-trifluorometilbencil)-4-oxo-butiraldehído

- 30 Se trata una solución de (R)-4-bencil-3-[(S)-2-(6-cloro-2,3-difluoro-4-trifluorometil-bencil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (Preparación 45) (0,72 g, 1,5 mmol) en THF (9 ml) y agua (3 ml) con OsO₄ al 2,5 % en tBuOH (1,5 g, 0,15 mmol). A continuación, se añade peryodato de sodio (0,96 g, 4,5 mmol) a la solución y se agita la reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se inactiva la reacción con agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con tiosulfato de sodio 1 N y salmuera. Se separan la fase orgánica, se seca sobre filtro de MgSO₄ y se elimina el disolvente. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexanos:EtOAc para eluir el producto puro. Se elimina el disolvente, proporcionando 0,60 g (82 %) del producto deseado. EM (m/e): 490 (M+1).

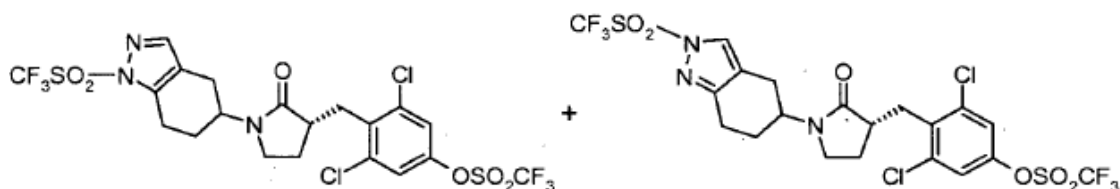
Preparación 47

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

- 40 Se disuelve (3R,5R)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (Ejemplo 57) (0,977 g, 2,1 mmol) en THF (90 ml), se trata con Pd(OH)₂ al 20 % (0,977 g) y se agita a presión de 206,84 kPa de hidrógeno. Tras agitar durante la noche, la EM(EN) muestra una proporción de 2:1 de producto con respecto al material de partida. Se elimina el catalizador por filtración, se enjuaga con etanol y se evapora, dando una espuma oscura. La cromatografía (sílice, CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ (95:5)) produce 0,26 g (33 %) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo EM (m/z): 380 (M+1).

Preparación 48

3,5-Dicloro-4-[2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido (3R,5R)-trifluoro-metanosulfónico

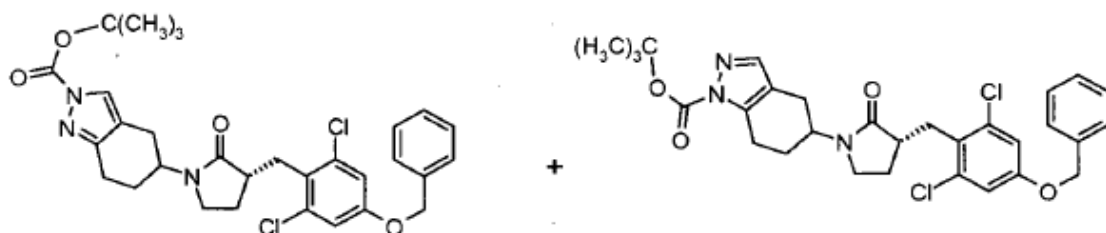


- 5 Se disuelve (3R,5R)-3-(4-hidroxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (Preparación 47) (0,261 g, 0,86 mmol) en piridina seca (2,0 ml), se enfría hasta 0 °C y se añade anhídrido triflico (0,359 ml, 2,1 mmol) gota a gota durante 60 segundos. Se deja calentar la reacción a temperatura ambiente y se sigue agitando durante 4,0 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se inactiva la reacción con agua (20 ml) y se diluye con acetato de etilo (75 ml). Se separan las capas, se lavan los extractos orgánicos con HCl 0,1 N (2 veces), salmuera, y se secan sobre sulfato de sodio. La filtración y la cromatografía (sílice, CH₂Cl₂/MeOH (95:5)) producen 0,34 g (77 %) de un sólido amorfo de color naranja. EM (m/z): 645 (M+1).
- 10

Preparación 49

tert-Butiléster de ácido (3R,5S)-5-[3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico y *tert*-butiléster de ácido (3R,5S)-5-[3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico

15

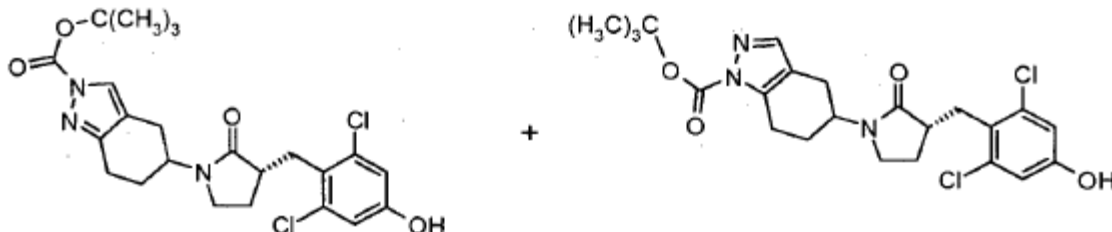


- 20 Se trata una solución de (3R,5S)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (Ejemplo 35) (0,429 g, 0,91 mmol) y piridina (0,144 g, 1,82 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) con dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,24 g, 1,10 mmol) y se agita durante 5 horas a habitación temperatura bajo N₂. Se extrae la reacción con HCl y agua. Se seca la capa orgánica con Na₂SO₄, se elimina el disolvente al vacío proporcionando producto en bruto, y se purifica sobre sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos del 0 al 100 %, dando 0,443 g (85 %) de los productos del título como una mezcla. R_f = 0,15 y 0,05 (hexanos/acetato de etilo 1/1).

Preparación 50

tert-Butiléster de ácido (3R, 5S)-5-[3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-2-carboxílico y *tert*-butiléster de ácido (3R,5S)-5-[3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il] 4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico

25



- Se purga con N₂ y luego con H₂ una mezcla de *terc*-butiléster de ácido (3*R*,5*S*)-5-[3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-2-carboxílico y *terc*-butiléster de ácido (3*R*,5*S*)-5-[3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahydro-indazol-1-carboxílico (Preparación 49) (0,44 g, 0,77 mmol) y Pd(OH)₂ al 20 % sobre carbono (0,44 g) en acetato de etilo (50 ml). Se agita la mezcla bajo un globo de H₂ durante 16 horas a temperatura ambiente. Se trata la mezcla con Na₂SO₄ y luego se filtra a través de Hyflow para separar el catalizador y eliminar el disolvente al vacío, proporcionando 0,388 g (100 %) de los productos del título como una mezcla. R_f = 0,42 (CH₂Cl₂/metanol (9/1)).

Preparación 51

1-Bromo-3-bromometil-2,4-dicloro-benceno

- Se trata una mezcla de 2,6-diclorotolueno (50,0 g, 0,31 mol), yodo (0,10 g, 0,39 mmol) y polvo de hierro de malla 325 (0,70 g, 12,5 mmol) en CCl₄ (60 ml) gota a gota con bromo (52,8 g, 0,33 mol) durante 20 minutos, y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla en agua con hielo y se extrae con 1,2-dicloroetano. Se lava la capa orgánica con bisulfito de sodio saturado y se seca con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente al vacío, proporcionando 76,01 g (100 %) de 1-bromo-2,4-dicloro-3-metil-benceno.
- Se trata una mezcla de 1-bromo-2,4-dicloro-3-metil-benceno (76,01 g, 0,316 mol) y *N*-bromosuccinimida (59,2 g, 0,332 mol) en CCl₄ (500 ml) con peróxido de benzoilo (0,77 g, 3,18 mmol), y se calienta a reflujo durante 6 horas bajo N₂. Se enfría la mezcla de reacción hasta 0 °C y se filtra usando hexanos para enjuagar los sólidos. Se extrae el filtrado con agua y solución saturada de NaHCO₃. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente al vacío, dando 97,89 g (97 %) del producto del título. R_f = 0,34 (hexanos al 100 %).

Preparación 56

2-(4-Bromo-2-clorobencil)pent-4-enoato

- Se añade LDA (5,27 ml, 10,5 mmol, 2,0 M) a una solución de pent-4-enoato de etilo (0,9 g, 7,0 mmol) en THF (125 ml) a -78 °C y se agita durante 15 minutos. Se añade bromuro de 4-bromo-2-clorobencilo (3,3 g, 10,5 mmol) y se calienta la reacción hasta temperatura ambiente. Se inactiva con solución de cloruro de amonio, se extrae la mezcla de reacción con cloruro de metileno y se lava la capa orgánica con salmuera. Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo con columna de gel de sílice (hexanos), dando el compuesto del título (1,65 g, 73 %) en forma de un aceite incoloro.

Preparación 57

2-(4-Bromo-2-clorobencil)-4-oxobutanoato.

- Se añade peryodato de sodio (41 g, 190 mmol) a una solución de acetato de 2-(4-bromo-2-clorobencil)pent-4-enoato (21 g, 63 mmol), OsO₄ al 2,5 % en peso (64 g, 6,3 mmol) en THF (400 ml) y agua (160 ml), y se agita durante 2 horas. Se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lava la capa orgánica con solución de tiosulfato de sodio y salmuera. Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo con columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (15,9 g, 75 %) en forma de un aceite incoloro: RMN de ¹H (CDCl₃) 9,73 (s, 1H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,20; 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,5-4,15 (m, 2H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,7-3,15 (m, 1H), 2,84-2,92 (m, 2H), 2,53-2,61 (m, 1H), 1,51-1,21 (m, 3H).

Preparación 58

(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona

- Etapa 1. Se disuelve ácido 4-bromobenzoico (4,98 g, 24 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (4,3 g, 27 mmol), HOBt (4,09 g, 29 mmol) y DIPEA (15,5 ml, 89 mmol) en THF (50 ml). Se añade EDC (5,7 g, 29 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluye la reacción con acetato de etilo, se lava con HCl 0,1 N, bicarbonato de sodio (sat), salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora hasta obtener un aceite produciendo (4-bromo-fenil)-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona en forma del producto del título: EM (m/z): 305 (M + 1).
- Etapa 2. Se añade (4-bromo-fenil)-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona (3,0 g, 9,86 mmol), bis(pinacolato)diborano (2,74 g, 10,7 mmol), acetato de potasio (2,9 g, 29 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]paladio (II) (0,804 g, 0,9 mmol) en DMSO (20 ml), y se agita a 80 °C durante 17 horas. Se enfría, se diluye con acetato de etilo, se lava con salmuera (5 veces), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. La cromatografía (sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 98:2) proporciona 1,7 g (47 %) de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona.

Preparación 59

4-Benciloxi-2,6-dimetil-benzaldehído

- Se trata una solución de 2,6-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (4,0 g, 27 mmol) y bromuro de bencilo (3,3 ml, 28 mmol) en DMF (50 ml) con carbonato de potasio (4,5 g, 32 mmol). Se calienta la reacción hasta 60 °C y se agita durante 1 h. Se enfría la reacción y se inactiva con HCl acuoso 1 N. Se extrae la fase acuosa con Et₂O. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. Se elimina el disolvente, proporcionando 6,4 g (100 %) de producto. RMN de ¹H (d₆-CDCl₃) δ 10,46 (s, 1H), 7,31-7,43 (m, 5H), 6,65 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,58 (s, 6H).

Preparación 60

(4-Benciloxi-2,6-dimetil-fenil)-metanol

- Se trata una solución de 4-benciloxi-2,6-dimetil-benzaldehído (6,4 g, 27 mmol) en metanol (60 ml) con borohidruro de sodio (0,82 g, 22 mmol). Se agita la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se inactiva la reacción con una solución saturada de bicarbonato de sodio en agua y se extrae con Et₂O. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. Se elimina el disolvente, proporcionando 6,3 g (97 %) de producto. RMN de ¹H (d₆-CDCl₃) δ 7,31-7,43 (m, 5H), 6,65 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,38 (s, 6H).

15 Preparación 61

5-Benciloxi-2-bromometil-1,3-dimetil-benceno

- Se enfría una solución de (4-benciloxi-2,6-dimetil-fenil)-metanol (5,70 g, 24 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C. Se trata la solución con tribromuro de fósforo (0,9 ml, 9,4 mmol) y se agita la reacción durante 2 horas a 0 °C. Se inactiva la reacción con agua y se extrae con Et₂O. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. Se elimina el disolvente, proporcionando 7,1 g (99 %) de producto. RMN de ¹H (d₆-CDCl₃) δ 7,31-7,43 (m, 5H), 6,65 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,38 (s, 6H).

Preparación 62

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

- Se enfría una solución de (R)-4-bencil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona (4,8 g, 19 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C. Se trata gota a gota la solución con LiHMDS 1,0 M en THF (20 ml, 20 mmol) y se agita a -78 °C durante 30 minutos. Se trata la solución con 5-benciloxi-2-bromometil-1,3-dimetil-benceno (6,8 g, 22 mmol) y se deja calentar lentamente a temperatura ambiente. Se agita la reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se inactiva la reacción con HCl (acuoso) y se extrae con Et₂O. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexanos:EtOAc para eluir el producto puro. Se elimina el disolvente, proporcionando 7,0 g (78 %) del producto deseado. EM (m/e): 484 (M + 1).

Preparación 63

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

- Se trata una solución de (R)-4-bencil-3-[2-(4-benciloxi-2,6-dimetil-bencil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (7,5 g, 16 mmol) en THF (120 ml) y agua (40 ml) con OsO₄ al 2,5 % en tBuOH (16 g, 1,6 mmol). Se añade peryodato de sodio (10 g, 47 mmol) a la solución y se agita la reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se inactiva la reacción con agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con tiosulfato de sodio 1 N y salmuera. Se separan la fase orgánica, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice usando hexanos:EtOAc para eluir el producto puro. Se elimina el disolvente, proporcionando 3,25 g (43 %) del producto deseado. EM (m/e): 486 (M+1).

Preparación 64

(R)-3-(4-Benciloxi-2,6-dimetil-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona

- Se combinan una solución de (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dimetil-bencil)-4-oxo-butiraldehído (3,0 g, 6,2 mmol) y 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-ilamina racémica (0,85 g, 6,2 mmol) en dicloroetano (50 ml) y acetonitrilo (50 ml). Se trata la solución con triacetoxiborohidruro de sodio (6,6 g, 31 mmol) y se agita 1 hora a temperatura ambiente. Se trata la reacción con N,N-diisopropiletilamina (5,6 ml, 31 mmol) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra la reacción hasta un residuo. Se inactiva el residuo con carbonato de sodio saturado y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente. Se purifica el crudo por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando CH₂Cl₂ y amoníaco 2 M en MeOH para eluir el producto puro. Se elimina el disolvente, proporcionando 1,66 g (62 %) del producto deseado. EM (m/e): 430 (M+1).

Preparación 65

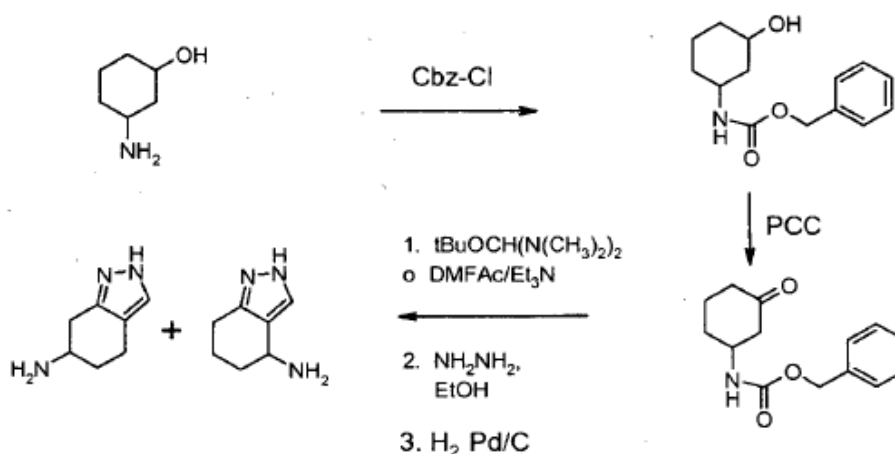
(*R*)-3-(4-Hidroxi-2,6-dimetil-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona

- 5 Se trata una solución de (*R*)-3-(4-benciloxi-2,6-dimetil-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (Preparación 64) (1,65 g, 3,8 mmol) en EtOH (20 ml) con hidróxido de paladio sobre carbono (1,7 g). Se purga la solución con hidrógeno y se presuriza a 241,32 kPa. Se agita la reacción durante 2 días a 241,32 kPa de hidrógeno. Se filtra la reacción a través de celite para eliminar el catalizador. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando CH₂Cl₂ y amoníaco 2 M en MeOH para eluir el producto puro. Se elimina el disolvente, proporcionando 0,85 g (65 %) del producto deseado. EM (m/e): 340 (M+1).

Preparación 66

- 10 3,5-Dimetil-4-[(*R*)-2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico

- 15 Se enfría una solución de (*R*)-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (Preparación 65) (0,85 g, 2,5 mmol) en piridina (20 ml) a 0 °C y se trata con anhídrido trifluorometanosulfónico (1,3 ml, 7,5 mmol). Se deja calentar la reacción hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se inactiva la reacción con HCl 1 N y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. Se elimina el disolvente, proporcionando 1,05 g (70 %) del producto deseado. EM (m/e): 604 (M+1).

Esquema J

- 20 En el Esquema J, se puede preparar 4 o 6 amino-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol a partir de 3-amino-ciclohexanol del que primero se protege el grupo amino mediante Cbz seguido de la oxidación del alcohol en la cetona usando PCC. El anillo tetrahidroindazol se construye tratando primero la cetona con reactivo de Brederick y, posteriormente, con N₂H₄. La desprotección del grupo Cbz bajo de hidrogenación produce los 4 y 6 amino-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazoles deseados como una mezcla.

Preparación 67

Benciléster de ácido (3-hidroxi-ciclohexil)-carbámico

- 30 Se trata una mezcla de 3-hidroxiciclohexilamina (10 g, 86,96 mmol), carbonato de potasio (18 g, 130 mmol), acetato de etilo (150 ml) y agua (70 ml) con cloroformato de bencilo (22,17 g, 130 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se separa la capa orgánica, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se añade éter dietílico al residuo. Se filtra el precipitado blanco resultante y se seca al aire, dando 19,1 g del compuesto del título (88 %). EM (m/z): 250 (M +).

Preparación 68

Benciléster de ácido (3-oxo-ciclohexil)-carbámico

- 35 Se trata una solución de benciléster de ácido (3-hidroxi-ciclohexil)-carbámico (15,5 g, 62,24) en diclorometano (300 ml) con PCC (16,73 g, 77,81 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Se filtra la mezcla de reacción a través de celite. Se elimina el disolvente al vacío. Se purifica el residuo sobre columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos del 25 % al 50 %, proporcionando 12,6 g (82 %) del compuesto del

título. EM (m/z): 248 (M +).

Preparación 69

Benciléster de ácido (4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-carbámico

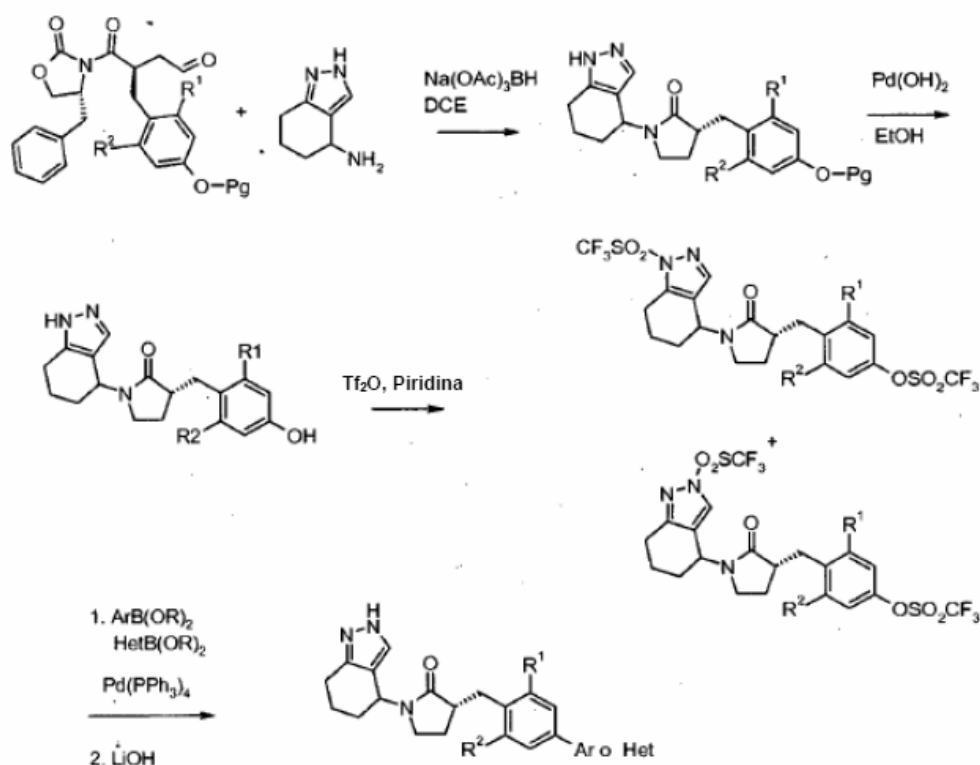
- 5 Se agita una mezcla de benciléster de ácido (3-oxo-ciclohexil)-carbámico (12,3 g, 49,8 mmol), tolueno (60 ml) y *tert*-butoxibis(dimetilamino)metano (9,53 g, 54,77 mmol) en 90 °C durante 1,5 horas. Se enfría la reacción y se elimina el disolvente al vacío. Al residuo, se añaden metanol (60 ml) e hidrato de hidrazina (2,74 g, 54,77 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se elimina el disolvente al vacío. Al residuo, se añade acetato de etilo y se lava con agua. Tras secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra, proporcionando 9,8 g del compuesto del título con una pureza del 80 %.

10 Preparación 70

4,5,6,7-Tetrahidro-1H-indazol-4-ilamina

- 15 Se agita una mezcla de benciléster de ácido (4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-carbámico (3,5 g) en metanol (50 ml) y paladio sobre carbono (10 %, 0,7 g) en una agitador de hidrogenación Parr a 344,73 kPa durante 3 horas. Se retira la reacción de agitador Parr y se filtra la mezcla a través de celite. Se concentra el filtrado, dando 1,7 g del compuesto del título.

Esquema K



- 20 En el Esquema K, el tratamiento de aldehído con 4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol en presencia de NaBH(OAc)₃ proporciona pirazol. La eliminación del grupo protector bencilo bajo hidrogenación en presencia de Pd(OH)₂ da fenol que se convierte posteriormente en triflato. El producto final se prepara por tratamiento del triflato con diversos ácidos o ésteres borónicos en condiciones de acoplamiento de Suzuki convencionales, es decir, Pd(PPh₃)₄ y Na₂CO₃.

Preparación 71

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

- 25 A una solución de (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído, Preparación 38, (2 g, 3,81 mmol) en DCE (75 ml) a temperatura ambiente, se añade 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-ilamina (0,66 g, 4,77 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,42 g, 11,45 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 12 h y a 50 °C durante 1 hora. Se enfría la reacción, se diluye con diclorometano y se lava con agua. Tras secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el residuo por

cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo en hexano al 50 % a acetato de etilo al 100 %, proporcionando 1,32 g del compuesto del título. EM (m/z): 470 (M +).

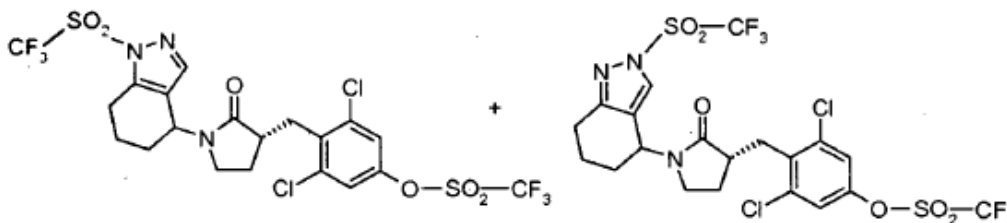
Preparación 72

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

- 5 A una solución de (*R*)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-4-il)-pirrolidin-2-ona (1,32 g) en etanol (50 ml), se añade hidróxido de paladio sobre carbono (10 %, 0,65 g). Se agita la mezcla bajo hidrogenación (344,73 kPa) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtra la mezcla a través de celite. Se elimina el disolvente al vacío, proporcionando 0,93 g del compuesto del título. EM (m/z): 380 (M +).

Preparación 73

- 10 3,5-Dicloro-4-[(*R*)-2-oxo-1-(1-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster del ácido trifluoro-metanosulfónico y 3,5-dicloro-4-[(*R*)-2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster del ácido trifluoro-metanosulfónico



- 15 Se trata una solución a 0 °C de (*R*)-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-4-il)-pirrolidin-2-ona (0,93 g, 2,45 mmol) y piridina (0,97 g, 12,27 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) con anhídrido trifluorometanosulfónico (2,07 g, 7,36 mmol) durante 20 minutos. Se calienta la reacción hasta la temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. Se diluye la reacción con CH₂Cl₂ y se lava con HCl 1 N y agua. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 1,45 g de los productos del título mezclados. EM (m/z): 644 (M+).

Preparación 74

tert-Butiléster de ácido 5-[3-(4'-carboxi-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico

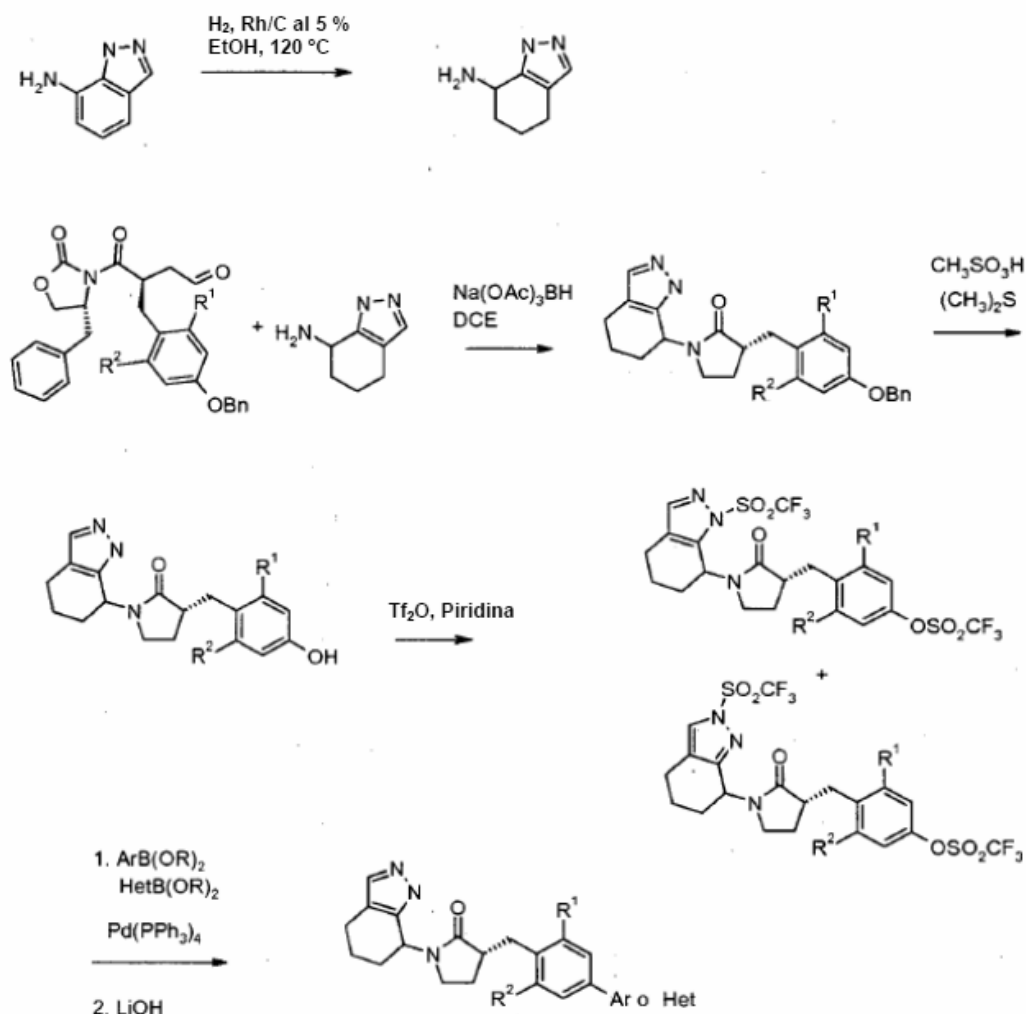
- 25 Se trata una solución a 0 °C de (3*R*, 5*S*)-3-[2,6-dicloro-4-(morfolin-4-carbonil)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona, Ejemplo 73, (0,066 g, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y piridina (2,0 ml) con anhídrido de Boc (0,036 g, 0,16 mmol) durante 5 horas. Se calienta la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con HCl 1 N y agua. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente, dando 0,074 g de los productos del título mezclados.

Preparación 75

(4-Trifluorometil-piperidin-1-il)-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona

- 30 Etapa 1. Se disuelve ácido 4-bromobenzoico (4,98 g, 24 mmol), clorhidrato de 4-trifluorometil-piperidina (4,3 g, 27 mmol), HOBt (4,09 g, 29 mmol) y DIPEA (15,5 ml, 89 mmol) en THF (50 ml). Se añade EDC (5,7 g, 29 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluye la reacción con acetato de etilo, se lava con HCl 0,1 N, bicarbonato de sodio (sat), salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora, obteniéndose un aceite que produce (4-bromo-fenil)-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona en forma del producto del título.
- 35 Etapa 2. Se añade (4-bromo-fenil)-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona (3,13 g, 9,86 mmol), bis(pinacolato)diborano (2,74 g, 10,7 mmol), acetato de potasio (2,9 g, 29 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,804 g, 0,9 mmol) en DMSO (20 ml) y se agita a 80 °C durante 17 horas. Se enfría, se diluye con acetato de etilo, se lava con salmuera (5 veces), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. La cromatografía (sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 97:3) proporciona 1,04 g (27 %) de (4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil] metanona.
- 40

Esquema M



En el Esquema M, se prepara 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ilamina a partir 1H-indazol-7-ilamina bajo hidrogenación usando Rh/C al 5 % como catalizador. El tratamiento de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ilamina con aldehído en presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ proporciona pirazol. La eliminación del grupo protector bencilo usando $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ en presencia de sulfuro de dimetilo da fenol que se convierte posteriormente en triflato. El producto final se prepara mediante el tratamiento del triflato con diversos ácidos o ésteres borónicos en condiciones de acoplamiento de Suzuki convencionales, es decir, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y Na_2CO_3 .

Preparación 76

4,5,6,7-Tetrahidro-1H-indazol-7-ilamina

Se combinan 1H-indazol-7-ilamina (5,0 g, 37,6 mmol) y Rh/C al 5 % (2,45 g) en etanol (120 ml), y se calienta hasta 120 °C durante 48 horas bajo ~6.895 kPa de H_2 . Se enfría la reacción y se filtra a través de Hyflo. Se elimina el disolvente al vacío y se purifica el producto en bruto con NH_3 2 M al 5 % en MeOH en CH_2Cl_2 , proporcionando 1,43 g (28 %) del producto del título. EM (m/z): 138 (M+1).

Preparación 77

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

Se añade una solución de (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído, Preparación 38, (9,95 g, 18,9 mmol) en CH_2Cl_2 (300 ml) a una solución de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-ilamina (2,60 g, 19,00 mmol) en acetonitrilo (300 ml), y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo N_2 . Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (12,02 g, 56,9 mmol) a la reacción y se agita durante 72 horas. Se elimina el disolvente al vacío y se extrae el sólido con acetato de etilo, agua y NaHCO_3 saturado. Se seca la capa orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice con un gradiente de metanol del 0 al 10 % en CH_2Cl_2 , proporcionando 2,53 g (28 %) del compuesto del título. EM (m/z): 470

(M +).

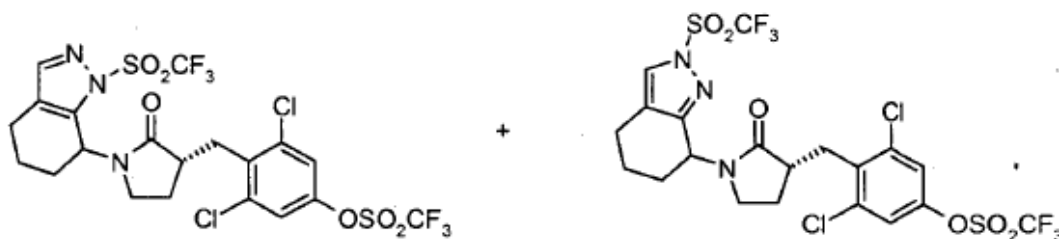
Preparación 78

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

- 5 A una solución de (*R*)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-7-il)-pirrolidin-2-ona (2,46 g, 5,23 mmol) en sulfuro de dimetilo (28 ml), se añade ácido metanosulfónico (8,23 g, 85,7 mmol) y se agita la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 18 horas. Se elimina el disolvente al vacío y se diluye el residuo con agua, se ajusta el pH a pH = 7 con NaOH 5 N, y se extrae la mezcla varias veces con acetato de etilo y THF. Después de secar la capa orgánica combinada (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío, proporcionando 2,20 g (100 %) del compuesto del título. EM (m/z): 381 (M +).

10 Preparación 79

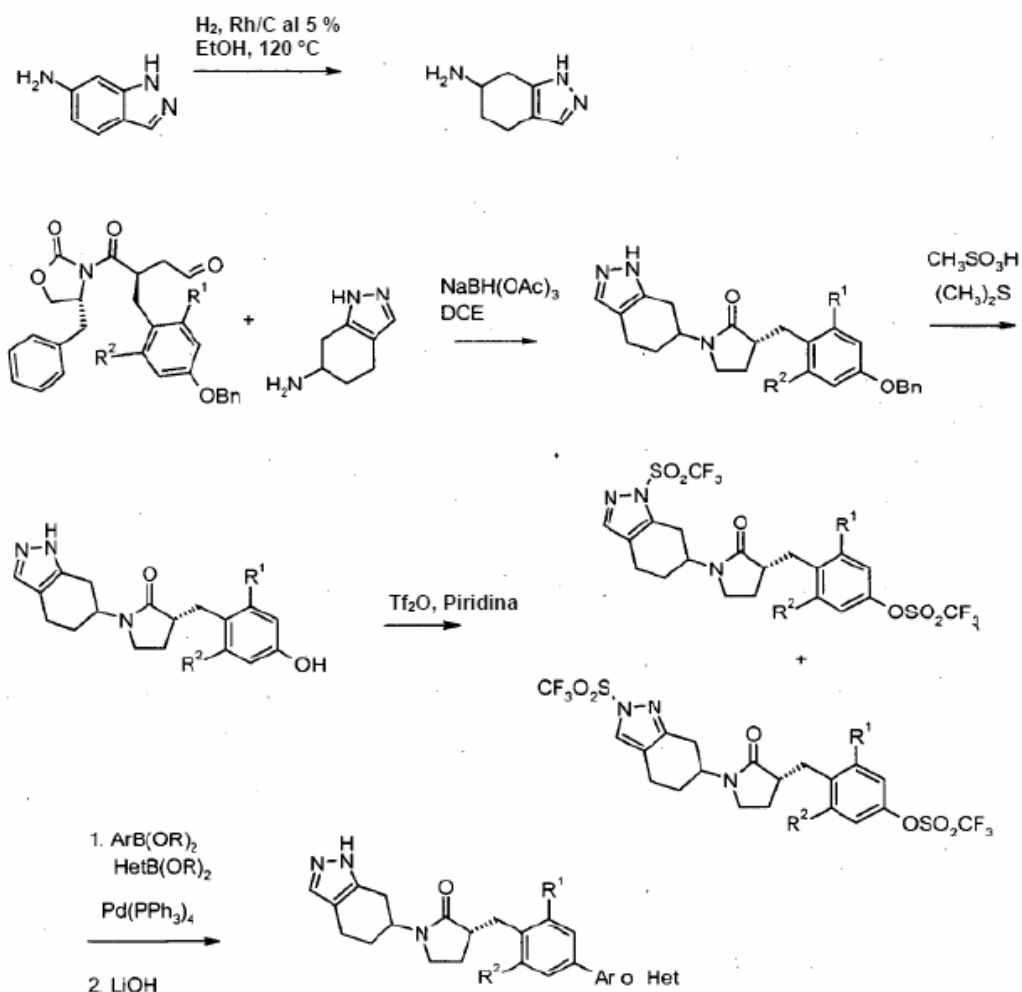
3,5-Dicloro-4-[(*R*)-2-oxo-1-(1-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-7-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico y 3,5-Dicloro-4-[(*R*)-2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-7-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico



- 15 Se trata una solución a 0 °C de (*R*)-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-7-il)-pirrolidin-2-ona (2,10 g, 5,52 mmol) en piridina (50 ml) gota a gota con anhídrido triflico (4,99 g, 17,7 mmol) y se agita a 0 °C durante 15 minutos. Se calienta la reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante 90 minutos. Se diluye la reacción con CH₂Cl₂ y se lava con HCl 1 N (3 x 300 ml). Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente, dando 2,93 g (82 %) de los productos del título mezclados. EM (m/z): 645 (M +).

20

Esquema N



En el Esquema N, se prepara 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ilamina a partir 1H-indazol-6-ilamina bajo hidrogenación usando Rh/C al 5 % como catalizador. El tratamiento de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ilamina con aldehído en presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ofrece pirazol. La eliminación del grupo protector bencilo usando $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ protección en presencia de sulfuro de dimetilo da fenol que se convierte posteriormente en triflato. El producto final se prepara mediante el tratamiento del triflato con diversos ácidos o ésteres borónicos en condiciones de acoplamiento de Suzuki convencionales, es decir, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y Na_2CO_3 .

Preparación 80

4,5,6,7-Tetrahidro-1H-indazol-6-ilamina

Se combinan 1H-indazol-6-ilamina (12,45 g, 93,6 mmol) y Rh/C al 5 % (6,13 g) en etanol (300 ml), y se calienta hasta 120°C durante 48 horas bajo ~ 6.895 kPa de H_2 . Se enfría la reacción y se filtra a través de Hyflo. Se elimina el disolvente al vacío y se purifica el producto en bruto con NH_3 2 M al 10 % en MeOH en CH_2Cl_2 y se vuelven a purificar las fracciones mixtas con NH_3 2 N al 15 % en MeOH en CH_2Cl_2 , proporcionando 4,80 g (37 %) del producto del título. EM (m/z): 138 (M+1).

Preparación 81

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

Se añade una solución de (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído, Preparación 38, (8,17 g, 15,5 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a una solución de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ilamina (2,13 g, 15,5 mmol) en acetonitrilo (200 ml), y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo N_2 . Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (9,89 g, 46,7 mmol) a la reacción y se agita durante 18 horas. Se elimina el disolvente al vacío y se extrae el sólido con acetato de etilo, agua y NaHCO_3 saturado. Se seca la capa orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice con un

gradiente de metanol del 0 al 10 % en CH₂Cl₂, proporcionando 9,93 g (54 %) del compuesto del título. EM (m/z): 470 (M +).

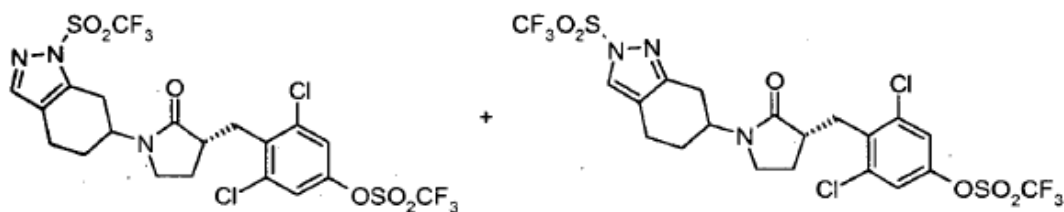
Preparación 82

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

- 5 A una solución de (*R*)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-6-il)-pirrolidin-2-ona (3,93 g, 8,36 mmol) en sulfuro de dimetilo (45 ml), se añade ácido metanosulfónico (13,23 g, 138 mmol) y se agita la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 18 horas. Se elimina el disolvente al vacío y se diluye el residuo con agua, se ajusta el pH a pH = 7 con NaOH 5 N, y se extrae la mezcla varias veces con acetato de etilo y THF. Después de secar la capa orgánica combinada (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío, proporcionando 3,60 g (100 %) del compuesto del título. EM (m/z): 381 (M +).

Preparación 83

3,5-Dicloro-4-[(*R*)-2-oxo-1-(1-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-7-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico y 3,5-Dicloro-4-[(*R*)-2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-7-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico



- 15 Se trata una solución a 0 °C de (*R*)-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-6-il)-pirrolidin-2-ona (3,58 g, 9,42 mmol) en piridina (100 ml) gota a gota con anhídrido triflico (8,52 g, 30,2 mmol) y se agita a 0 °C durante 15 minutos. Se calienta la reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante 90 minutos. Se diluye la reacción con CH₂Cl₂ y se lava con HCl 1 N (3 x 600 ml). Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente, dando 5,12 g (84 %) de los productos del título mezclados. EM (m/z): 645 (M +).

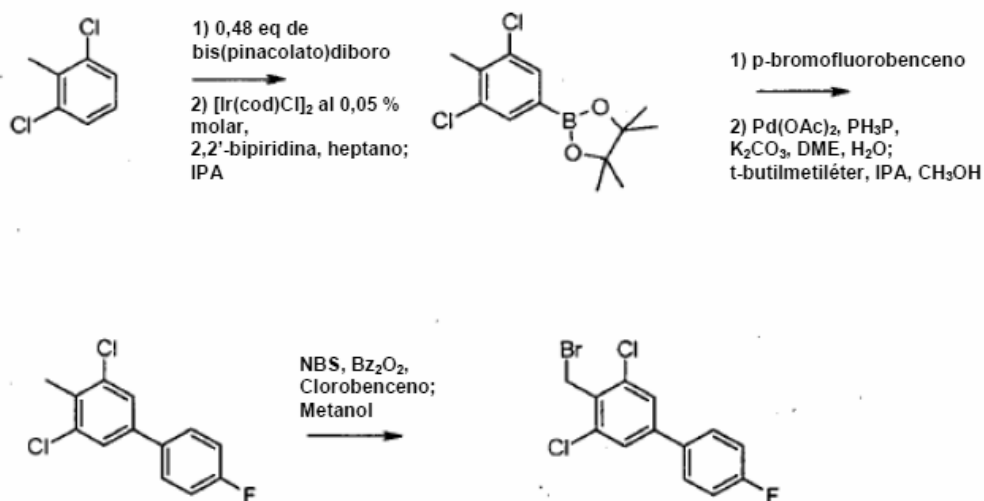
Preparación 84

7-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-*a*]piridina

- 25 Se combinan 7-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina (500,4 g, 3,28 mol), bis(pinacolato)diboro (999 g, 3,93 mol), triciclohexilfosfina (92 g; 328,06 mmol) y acetato de potasio (483 g; 4,92 mol) en diglima (4 l) y agua (4,83 ml), y se agita durante 5 min. Se añade acetato de paladio (II) (36,81 g; 163,96 mmol) y más diglima (1 l), y se calienta hasta 100 °C durante 17 horas. Se enfría la reacción y se añade carbonato de potasio (340 g; 2,46 mol) y se agita durante 18 horas. Se filtra la suspensión de reacción y se lavan los sólidos con diglima (2 x 1 l). Se suspenden los sólidos en agua (5 l), y después se filtran y se lavan con agua (2 x 1 l) y heptano (1 l). Se seca el sólido en un horno de vacío a 60 °C, proporcionando 695,1 g (90 %) del producto del título. EM (m/z): 245 (M+1).

30

ESQUEMA O



En el Esquema O, se convierte diclorotolueno en el boronato usando activación C-H catalizada por Ir. El boronato se acopla con *p*-bromofluorobenceno en una reacción de Suzuki, proporcionando el biariltolueno. El biariltolueno se broma en la posición bencílica usando NBS en condiciones de bromación por radicales.

Preparación 85

4-Bromometil-3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenilo

Etapa 1) Se calienta una mezcla de 1,3-diclorotolueno (250 ml, 1,95 mol), heptano (625 ml), bis(pinacolato)diboro (237,9 g; 937 mmol), 2,2'-bipiridina (3,08 g, 19,47 mmol), y di-clorobis((1,2,5,6-eta)-1,5-ciclooctadieno)diridio (0,662 g; 0,98 mmol) a 100 °C durante 4 h. Se enfría la mezcla a 55 °C y se añaden 940 ml de *t*-butilmetiléter. Se pasa la solución a través de 133 g de gel de sílice, y se enjuaga el gel de sílice con 200 ml de *t*-butilmetiléter. Se sustituye el disolvente con isopropanol (aproximadamente 1 l) y se agita la suspensión a 5 °C durante 1 hora. Se recoge el sólido por filtración y se enjuaga con 200 ml de isopropanol frío. Se seca el sólido al vacío, dando 410 g (rendimiento del 73 %) de 2-(3,5-dicloro-4-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano en forma de un sólido blanquecino. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,34 (12 H, s), 2,48 (3 H, s), 7,68 (2 H, s).

Etapa 2) A una suspensión de 2-(3,5-dicloro-4-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (119 g; 414,64 mmol) en 1,2-dimetoxietano (240 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añade *p*-bromofluorobenceno (57 ml; 518,54 mmol), agua (120 ml), carbonato de potasio (115,7 g; 828,79 mmol), trifenilfosfina (2,72 g; 10,37 mmol) y Pd(OAc)₂ (0,47 g; 2,09 mmol). Se calienta la mezcla hasta 80 °C durante 12 h y luego se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. A la mezcla, se añaden 240 ml de *t*-butilmetiléter y 480 ml de agua, y luego se separan las capas. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de TMT (ácido tritiocianúrico, hidrato de sal trisódica, 5 g) en 120 ml, seguido de NaCl acuoso saturado (120 ml). Se intercambia el disolvente de la capa orgánica a aproximadamente 600 ml de isopropanol, proporcionando una suspensión espesa. Se añade agua (120 ml) y se enfría la suspensión hasta 3 °C. Se recoge el sólido por filtración y se lava con 120 ml de metanol frío. Se seca el sólido al vacío, proporcionando 92,8 g de 3,5-dicloro-4'-fluoro-4-metil-bifenilo en forma de un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 2,49 (3H, s), 7,13 (2 H, t, J = 9 Hz), 7,46 (2 H, s), 7,49 (2 H, dd, J = 9, 5 Hz).

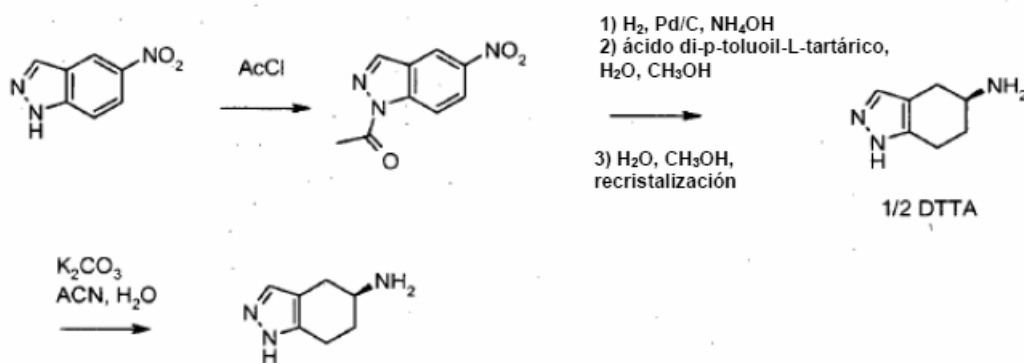
Etapa alternativa 2) Se agita una suspensión de 2-(3,5-dicloro-4-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (300 g, 1,05 mol) en 2 l de isopropanol bajo un manto de nitrógeno. Se añade *p*-bromofluorobenceno 61619 (150 ml; 1,36 mol) seguido de una solución acuosa de carbonato de potasio (160,5 g; 1,15 mol) en 300 ml de agua. Se enjuaga el embudo de adición con 400 ml de isopropanol. Se añade trifenilfosfina (12,3 g; 46,89 mmol) y Pd(OAc)₂ (2,35 g; 10,47 mmol) y se calienta la mezcla a 75 °C durante 8 h. Se añade agua (300 ml) y se deja que la mezcla se enfríe hasta la temperatura ambiente, proporcionando una suspensión. Se enfría la suspensión en un baño de hielo, se recoge el sólido por filtración y se enjuaga con 350 ml de IPA-agua 6:1. Se seca el sólido en un horno de vacío a temperatura ambiente durante la noche, proporcionando 345 g de producto en bruto. Se suspende el producto en bruto en 2,2 l de etanol y se calienta hasta 70 °C, proporcionando una solución. Se añade Darco (35 g) y se agita durante 30 min. Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Hyflo (Celite) y se deja enfriar la solución hasta la temperatura ambiente, proporcionando una suspensión. Se enfría la suspensión hasta 5 °C, se recoge el sólido por filtración y enjuaga con etanol frío (530 ml). Se seca el sólido al vacío, dando 230 g de 3,5-dicloro-4'-fluoro-4-metil-bifenilo en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento del 86 %).

Etapa 3) A una suspensión de 3,5-dicloro-4'-fluoro-4-metil-bifenilo (138 g; 541 mmol) en 965 ml de acetonitrilo, se añade *N*-bromosuccinimida (109 g; 603 mmol), y luego se añaden 140 ml más de ACN (enjuague). Se añade peróxido de benzoilo (1,37 g; 5,5 mmol) y se calienta la mezcla a 80 °C durante 2,5 h. Se añade tiosulfato de sodio (1,75 g) en 276 ml de agua y se deja enfriar la mezcla gradualmente. Se añaden a la mezcla otros 138 ml de agua a 55 °C y se siembran cristales de 4-bromometil-3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenilo. Una vez que la suspensión está a temperatura ambiente, se añaden otros 280 ml de agua y se enfría la suspensión en un baño de hielo. Se recoge el sólido por filtración, se lava con 275 ml de metanol frío y se seca, proporcionando 170 g (94 %) de 4-bromometil-3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenilo en forma de un sólido.

Purificación opcional – se reduce la impureza principal del 2 % al 1 %. Se suspende una porción 100 g del material anterior en 200 ml de ACN y se calienta hasta 75 °C. Se añade metanol (200 ml) mientras se deja que la temperatura se enfríe hasta 54 °C. Se enfría la suspensión en un baño de hielo y se recoge el sólido por filtración. Se seca el sólido al vacío, proporcionando 79,5 g de 4-bromometil-3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenilo en forma de un sólido. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 4,81 (2 H, s), 7,31 (2 H, t, J = 9 Hz), 7,82 (2 H, dd, J = 9,5 Hz), 7,83 (2 H, s).

Etapa alternativa 3) Se limpia un reactor revestido de vidrio de 208,20 l. Se cargan 3,5-dicloro-4'-fluoro-4-metil-bifenilo (7,712 g) y clorobenceno (77 l) y se inicia la agitación. Se añade NBS (6457 g) y se sigue agitando. Se añade peróxido de benzoilo (73 g) y sigue agitando, y se calienta lentamente la reacción hasta 85 °C. Una vez finalizada la reacción exotérmica, se sigue calentando la mezcla de reacción hasta 120 °C y se mantiene esta temperatura de reacción hasta que la reacción se considera completa por CG (1-2 h). Se enfría la mezcla de reacción hasta una temperatura de 50 °C a 55 °C y se inactiva la mezcla de reacción con tiosulfato de sodio pentahidratado (224 g) en agua (25,4 l), y se agita la mezcla durante un mínimo de 30 minutos. Se separan las capas. Se lava la capa orgánica con agua (1 x 20 l). Se vuelven a extraer los lavados acuosos (etapas 8 y 10) con clorobenceno (1 x 6 l). Se combinan las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se añade carbón vegetal y se agita bien. Se filtra la mezcla a través de un embudo Buchner usando un filtro de fibra de vidrio, se lava con cloruro de metileno (3 x 500 ml). Se concentra el filtrado a ~ 3 l de volumen total; se coevapora el aceite rojo con isopropanol (3 x 7 l) para eliminar cualquier clorobenceno residual el metanol se puede sustituir con isopropanol). Se transfiere el matraz de fondo redondo de boca ancha a un baño de enfriamiento y se diluye el aceite con metanol (5 l), y se agita vigorosamente hasta que precipita el producto. Se diluye la mezcla con más metanol (10 l) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se enfría la mezcla a una temperatura de 0 °C a 5 °C (baño de hielo/agua) durante un mínimo de 2 horas. Se filtra el sólido sobre un embudo Buchner usando un paño filtrante de polipropileno. Se lavan los sólidos con metanol (3 x 4 l, -20 °C). Se disponen los sólidos en una bandeja y se secan en un horno de vacío a una temperatura de 25 °C a 30 °C durante un mínimo de 12 horas.

Esquema P



En el Esquema P, se protege el 5-nitroindazol como el derivado de *N*-acetilo y luego se reducen el grupo nitro y el anillo de benceno en condiciones de hidrogenación en presencia de amoníaco. El amoníaco conduce a desacilación en las condiciones de reducción. La amina racémica resultante se resuelve usando ácido di-*p*-toluilitartárico. Se retira la base de la sal resuelta resultante por agitación de una suspensión de la sal con potasio carbonatado en ACN/agua. Como alternativa, se puede evitar el acetilo protegido y el 5-nitroindazol se puede reducir directamente.

Preparación de amina alternativa sin grupo protector acetilo

Se calienta una mezcla de 25 g de 5-nitroindazol, 500 ml de hidróxido de amonio 8,3 M y 25 g de paladio al 10 % humedecido con agua al 50 % sobre carbón a 100 °C bajo 1.378,95 kPa de hidrógeno durante 24 horas. Se purifica una porción de 10 g de esta mezcla por cromatografía usando NH₃/MeOH/CH₂Cl₂, proporcionando 235 mg (rendimiento calculado del 58 %) de la amina racémica (*R,S*)-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-5-il)amina. La amina racémica se resuelve como se describe en la Preparación 86.

Preparación 86(S)-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-5-il)amina • 1/2 DTTA

5 Etapa 1) Se disuelve 5-nitroindazol disponible comercialmente (100 g, 613 mmol) en 2 l de THF y luego se añade trietilamina (260 ml, 1,87 mol). Se agita la solución a temperatura ambiente hasta que todo el sólido entra en la solución, y luego se añade anhídrido acético (94 g; 927 mmol). Tras 2 h a temperatura ambiente, se añaden 2 l de EtOAc y se extrae la mezcla con HCl 1 N (2 x 800 ml). Se lava la capa orgánica con bicarbonato de sodio acuoso, seguido de NaCl acuoso saturado. Se seca la capa orgánica con sulfato de magnesio y se concentra hasta una suspensión espesa. Se añade *t*-butilmetiléter (300 ml) y se filtra la suspensión. Se recoge el sólido, se lava con *t*-butilmetiléter, y se seca al vacío, proporcionando 113 g (90 %) de 1-(5-nitro-indazol-1-il)-etanona en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 8,58 (d, 1 H, J = 9,5 Hz), 8,44 (dd, 1 H, J = 7,0, 2,0 Hz), 8,31 (s, 1H), 2,84 (s, 1H).

10 Etapa 2) Se somete a presión, con 1378,95 kPa de hidrógeno, una mezcla de 100 g de 1-5-nitro-indazol-1-il)-etanona y 100 g de Pd/C al 10 % (humedecido en agua al 50 %) en 2 l de hidróxido de amonio concentrado (7,7 M) y se calienta hasta 100 °C durante 24 h. Se deja enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, se filtra a través de Hyflo (Celite) y se enjuaga con hidróxido de amonio. Se evapora el disolvente al vacío hasta aproximadamente 300-400 g. Se añade metanol (100 ml) y se elimina el disolvente al vacío, dando 310 g de solución. Se diluye esta solución con 1,8 l de metanol y se añade lentamente ácido di-*p*-toluolil-L-tartárico (DTTA) (37,7 g, 97,6 mmol) en 250 ml de metanol caliente lentamente, y luego se enjuaga con 250 ml de metanol. Tras 30 min, se recoge el sólido por filtración y enjuaga con metanol (3 x 100 ml). Se seca el sólido al vacío, proporcionando 52,9 g de un sólido blanco.

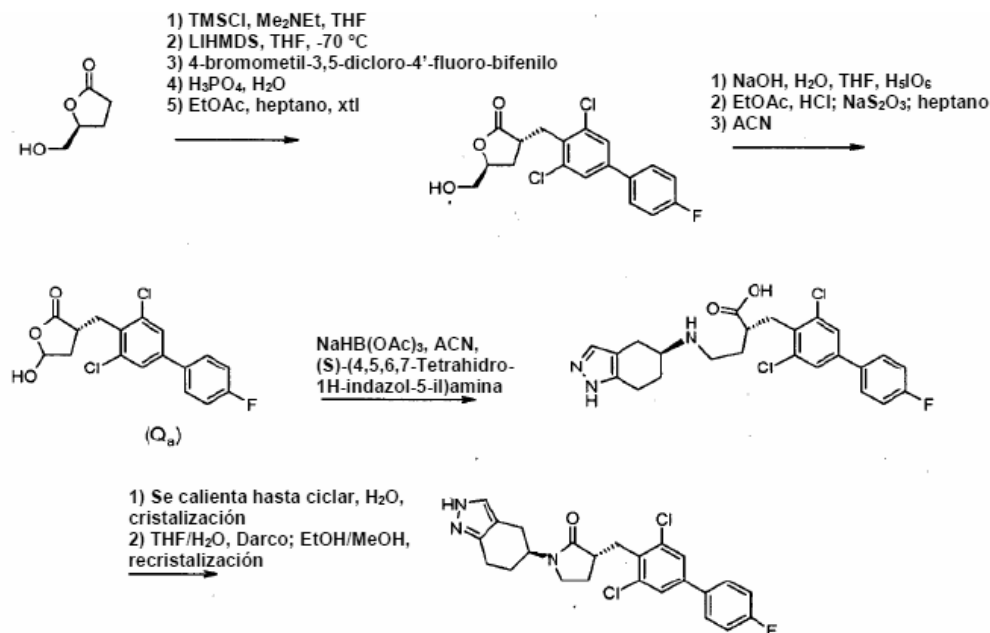
20 Se suspende una porción de este sólido (50 g) en 1,5 l de metanol y se calienta a reflujo durante 1 h. Se deja enfriar la suspensión hasta la temperatura ambiente. Se recoge el sólido por filtración y se seca al vacío, proporcionando 47,5 g de un sólido blanco. Se suspende una porción de este sólido (47,3 g) en 1,42 l de MeOH/agua 1:1 a 75 °C durante 1 h y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. Se recoge el sólido y se seca al vacío, proporcionando 42,3 g de sal resuelta, (S)-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-5-il)amina • 1/2 DTTA, en forma de un sólido blanco, 96 % de ee. (Un procedimiento alternativo usando 71 volúmenes (ml/g) de metanol/agua 1:2 proporciona un ee similar en uno de resuspensión). EM (m/z): 138 (M+1 para la amina).

Preparación 87(S)-(4,5,6,7-Tetrahidro-1*H*-indazol-5-il)amina

30 Se añaden 5,98 g (8,0 mmol) de (S)-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-5-il)amina • 1/2 DTTA, 5,58 g (40 mmol) de carbonato de potasio, 72 ml de acetonitrilo y 1,45 ml de agua a un matraz, y se calienta a reflujo durante 16 h. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se filtra. Se enjuagan los sólidos con acetonitrilo (2 x 10 ml) y se evapora el filtrado al vacío hasta un aceite. Se añaden 10 ml de acetonitrilo y se siembran con (S)-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-5-il)amina. Tras 1,5 h, se filtra la suspensión, se lava con 3 ml de acetonitrilo y se seca al vacío, proporcionando 0,73 g (33 %) de amina (S)-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-5-il)amina en forma de un sólido blanco. EM (m/z): 138 (M+1).

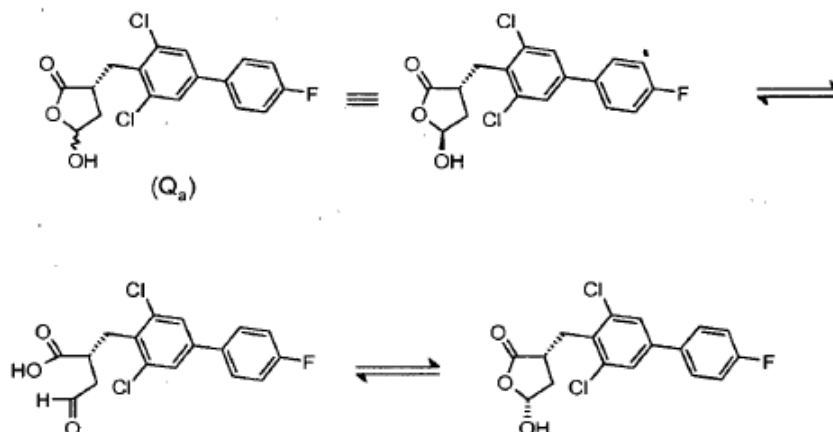
35 Se disuelve (S)-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-5-il)amina cristalizada en ACN y se usa en la porción de aminación reductora del Ejemplo 88. Como alternativa, esta amina se usa en el Ejemplo 88 por generar la amina disuelta en la solución de ACN sin aislamiento de la amina cristalina.

Esquema Q



En el Esquema Q, se protege *in situ* la lactona-alcohol como el éter TMS y se somete a alquilación usando LiHMDS como base con el bromuro de biarilbencilo de la Preparación 85. El grupo protector TMS se elimina durante el tratamiento. Se abre la lactona alquilada en condiciones básicas, dando el diol-carboxilato. La escisión del diol con ácido peryódico proporciona el aldehído. La neutralización durante el tratamiento proporciona el aldehído en forma cerrada tras atraparlo con el resto de ácido carboxílico. La forma cerrada del aldehído se convierte en el aminoácido intermedio no ciclado por aminación reductora. El calentamiento del producto intermedio proporciona el producto lactama.

- 5
- 10 Un experto en la materia reconocerá que el producto intermedio Q_a del Esquema Q se puede representar como se ilustra a continuación y que puede existir en equilibrio con varias formas como se muestra. Por lo tanto, la representación de Q_a incluye cada una de estas formas:



Preparación 88

- 15 (3*R*, 5*S*)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-5-hidroximetil-dihidro-furan-2-ona

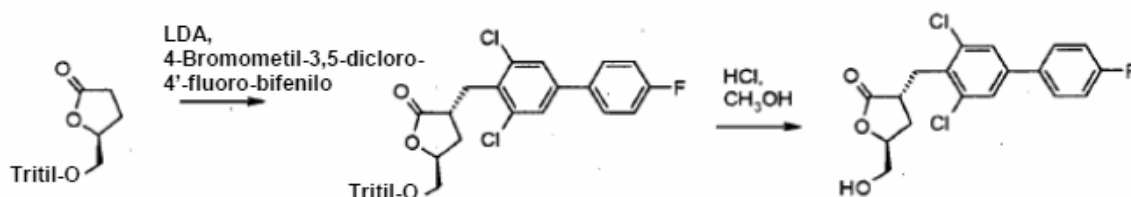
Se disuelve (S)-5-hidroximetil-dihidro-furan-2-ona disponible comercialmente (33,0 g, 284 mmol) en 450 ml de THF, y luego se añaden 31,2 g (427 mmol) de dimetiletilamina junto con 50 ml de THF (enjuague). Se dispone la mezcla bajo nitrógeno y se enfría en un baño de hielo/agua. Se añaden 39,8 ml de cloruro de trimetilsililo (313 mmol) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 13 °C. Se filtra la mezcla y enjuaga la torta con THF (2 x 100 ml). Se enfría la solución de lactona protegida con TMS (trimetilsililo) a 78 °C y se añade 4-bromometil-3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenilo (71,2 g, 213 mmol). Se añade una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en THF (264 ml, 264 mmol) durante 1 h a una temperatura de -65 a -78 °C. Después de agitar durante 1 h, se añade una solución de

20

600 ml de 120 ml de ácido fosfórico conc. en agua. Tras agitar durante 10 min a temperatura ambiente, se añade 1 l de acetato de etilo y se agita la mezcla durante 10 min. Se separan las capas. Se lava la capa orgánica con agua (2 x 500 ml). Se evapora el disolvente hasta una solución de aproximadamente 250 ml y se añaden 250 ml más de EtOAc. Se evapora el disolvente hasta que queda una solución de aproximadamente 300-350 ml. Se calienta la mezcla a reflujo y se añaden 494 ml de heptano. Se deja enfriar la suspensión a temperatura ambiente, se recogen los sólidos por filtración y se enjuagan con heptano (2 x 100 ml). Se seca el sólido al vacío, proporcionando 62,1 g (59 %) del compuesto del título. EM (m/z): 369 (M + 1, ³⁵Cl), 371 (M + 1, ³⁷Cl).

Preparación 89

Procedimiento alternativo para la preparación de (3R,5S)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-5-hidroximetil-dihidro-furan-2-ona:



A 50 ml de THF y 2,4 ml (16,9 mmol) de diisopropilamina a -78 °C, se añaden 10,6 ml de *n*-BuLi (1,6 M en hexano). Se calienta la solución hasta -25 °C y luego se vuelve a enfriar hasta -78 °C. Se añade una solución de 5,5 g de (S)-5-tritiloximetil-dihidro-furan-2-ona (preparada usando el procedimiento de la literatura, Chakraborty, T. K; *et al.*, *Tetrahedron*, 2004, 60, 8329-8339; que también se pueden adquirir en el mercado) en 60 ml de THF durante 15 min. Tras 1 h, se añade una solución de 5,64 g (16,9 mmol) de 4-bromometil-3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenilo en 40 ml de THF durante 20 min. Se deja calentar la mezcla hasta 15 °C durante la noche y se reparte entre cloruro de amonio acuoso y diclorometano. Se separan las capas, se lava la capa orgánica con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente, dando una espuma.

Se vuelve a disolver la (3R,5S)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-5-tritiloximetil-dihidro-furan-2-ona en 30 ml de diclorometano y 50 ml de metanol que contiene 0,5 ml de HCl concentrado. Se agita la mezcla durante la noche y se neutraliza con bicarbonato de sodio acuoso. Se elimina la mayor parte del metanol y el diclorometano. Se extrae el producto con acetato de etilo. Se lavan las capas orgánicas con agua y después con salmuera. Se evapora el disolvente y el producto se cromatografía sobre gel de sílice usando acetona del 5 l 25 % en cloruro de metileno. Se evaporan las fracciones que contienen producto y se recrystalizan en acetato de etilo y heptano, proporcionando 2,5 g (rendimiento del 44 %) de (3R,5S)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-5-hidroximetil-dihidro-furan-2-ona.

Preparación 90

(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-5-hidroxi-dihidro-furan-2-ona

A (3R,5S)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-5-hidroximetil-dihidro-furan-2-ona (375 g, 1,015 mmol) disuelta en 5 volúmenes de THF, se añaden 750 ml de NaOH 2N. Tras 40 min, se añade ácido peryódico (375 g, 1,644 mmol), disuelto en 1.125 ml de agua, durante 17 min (T_{máx} de 33 °C). Se añade EtOAc (3 l), seguido de 800 ml de HCl 5,0 N y 600 ml de agua. Se agitan las capas y luego se separan. Se lava la capa orgánica con 100 g de tiosulfato de sodio en 1 l de agua, luego 1 l de agua y luego 700 ml de solución saturada de NaCl en agua. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio y luego se intercambia el disolvente en 4 volúmenes (1.500 ml) de heptano. Se recoge el sólido por filtración y se seca al vacío. Se vuelve a suspender el sólido resultante en 3 volúmenes (1 l) de acetonitrilo a 55 °C. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se recoge el sólido por filtración. Se seca el sólido al vacío, dando 273 g (rendimiento del 78 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (m/z): 355 (M + 1, ³⁵Cl), 357 (M + 1, ³⁷Cl).

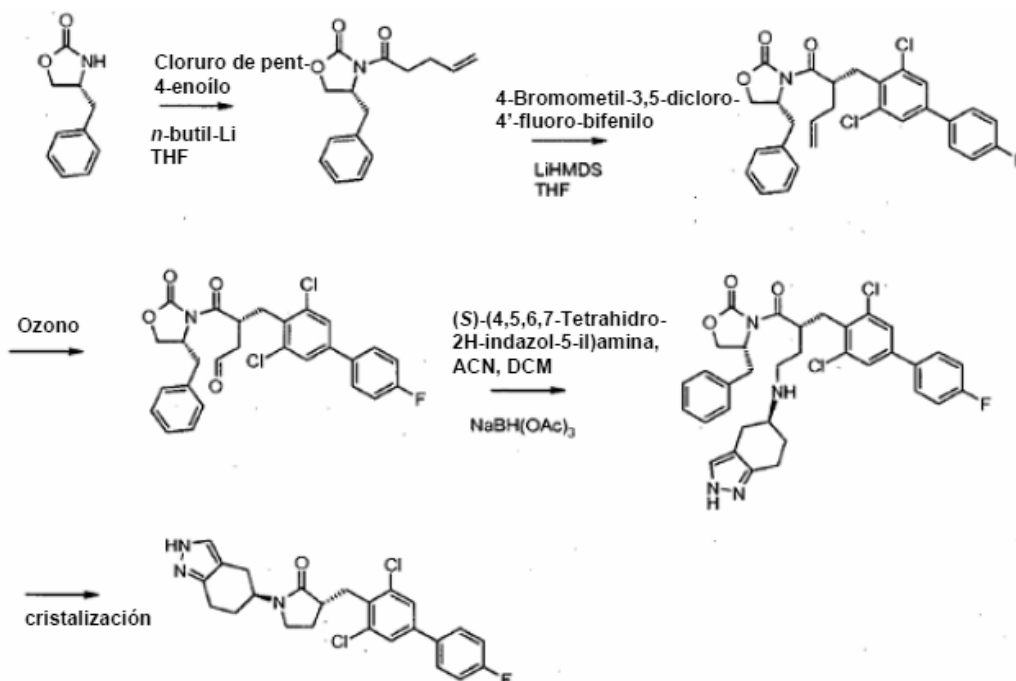
Preparación 91

Aislamiento de ácido (R)-2-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-4-[(S)-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)amino]butírico intermedio sin ciclar

A una solución de 0,30 g (2,2 mmol) de (S)-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)amina en 15 ml de ACN a 43 °C, se añaden 0,732 g (2,05 mmol) de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-5-hidroxi-dihidro-furan-2-ona. Se calienta la mezcla a 50 °C durante 0,5 h y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añaden 0,70 g (3,3 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio. Tras 2,5 h, se añade una carga adicional de triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg). Después de 1 h, se calienta hasta 50 °C y se añade 15 ml de agua lentamente. Se deja enfriar hasta la temperatura ambiente y se agita la suspensión durante la noche. Se recogen los sólidos por filtración y se enjuagan con agua (2 x 5 ml). Se agita la torta húmeda con 15 ml de acetonitrilo y se filtra. Se enjuaga la torta con acetonitrilo (2 x 5 ml) y

se seca en un horno de vacío, proporcionando 0,65 g (62 %) del compuesto del título en forma de un sólido. EM (m/z): 476 (M + 1, ^{35}Cl), 478 (M + 1, ^{37}Cl).

Esquema R



- 5 En el Esquema R, la oxazolidinona quiral se acila con cloruro de pent-4-enoilo y se alquila con 4-bromoetil-3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenilo para formar el compuesto de alqueno con el conjunto de centros quirales α . Se ozoniza el compuesto de bifenilo, formando el aldehído. La aminación reductora del aldehído con la amino-indazol quiral proporciona un producto intermedio acíclico que se cicla en las condiciones de reacción, proporcionando la lactama.

Preparación 92

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

Se disuelven (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (5,906 g, 33,33 mmol) y cloruro de 4-pentenoilo (4,54 g, 38,33 mmol) en THF (50 ml). Se enfría la mezcla en un baño de acetona con hielo seco, y añade *n*-butil-litio (36,66 mmol; 14,66 ml; 10,12 g) gota a gota a -78°C . Se agita la mezcla a -78°C durante 30 min y luego se calienta hasta la temperatura ambiente. Se inactiva la solución con 60 ml de solución sat. de cloruro de amonio y, a continuación, se extrae con 60 ml de MTBE. Se separan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de magnesio. Se filtra el agente secante y se concentra al vacío hasta un aceite (6,96 g). EMCL = 100 % 260 uma (M + 1).

Preparación 93

(R)-4-Bencil-3-[(S)-2-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona

- 20 Se disuelve (R)-4-bencil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona (3,86 mmol; 1,00 g) en THF (2 ml) y se enfría la mezcla en un baño de acetona y hielo seco. Se añade bis(trimetilsilil)amida de litio (4,24 mmol; 4,24 ml) gota a gota a -78°C en nitrógeno. Se agita la mezcla a -78°C durante 10 minutos, y luego se calienta hasta -25°C durante 1 hora. Se enfría la mezcla de nuevo hasta -78°C y se añade 4-bromometil-3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenilo (4,43 mmol; 1,48 g) en THF (2 ml) gota a gota a -78°C . Se calienta la reacción hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, el análisis EMCL indica 2 picos. Se purifica la mezcla sobre gel de sílice usando hexano a EtOAc/hexanos 1:1, obteniéndose 1,3 g de aceite/espuma. WY = 65,8 %, EMCL = 89,6 % (M + 1 = 512,0).

Preparación 94

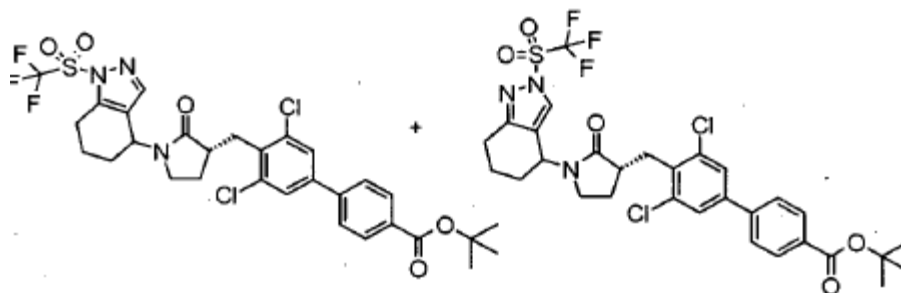
(R)-4-((R)-4-Bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-4-oxo-butiraldehído

- 30 Se disuelve (R)-4-bencil-3-[(S)-2-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (1,95 mmol; 1,00 g) en diclorometano (10 ml) y metanol (1 ml). Se enfría la mezcla hasta -78°C en un baño de acetona y hielo seco y se añade subsuperficie de ozono a la reacción con una reacción exotérmica a -71°C . La reacción se vuelve azul, y luego se vuelve con nitrógeno de un color claro. Se añade sulfuro de dimetilo (2 ml; 27,20 mmol) gota a gota a -78°C . Se calienta la solución a temperatura ambiente y luego se ensaya con papel de almidón KI (la prueba es

negativa). Se eliminan los disolventes al vacío, se extraen con MTBE, se lavan con tampón a pH = 7, agua y salmuera. Se concentran las fases orgánicas al vacío, dando un sólido no cristalino blanco (0,81 g). EMCL (M + 1 = 515,39).

Preparación 95

- 5 (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-t-butoxicarbonil-bifenil-4-ilmetil)-1-(1-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-pirrolidin-2-ona y (R)-3-(3,5-dicloro-4'-t-butoxicarbonil-bifenil-4-ilmetil)-1-(2-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il)-pirrolidin-2-ona



- 10 Se lleva una mezcla de la Preparación 73 (0,66 g, 1,02 mmol), ácido 4-t-butoxicarbonilfenilborónico (0,27 g, 1,23 mmol), carbonato de sodio (0,33 g, 3,07 mmol) en THF (15 ml) y agua (5 ml) a 60 °C. A la mezcla a 60 °C, se añade Pd(PPh₃)₄ (0,06 g, 0,05 mmol). Se eleva la temperatura de reacción hasta 80 °C y se agita la reacción durante 1 hora. Se enfría la reacción, se diluye con acetato de etilo, y se lava con agua y salmuera. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄), se elimina el disolvente al vacío y se purifica el producto en bruto sobre gel de sílice usando hexano al 100 % a acetato de etilo al 50 % en hexano, proporcionando 0,61 g de la mezcla del título. EM 672 (M +).

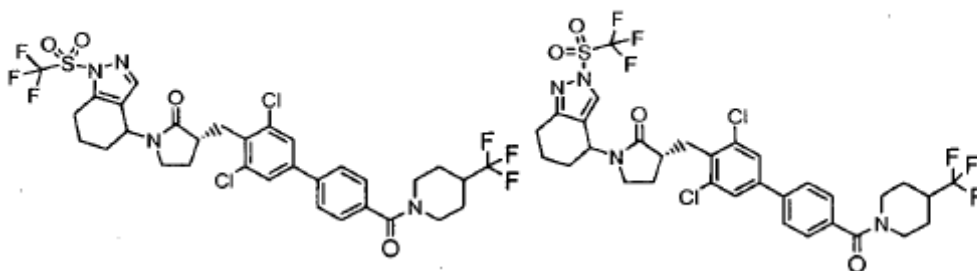
15 Preparación 96

(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-hidroxicarbonil-bifenil-4-ilmetil)-1-(1-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)pirrolidin-2-ona

- 20 (R)-3-(3,5-dicloro-4'-hidroxicarbonil-bifenil-4-ilmetil)-1-(2-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il)-pirrolidin-2-ona Se trata una solución de la Preparación 98 (0,61 g) en CH₂Cl₂ (4 ml) con ácido trifluoroacético (2 ml) a 25 °C durante 3 horas. Se concentra la reacción al vacío, proporcionando 0,5 g de la mezcla del título. EM (m/z): 615 (M-).

Preparación 97

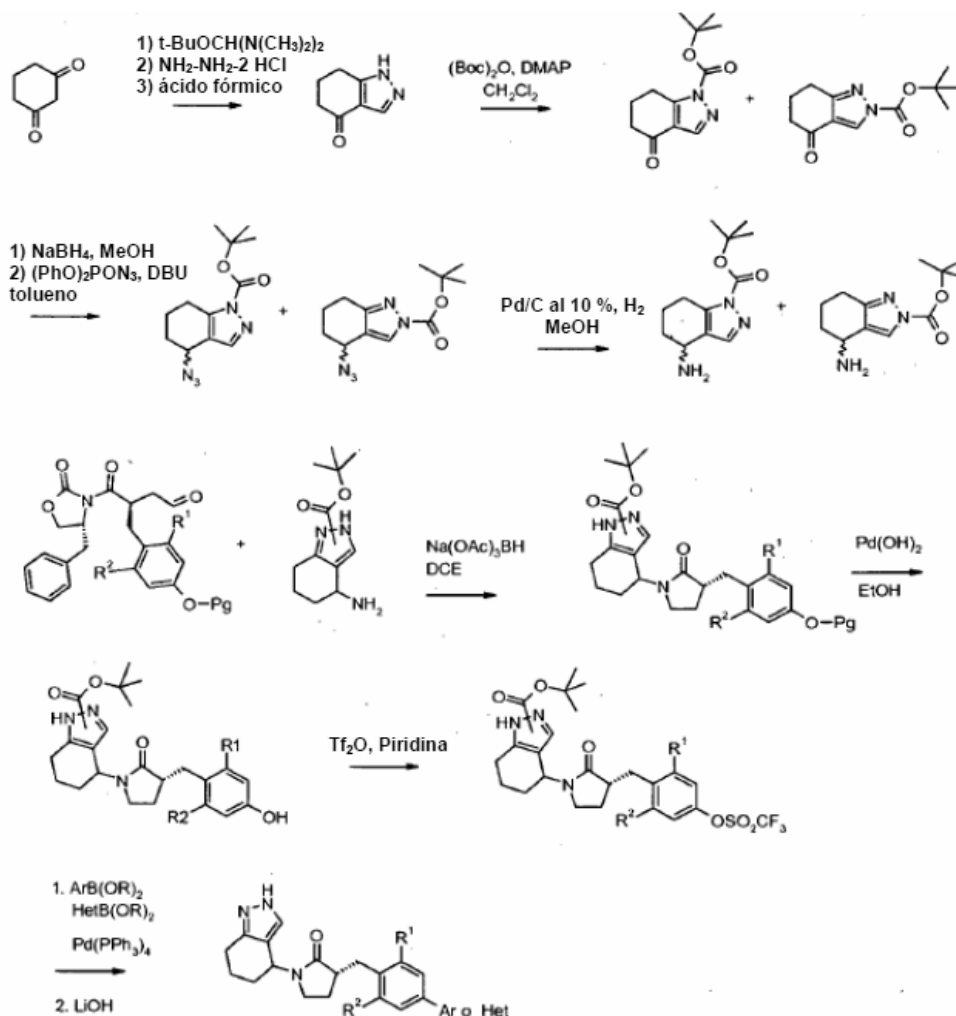
- 25 2-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-5-(1-trifluorometanosulfonilo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-pirrolidin-2-ona y 2-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)bifenil-4-ilmetil]-5-(2-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-il)-pirrolidin-2-ona



- 30 Se trata una solución de la Preparación 99 (0,5 g, 0,81 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) con 1,1'-carbonildiimidazol (0,27 g, 1,62 mmol) a 25 °C durante 0,5 horas. A la mezcla, se añade clorhidrato de 4-trifluorometilpiperidina (0,23 g, 1,22 mmol) y diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,22 mmol). Se agita la reacción a 25 °C durante 12 horas. Se diluye la reacción con CH₂Cl₂ y se lava con HCl (1 N) y agua. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄), se elimina el disolvente al vacío y se purifica el producto en bruto sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 50 % en hexano,

proporcionando 0,36 g de la mezcla del título. EM (m/z): 751 (M +).

Esquema S



Preparación 98

5 2,5,6,7-Tetrahydro-indazol-4-ona

A 1,3-ciclohexanodiona (22,4 g, 0,19 mol), se añade *tert*-butoxibis(dimetilamino)metano (23,1 g, 0,19 mol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añade diclorhidrato de hidrazina (20,55 g, 0,19 mol) a la reacción y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade ácido fórmico (50 ml) a la mezcla. Se lleva la reacción a 100 °C y se agita durante 2 horas. Se enfría la reacción y se extrae con cloroformo:IPA 3:1 (10 x 60 ml de cada uno). Se combinan los extractos orgánicos y se secan sobre sulfato de sodio. Tras la filtración y concentración, se carga el residuo sobre columna de gel de sílice y se somete a vaporización instantánea con acetato de etilo, proporcionando 21,6 g (82 %) del producto deseado en forma de sólido gris blanquecino. La RMN coincide con la estructura. EM (m/z): 137 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 99

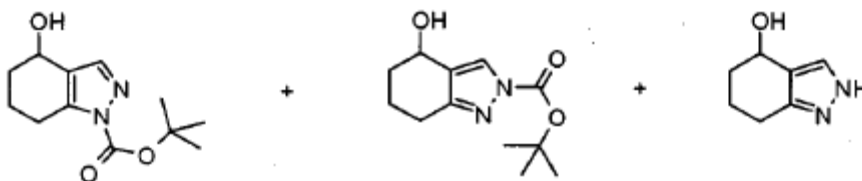
tert-Butiléster de ácido 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico y *tert*-butiléster de ácido 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico



- 5 A una mezcla de 2,5,6,7-tetrahidro-indazol-4-ona (23,0 g, 169 mmol) en diclorometano (750 ml), se añade *N,N*-dimetil-4-piridinamina (25,02 g, 203 mmol) y di-*t*-butildicarbonato (44,2 g, 230 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se concentra la reacción hasta un tercio de su volumen, se carga sobre la columna de gel de sílice y se lava abundantemente con acetato de etilo al 50 % en hexanos, proporcionando 30,1 g (75 %) del producto deseado en forma de una mezcla de los dos isómeros.

10 Preparación 100

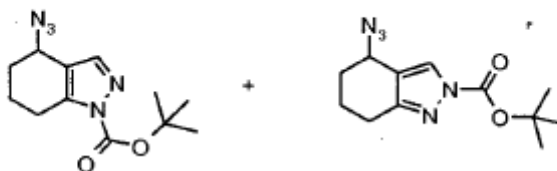
tert-Butiléster de ácido 4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico, *tert*-butiléster de ácido 4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico y 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-ol



- 15 A la mezcla de *tert*-butiléster de ácido 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico y *tert*-butiléster de ácido 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico (30,0 g, 127 mmol) en diclorometano, se añade tetrahidroborato de sodio (6,31 g, 165 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La CCF indica la conversión de menos del 10 %. A la mezcla, se añade metanol (5 ml) y se agita durante 1 hora. La CCF indica que la finalización de la reacción. Se carga la mezcla de reacción en una columna de gel de sílice y se somete a vaporización instantánea con acetato de etilo, proporcionando 10,2 g (34 %) del producto deseado en forma de un aceite incoloro, y luego se somete a vaporización instantánea con metanol al 20 % en diclorometano, proporcionando 7 g (40 %) del producto sin boc 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-4-ol. EMCL (bucle): 139 (M-Boc + H)⁺.

20 Preparación 101

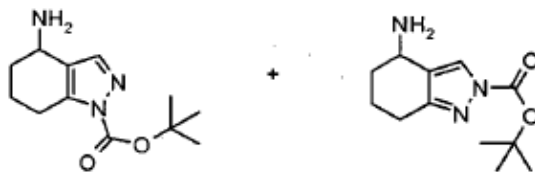
tert-Butiléster de ácido 4-azido-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico y *tert*-butiléster de ácido 4-azido-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico



- 25 Al *tert*-butiléster de ácido 4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico y *tert*-butiléster de ácido 4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico (1,86 g, 7,81 mmol) en tolueno (35 ml), se añade azida difenilfosfónica (3,01 g, 2,36 g) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,66 g, 10,9 mmol). Se agita la mezcla a 80 °C durante 1,5 horas, y luego se enfría la reacción y se concentra. Se disuelve el residuo en diclorometano, se carga en columna de gel de sílice y se somete a vaporización instantánea con acetato de etilo al 25 % en hexanos, proporcionando 1,83 g (89 %) del producto deseado en forma de aceite incoloro. (Aproximadamente el 5 % de la azida difenilfosfónica del producto, pero siguió como tal).

Preparación 102

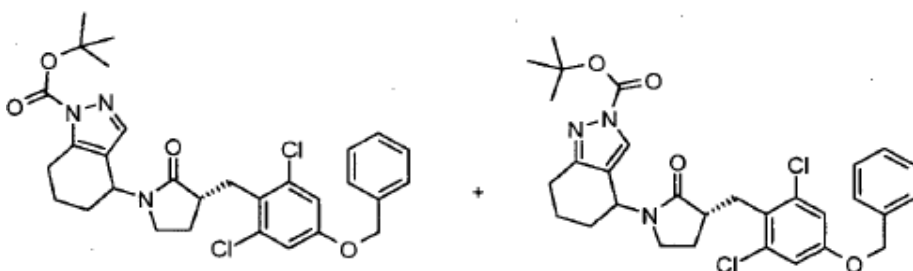
tert-Butiléster de ácido 4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico y *tert*-butiléster de ácido 4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico



- 5 A una solución del *tert*-butiléster de ácido 4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico y *tert*-butiléster de ácido 4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico (1,83 g, 6,95 mmol) en metanol (100 ml) en una botella de hidrogenación, se añade paladio sobre carbono al 10 % (0,36 g). Se agita la mezcla bajo hidrógeno (206,84 kPa) durante 1 hora. Se filtra la reacción a través de celite para eliminar el catalizador. Se concentra el filtrado y se purifica mediante una columna de SCX, dando 1,44 g (87 %) del producto deseado en forma de aceite incoloro.

10 Preparación 103

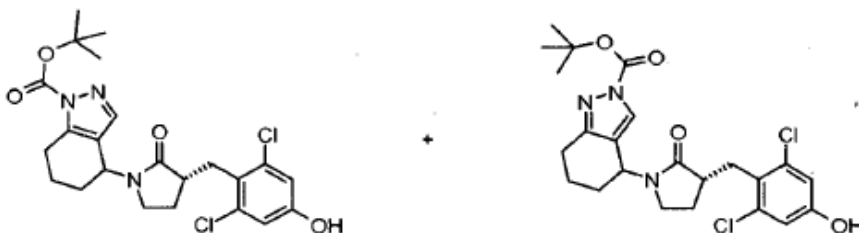
tert-Butiléster de ácido (*R*)-4-[3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico y *tert*-butiléster de ácido (*R*)-4-[3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico



- 15 A la mezcla de aminas *tert*-butiléster de ácido 4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico y *tert*-butiléster de ácido 4-amino-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico (6,85 g, 28,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml), se añade (*R*)-4-((*R*)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído (15,2 g, 28,9 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (19,1 g, 86,6 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y luego a 70 °C durante 1 hora. Se enfría la reacción y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua, se seca la capa orgánica, y se purifica el residuo sobre columna de gel de sílice, proporcionando 15 g (91 %) del producto deseado en forma de una mezcla.
- 20

Preparación 104

tert-Butiléster de ácido (*R*)-4-[3-(2,6-benciloxi-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico y *tert*-butiléster de ácido (*R*)-4-[3-(2,6-benciloxi-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico

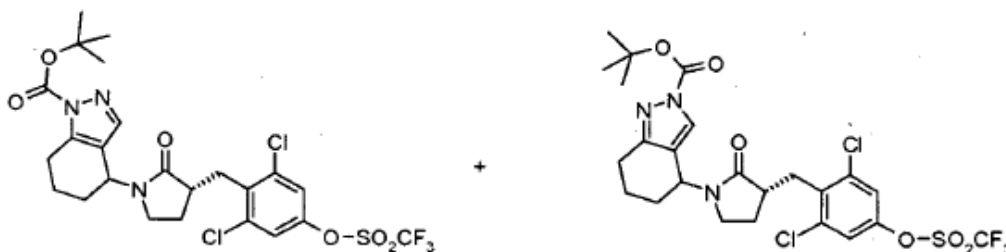


- A una solución de *tert*-butiléster de ácido (*R*)-4-[3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico y *tert*-butiléster de ácido (*R*)-4-[3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico (15,0 g, 26,3 mmol) en metanol (250 ml) en un matraz de fondo redondo, se añade hidróxido de paladio sobre carbono al 20 % (3,0 g). Se agita la mezcla de reacción bajo un globo de
- 30

hidrógeno durante 1 hora. Se filtra a través de celite y se concentra el residuo, dando 11,36 g (90 %) del producto mixto deseado en forma de un sólido blanco.

Preparación 105

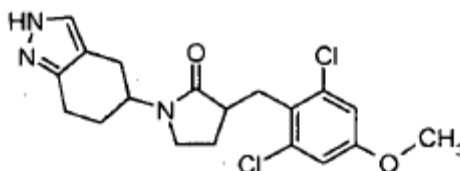
- 5 *tert*-Butiléster de ácido (*R*)-4-[3-(2,6-dicloro-4-trifluorometanosulfonilo-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico y *tert*-butiléster de ácido (*R*)-4-[3-(2,6-dicloro-4-trifluorometanosulfonilo-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico



- 10 Se enfría una solución de *tert*-butiléster de ácido (*R*)-4-[3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico y *tert*-butiléster de ácido (*R*)-4-[3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico (11,4 g, 23,7 mmol) en piridina (20 ml) a 0 °C y se añade anhídrido trifluorometanosulfónico (8,67 g, 30,7 mmol). Se agita la reacción de 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluye la reacción con diclorometano y se lava tres veces con HCl (1 N). Se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra, dando el producto en bruto, y después se purifica por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 50 % en hexano, dando 10,6 g (73 %) del producto deseado en forma de una mezcla de dos regioisómeros.
- 15

Ejemplo 1

(±)-3-(2,6-Dicloro-4-metoxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona

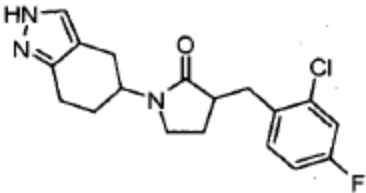
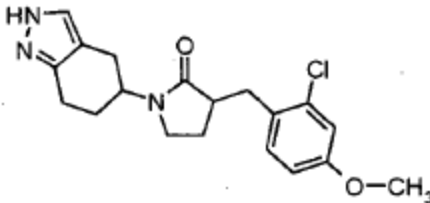
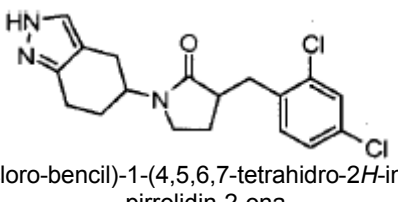
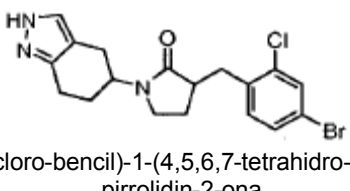


- 20 Se disuelve 3-(2,6-dicloro-4-metoxi-bencil)-1-(3-dimetilaminometilen-4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona en etanol (Preparación 24) (50 ml) e hidrato de hidrazina (2,6 ml, 54 mmol), y se agita la solución de color naranja resultante durante 3 días a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla a sequedad, se diluye con etanol (15 ml) y éter (20 ml), se enfría hasta 0 °C y se filtra, dando 3,6 g, 68 %, en forma de un sólido de color tostado. EM (m/z): 394 (M + 1).

- 25 Tabla 4: Los ejemplos de la Tabla 4 se preparan esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 1 sustituyendo la preparación indicada en la columna denominada Preparación.

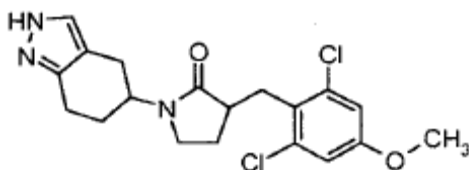
Ejemplo	Estructura y denominación química	Preparación	Datos físicos
2	1-(4,5,6,7-Tetrahidro-2<i>H</i>-indazol-5-il)-3-(2,4,6-trifluoro-bencil)-pirrolidin-2-ona	25	EM (m/z): 351 (M+1)

(Continuación)

Ejemplo	Estructura y denominación química	Preparación	Datos físicos
3	 3-(2-Chloro-4-fluoro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona	26	EM (m/z): 347 (M+1)
4	 3-(2-Chloro-4-metoxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona	27	EM (m/z): 360 (M+1)
5	 3-(2,4-Dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona	28	EM (m/z): 364 (M+1)
6	 3-(4-Bromo-2-cloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona	29	EM (m/z): 410 (M+2)

Ejemplos 7-10

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

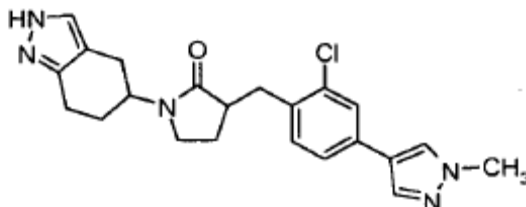


- 5 La mezcla de cuatro componentes (Ejemplo 1) se puede separar en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral (Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, 40/60, alcohol isopropílico/hexanos/DMEA al 0,2 %, flujo = 0,6 ml/min, 290 nm). Los siguientes enantiómeros se pueden aislar mediante el procedimiento anterior.

Ejemplo	Tiempo de retención (min)	% de ee	Número de isómero	$[\alpha]^{23}_D(c\ 0,5, CHCl_3)$
7	7,088	> 99	Isómero 1	-32
8	8,872	>99	Isómero 2	+ 17
9	11,084	> 99	Isómero 3	+29
10	14,064	> 96	Isómero 4	-16

Ejemplo 11

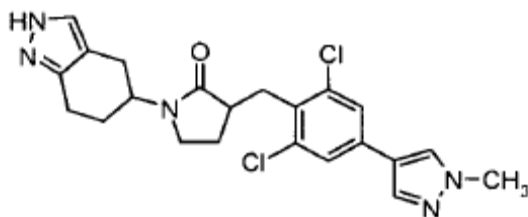
3-[2-Cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



5 Se disuelven 3-[2-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bencil]-1-(3-dimetilaminometilen-4-oxo-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (Preparación 30) (0,327 g, 0,745 mmol) en metanol (3,0 ml) e hidrato de hidrazina (0,038 ml), y se agita la solución de color naranja resultante durante 17 horas a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla, se lava con metanol frío y seca al vacío, obteniéndose 0,138 g de un sólido. EM (m/z): 410 (M + 1).

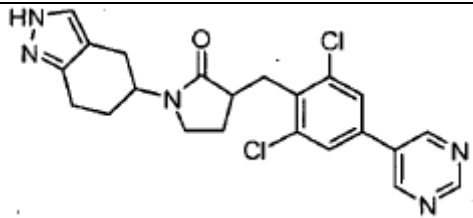
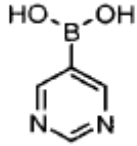
Ejemplo 12

3-[2,6-Dicloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona

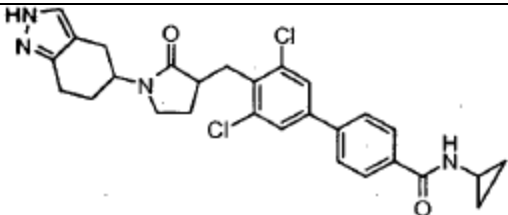
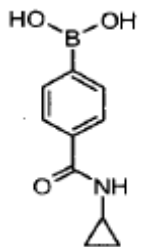
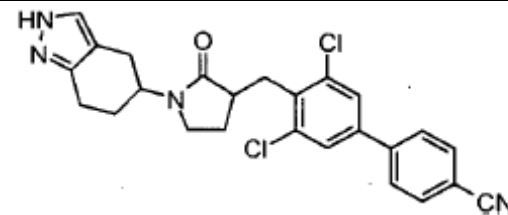
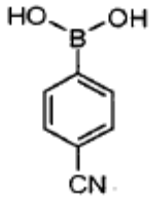
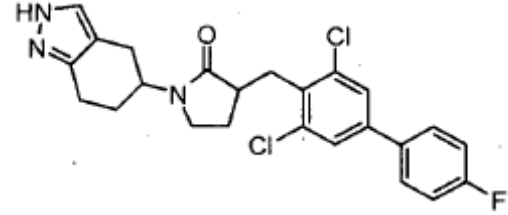
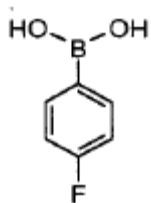
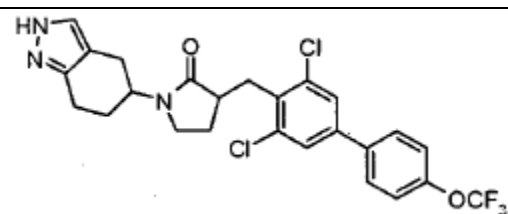
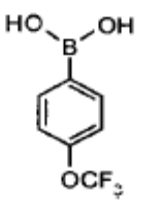
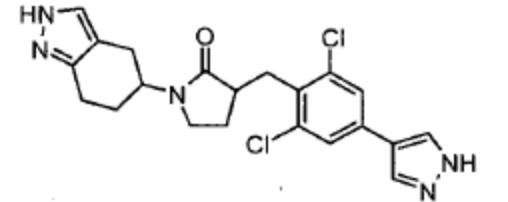
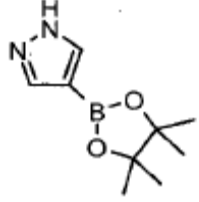


10 Se combinan 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico (Preparación 33) (0,5, 0,77 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,484 g, 2,3 mmol), carbonato de sodio (2,7 ml de 2,0 M, 5,4 mmol) en DME (12 ml) y se desgasifica con una corriente de nitrógeno. Se añade (Ph₃P)₄Pd (0,089 g, 0,07 mmol) y se agita a 80 °C
15 durante 4 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfría hasta temperatura ambiente y se añade acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml), se seca (sulfato de sodio) y se condensa bajo presión reducida. La cromatografía (sílice, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) produce 0,144 g (42 %) en forma de un sólido blanco EM (m/z): 445 (M+1).

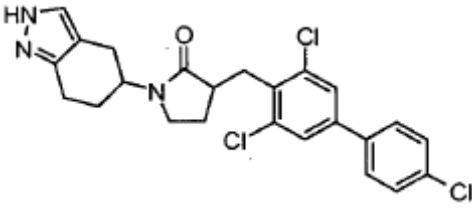
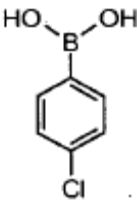
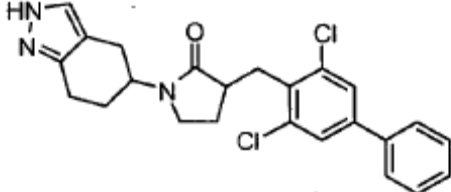
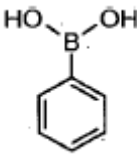
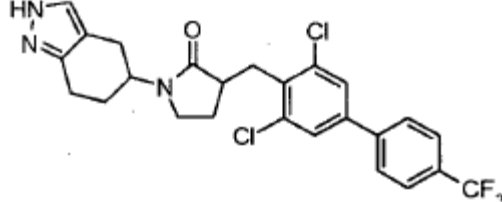
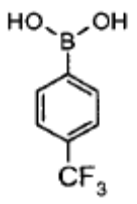
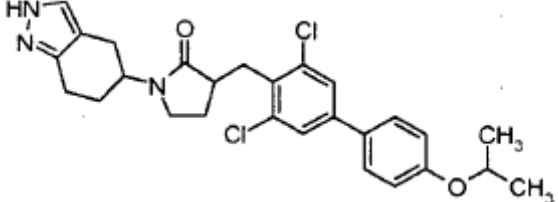
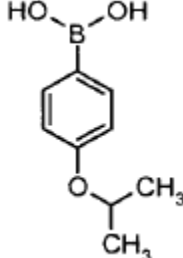
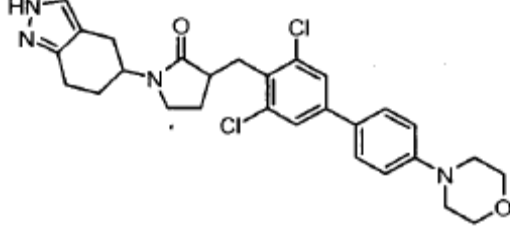
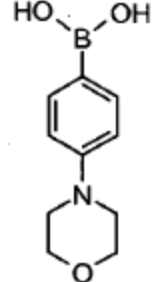
20 Tabla 5: Los ejemplos de la Tabla 5 se preparan esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 12 sustituyendo 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol con el reactivo indicado en la columna denominada Reactivo sintético

Ejemplo	Estructura y denominación química	Reactivo sintético	Datos físicos
13	 3-(2,6-Dicloro-4-pirimidin-5-il-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2<i>H</i>-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 443 (M+1)

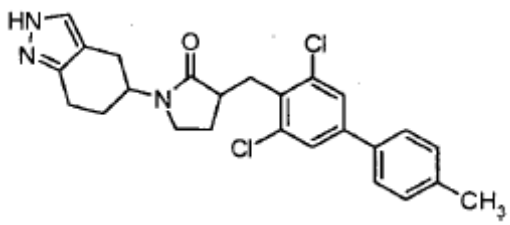
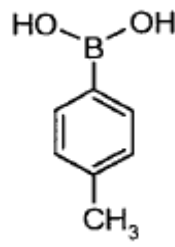
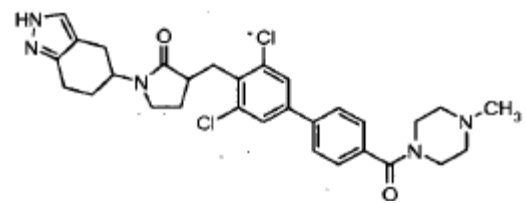
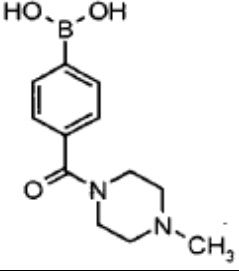
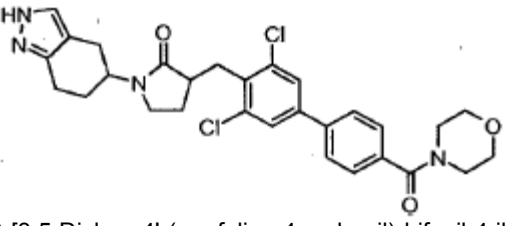
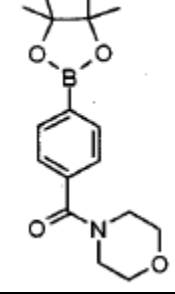
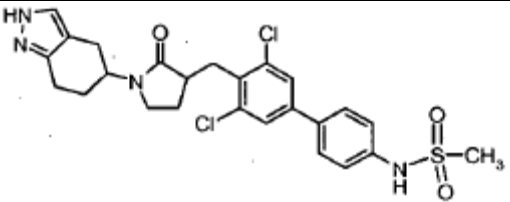
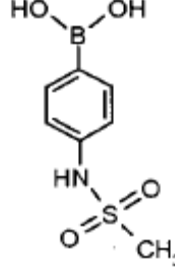
(Continuación)

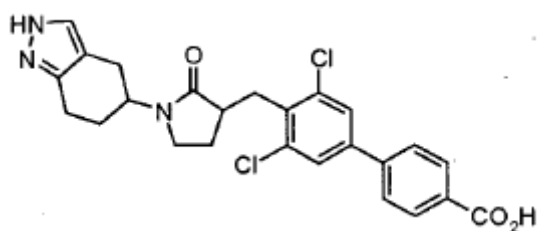
Ejemplo	Estructura y denominación química	Reactivo sintético	Datos físicos
14	 Ciclopropilamida de ácido 3',5'-dicloro-4'-[2-oxo-1-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico		EM (m/z): 524 (M+1)
15	 3-(3,5-Dicloro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 467 (M+1)
16	 3-(3,5-Dicloro-4'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 459 (M+1)
17	 3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 526 (M+1)
18	 3-[2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-4-il)-ilbencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 431 (M+1)

(Continuación)

Ejemplo	Estructura y denominación química	Reactivo sintético	Datos físicos
19	 3-(3,5-Dicloro-4'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 475 (M+1)
20	 3-(3,5-Dicloro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 441 (M+1)
21	 3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 510 (M+1)
22	 3-(3,5-Dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 499 (M+1)
23	 3-(3,5-Dicloro-4'-morfolin-4-il-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 526 (M+1)

(Continuación)

Ejemplo	Estructura y denominación química	Reactivo sintético	Datos físicos
24	 3-(3,5-Dicloro-4'-metil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 454 (M+1)
25	 3-[3,5-Dicloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 567 (M+1)
25a	 3-[3,5-Dicloro-4'-(morfolina-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 554 (M+1).
25b	 3-[3,5-Dicloro-4'-(<i>N</i> -metanosulfonamida)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 534 (M+1).

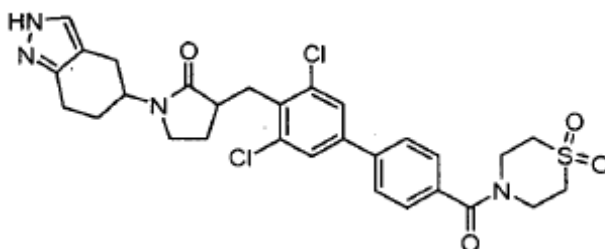
Ejemplo 263-(3,5-Dicloro-4'-carboxil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona

- 5 Se combinan 3-(3,5-dicloro-4'-carboximetil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona de ácido trifluoro-metanosulfónico (Preparación 34) (0,75 g, 1,18 mmol), hidróxido de litio (0,49 g, 11,8 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (5 ml), y se agita a temperatura ambiente durante 17 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se

neutraliza a pH 7,0 con HCl 1 N, se evapora hasta obtenerse un sólido, se diluye con extracto acuoso con CHCl_3 /alcohol isopropílico 3:1 (4 x 75 ml). Se secan (sulfato de sodio) las fases orgánicas combinadas y se condensan bajo presión reducida. La cromatografía (sílice, CH_2Cl_2 /MeOH 93:7) produce 0,12 g de un sólido blanco EM (m/z): 485 (M+1).

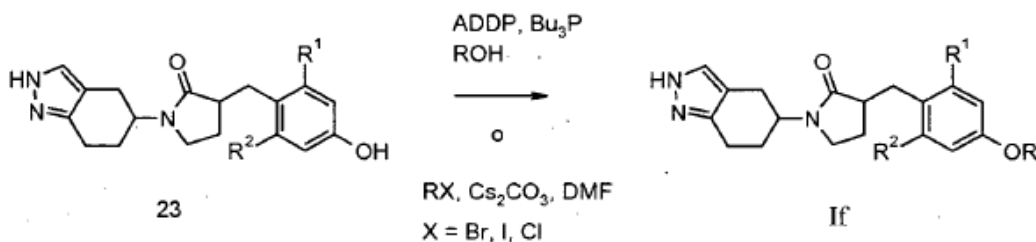
5 Ejemplo 27

3-[3,5-Dicloro-4'-(1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-il-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



10 Se combinan 3-(3,5-dicloro-4'-carboxil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (0,057 g, 0,117 mmol), EDCI (0,029 g, 0,153 mmol), dióxido de tiomorfolina (0,029 g, 0,153 mmol) en DMF (2,0 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 17 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se diluye con acetato de etilo y agua, se lava la capa orgánica con agua, se seca (sulfato de sodio) y se condensa bajo presión reducida. La cromatografía (sílice, CH_2Cl_2 /metanol (97:3)) produce 0,046 g en forma de un sólido blanco EM (m/z): 601 (M + 1).

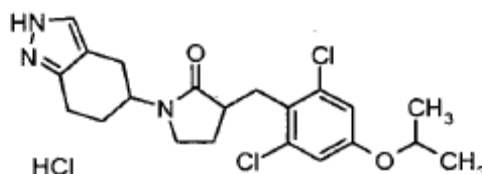
Esquema T



En el Esquema T, el fenol 23 se alquila, proporcionando If en condiciones de Mitsunobu usando el alcohol correspondiente en presencia de ADDP y Bu_3P . If también se puede preparar por alquilación de dirección del fenol 23 con alquilhaluros en presencia de Cs_2CO_3 en DMF.

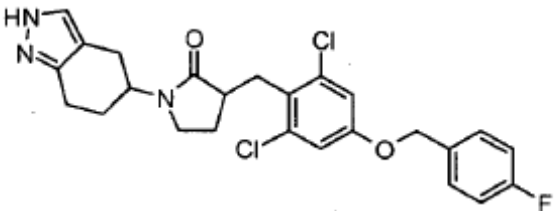
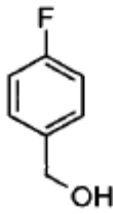
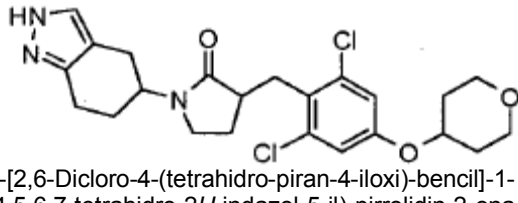
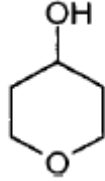
Ejemplo 28

20 Clorhidrato de 3-(2,6-dicloro-4-isopropoxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



25 Se combinan 3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (1,0 g, 2,26 mmol) (Preparación 32), alcohol isopropílico (1,0 ml, 13,1 mmol), ADDP (0,994 g, 3,9 mmol) en THF (40 ml) y DMF (15 ml), y se añade $n\text{Bu}_3\text{P}$, se agita a 60 °C durante 17 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden 0,75 equivalentes más de cada reactivo y se agita otras 24 horas a 60 °C. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se evapora hasta obtenerse un sólido. Se realiza una purificación inicial usando SCX Mega-Bond Elut (Varian, 0,79 meq/g), eluyendo los componentes no básicos con cloruro de metileno/metanol 9:1 seguido de la elución del producto usando cloruro de metileno/ NH_3 7,0/MeOH (9:1). La cromatografía (sílice, 95:5: CHCl_3 /EtOH/ NH_3) produce 0,700 g en forma de un sólido blanco. Se disuelve la base libre en éter dietílico/cloruro de metileno y se trata con 1,2 equivalentes de HCl (1,0 M en éter) y se evapora hasta obtenerse un polvo EM (m/z): 422 (M+1).

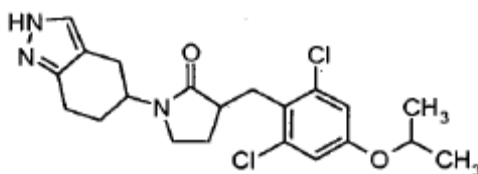
Tabla 6: Los ejemplos de la Tabla 6 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 28 con la sustitución del alcohol isopropílico con el reactivo indicado en la columna denominada Reactivo sintético

Ejemplo	Estructura y denominación química	Reactivo sintético	Datos físicos
29	 3-[2,6-Dicloro-4-(4-fluorobenciloxi)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 490 (M+1)
30	 3-[2,6-Dicloro-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 465 (M+1)

Nota - Cromatografía (C18 Xterra MS (19 x 100, 5 um), MeCN/NH₄CO₃ 55:45 (10mM, pH 10)

Ejemplo 31

3-(2,6-Dicloro-4-isopropoxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



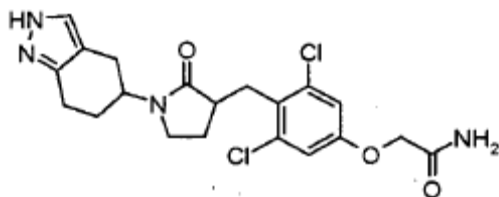
5

Se combinan 3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona de la Preparación 35 (0,29 g, 0,765 mmol), alcohol isopropílico (0,58 ml, 7,6 mmol), ADDP (0,29 g, 1,14 mmol) en THF (12 ml), y se añade nBu₃P y se agita a 60 °C durante 17 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden 0,75 equivalentes más de cada reactivo y se agita otras 24 horas a 60 °C. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se evapora hasta obtenerse un sólido. Se realiza una purificación inicial usando SCX Mega-Bond Elut (Varian, 0,79 meq/g), eluyendo los componentes no básicos con cloruro de metileno/metanol 9:1 seguido de la elución del producto usando cloruro de metileno/NH₃ 7,0/MeOH (9:1). La cromatografía (sílice, 95:5:CHCl₃/EtOH/NH₃) produce 0,065 g en forma de un sólido blanco. EM (m/z): 422 (M+1).

10

Ejemplo 32

15 (±) 2-{3,5-Dicloro-4-[2-oxo-1-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenoxi}-acetamida



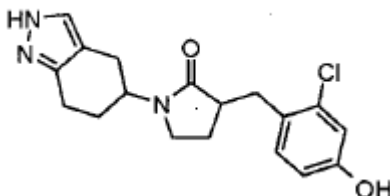
20

Se combinan 3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (Preparación 32) (0,25 g, 0,66 mmol), carbonato de cesio (0,322 g, 0,99 mmol), bromoacetamida (0,136 g, 0,99 mmol) en DMF (5,0 ml), y se agita a temperatura ambiente durante 17 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se evapora hasta obtenerse un sólido. Se realiza una purificación inicial usando SCX Mega-Bond Elut (Varian, 0,79 meq/g), eluyendo los componentes no básicos con cloruro de metileno/metanol 9:1 seguido de la elución del producto usando cloruro de metileno/NH₃ 7,0/MeOH (9:1). La cromatografía (C18 Xterra MS, 19 x

100, 5 μ m, MeCN/NH₄CO₃ (55:45), 10 mM, pH 10) produce 0,095 g de un sólido blanco. EM (m/z): 437 (M+1).

Ejemplo 33

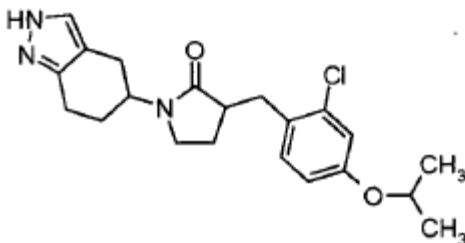
(±) 3-(2-Cloro-4-hidroxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



- 5 Se enfría una solución de 3-(2-cloro-4-metoxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (3,0 g, 8,3 mmol) en dicloroetano (100 ml) a -78 °C. Se trata la solución con tribromuro de boro 1,0 M en CH₂Cl₂ (46 ml, 46 mmol) y se deja calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y se agita durante 4 h. A continuación, se enfría la reacción hasta 0 °C y se inactiva con agua. Se extrae la fase orgánica con CHCl₃, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOH al 10 % en CHCl₃ para eluir el producto puro. Se elimina el disolvente, proporcionando
- 10 2,24 g (78 %) de producto. EM (m/e): 364 (M+1).

Ejemplo 34

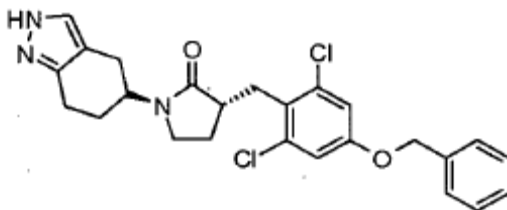
3-(2-Cloro-4-isopropoxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



- 15 Se trata una solución de 3-(2-cloro-4-hidroxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (0,2 g, 0,58 mmol) y 2-yodopropano (0,06 ml, 0,64 mmol) en DMF (4 ml) con carbonato de potasio (0,1 g, 0,7 mmol), y se agita la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se inactiva la reacción con HCl 1 N y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice y se elimina el disolvente, dando 0,11 g (48 %) de
- 20 producto. EM (m/e): 388 (M+1).

Ejemplo 35

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



- 25 Se suspende la Preparación 40 (4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-ilamina) (3,01 g, 21,9 mmol en DCE (150 ml) y se trata con suficiente IPA (6,0 ml) para formar una solución. Se disuelve (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído (Preparación 38) (11,5 g, 21,9 mmol) en DCE (40 ml), y se añade a la solución de amina a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se agita durante 17 h, se añade Na(OAc)₃BH (13,7 g, 76 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h seguido de diisopropiletilamina

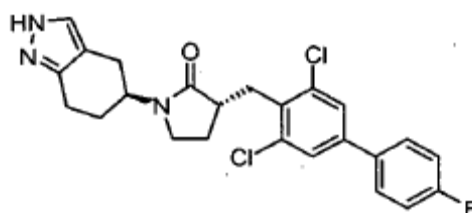
(DIPEA) (16 ml, 93 mmol), y se agita a temperatura ambiente durante una hora más.

Cuando ya no se detecta la amina, se retira el DCE por evaporación, se sustituye con 300 ml de acetato de etilo, se inactiva la mezcla resultante con agua y se separa. Se lavan los extractos orgánicos con varias porciones de NaHCO₃ (sat), se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta obtenerse una espuma. Se realiza la purificación inicial de más de 50 g de Mega-Bond Elut primero usando CH₂Cl₂/metanol (95:5) para eluir los componentes no básicos de la mezcla de reacción seguidos por el producto usando CH₂Cl₂/NH₃ 7,0 M/metanol (95:5). La cromatografía (sílice, CH₂Cl₂/metanol/NH₃ (97:3)) proporciona 5,32 g (52 %) en forma de un sólido amorfo. EM (m/z): 472 (M + 2), [(α)²⁵D-25 (c 1, metanol).

Ejemplo 36

(3*R*-5*S*)-(-)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona

Este compuesto es sinónimo de e identificable como (3*R*)-3-[3,5-dicloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-1-[(5*S*)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-5-il]-2-pirrolidinona

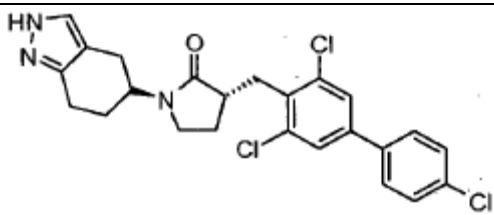
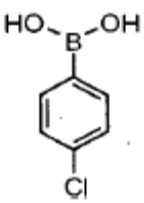
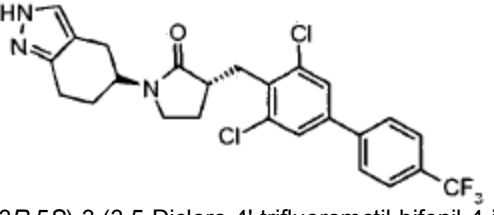
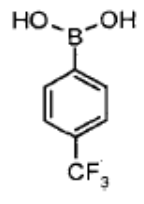
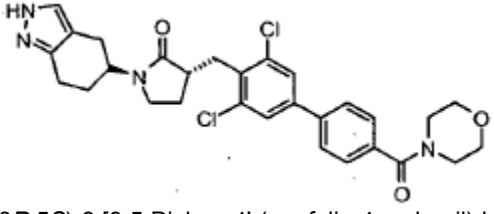
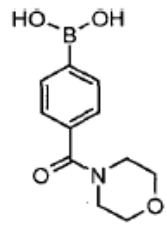
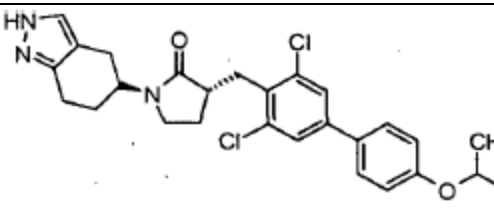
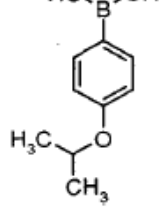
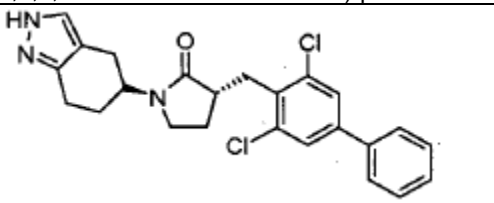
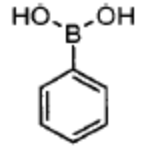


Se disuelve 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido (3*R*,5*S*)-trifluoro-metanosulfónico (Preparación 43) (7,3 g, 11,3 mmol) en DME (90 ml) y se desgasifica con una corriente de nitrógeno durante 5,0 minutos. Se añade ácido 4-fluorofenilborónico (3,17 g, 22,6 mmol), seguido de carbonato de sodio 2,0 M (28,2 ml, 56 mmol) y se sigue desgasificando. Se añade Pd(PPh₃)₄ (0,65 g, 0,565 mmol) y se calienta hasta 80 °C durante 17 horas. La hidrólisis de regioisómeros de triflato de N1/N2 se lleva a cabo por enfriamiento hasta la temperatura ambiente, la adición de LiOH (10 equivalentes) y la agitación durante 30 minutos. Se diluyen con acetato de etilo y agua, se separan y se reservan ambas capas. Se ajusta el pH de la capa acuosa a pH 9 con NaHCO₂ y se vuelve a extraer con tres porciones de acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se evapora hasta obtenerse 7,4 g. La purificación sobre SCX (mega-bond Elut, CH₂Cl₂/MeOH (95:5) y luego CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (95:5)) proporciona 4,93 g de componente básico. La cromatografía (sílice, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ al 1 % (95:5)) produce 3,86 g (74 %) de una espuma amorfa. EM (m/z): 460 (M + 1). El análisis por HPLC quiral (Chiralpak AD-H, 0,46 x 15 cm, etanol 3A/heptano/DMEA (60:40:0,2), caudal = 0,6 ml/min, UV: 250 nm) 9,8 minutos (ee > 99 %). [(α)²³D-20 (c 1, DMSO).

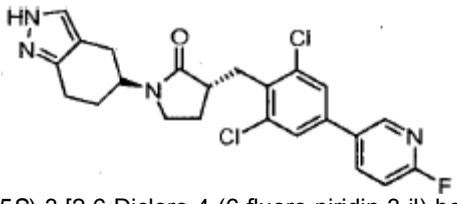
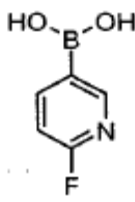
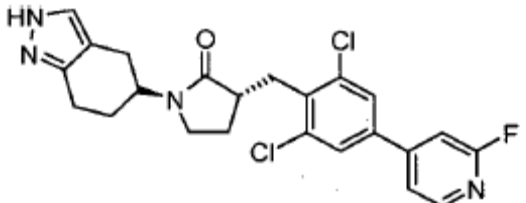
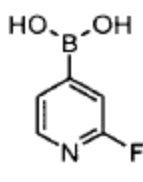
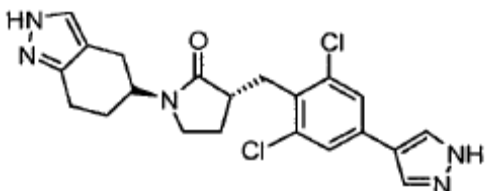
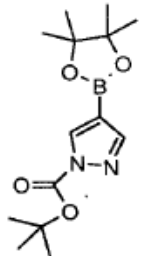
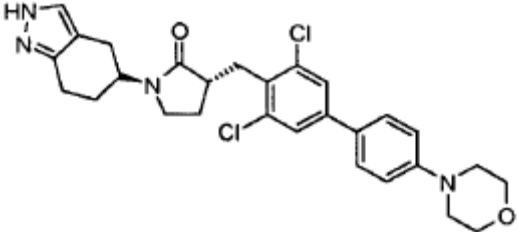
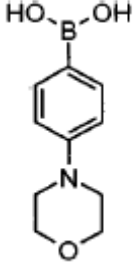
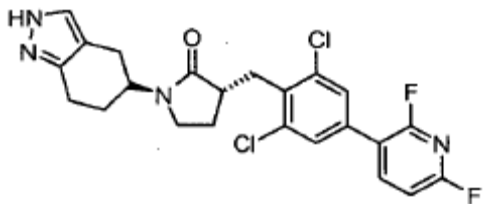
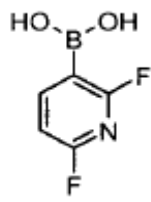
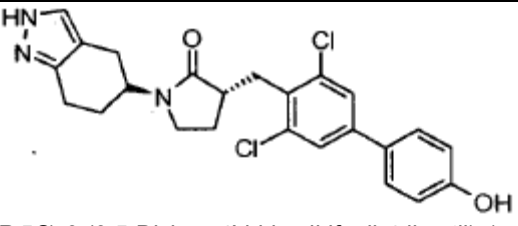
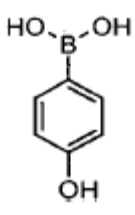
Tabla 7: Los ejemplos de la Tabla 7 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 36 sustituyendo el reactivo indicado en la columna denominada Reactivo sintético.

Ejemplo	Estructura y denominación química	Reactivo sintético	Datos físicos
37	(3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-[2,6-Dicloro-4-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2<i>H</i>-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 446 (M+1)
38	(3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2<i>H</i>-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 524 (M+1)

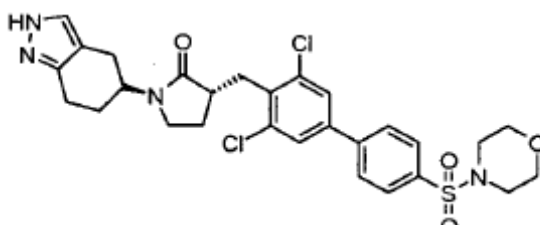
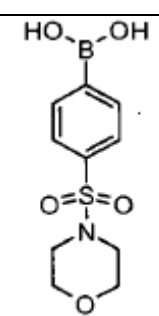
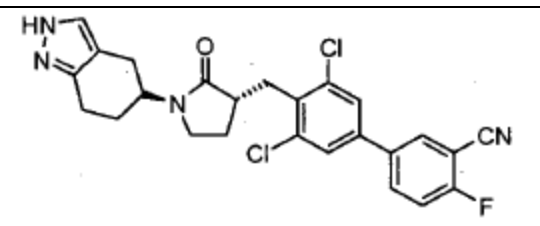
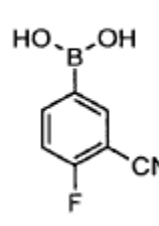
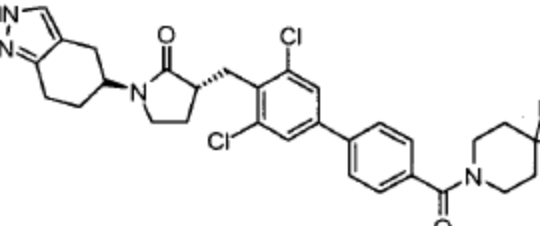
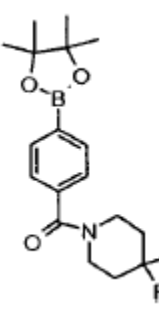
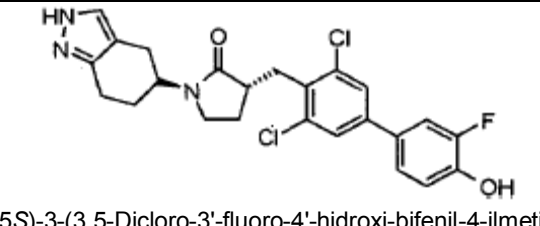
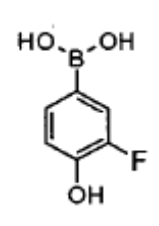
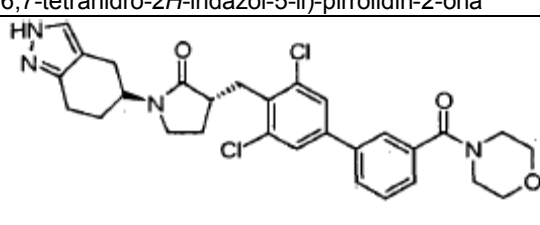
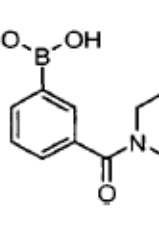
(Continuación)

Ejemplo	Estructura y denominación química	Reactivo sintético	Datos físicos
39	 (3R,5S)-1-(4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazol-5-il)-3-(3,5,4'-triclora-bifenil-4-ilmetil)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 475 (M+1)
40	 (3R,5S)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 510 (M+2)
41	 (3R,5S)-3-[3,5-Dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 555 (M+2)
42	 (3R,5S)-3-(3,5-Dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 500 (M+2)
43	 (3R,5S)-3-(3,5-Dicloro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 442 (M+2)

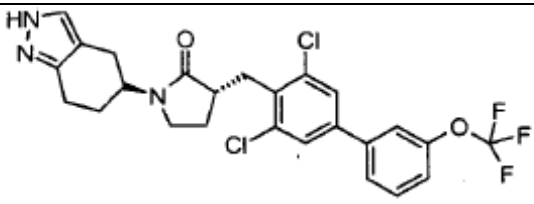
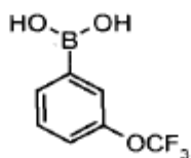
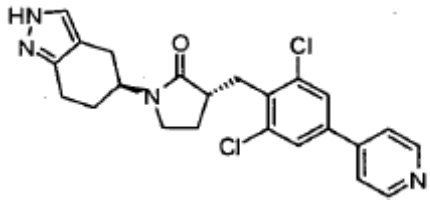
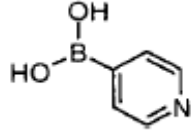
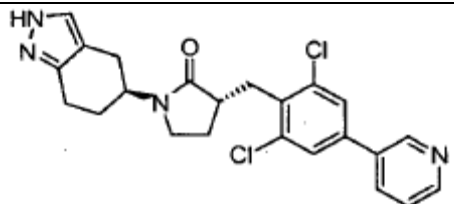
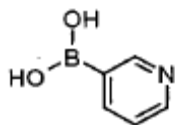
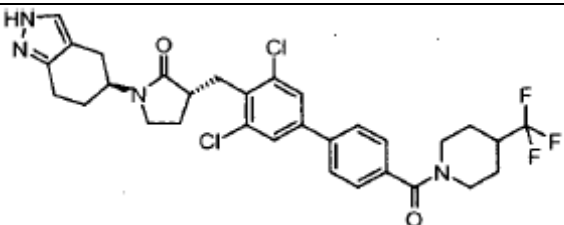
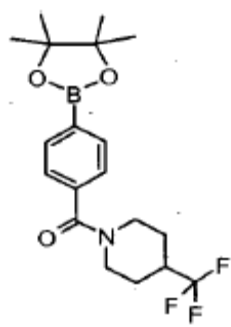
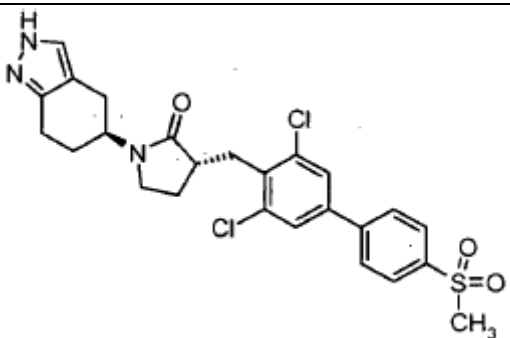
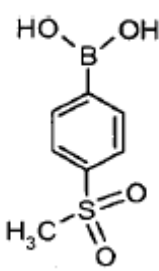
(Continuación)

Ejemplo	Estructura y denominación química	Reactivo sintético	Datos físicos
44	 (3R,5S)-3-[2,6-Dicloro-4-(6-fluoro-piridin-3-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 461 (M+2)
45	 (3R,5S)-3-[2,6-Dicloro-4-(2-fluoro-piridin-4-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 461 (M+2)
46	 (3R,5S)-3-[2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-4-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 432 (M+2)
47	 (3R,5S)-3-(3,5-Dicloro-4'-morfolin-4-il-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 526 (M+1)
48	 (3R,5S)-3-[2,6-Dicloro-4-(2,6-difluoro-piridin-3-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 579 (M- 1)
49	 (3R,5S)-3-(3,5-Dicloro-4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 456 (M+1)

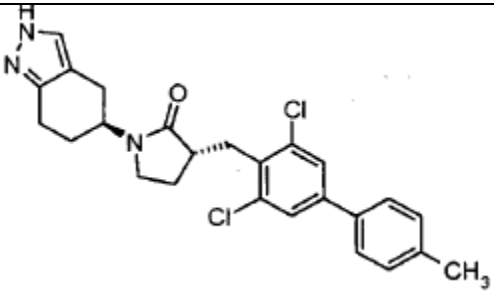
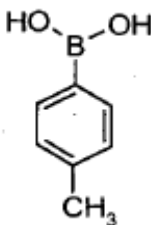
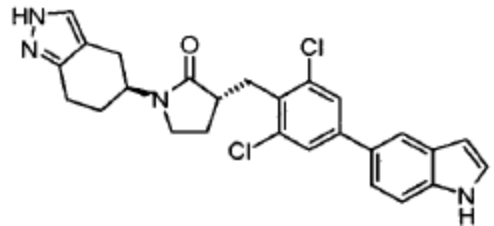
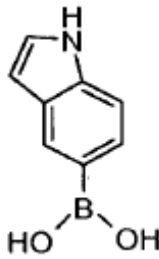
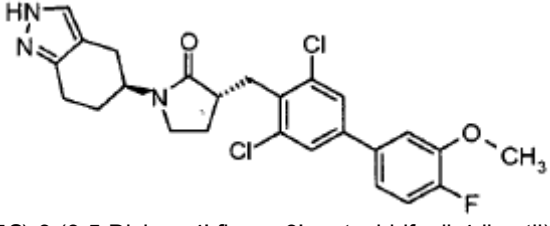
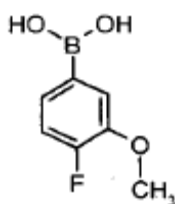
(Continuación)

Ejemplo	Estructura y denominación química	Reactivo sintético	Datos físicos
50	 (3R,5S)-3-[3,5-Dicloro-4'-(morfolin-4-sulfonyl)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 590 (M+1)
51	 (3R,5S)-3-[3,5-Dicloro-4'-fluoro-3'-ciano-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 484 (M- 1)
52	 (3R,5S)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 589 (M+1)
53	 (3R,5S)-3-[3,5-Dicloro-3'-fluoro-4'-hidroxi-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 475 (M+1)
54	 (3R,5S)-3-[3,5-Dicloro-3'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 554 (M+1)

(Continuación)

Ejemplo	Estructura y denominación química	Reactivo sintético	Datos físicos
55	 (3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3,5-Dicloro-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-2<i>H</i>-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 525 (M+1)
56	 (3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-[3,5-Dicloro-4-piridil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahydro-2<i>H</i>-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 441 (M+).
57	 (3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-[3,5-Dicloro-3-piridil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahydro-2<i>H</i>-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 441 (M+)
*58	 (3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahydro-2<i>H</i>-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 619(M+)
*59	 (3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-[3,5-Dicloro-4'-metanosulfonil-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahydro-2<i>H</i>-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 518(M+)

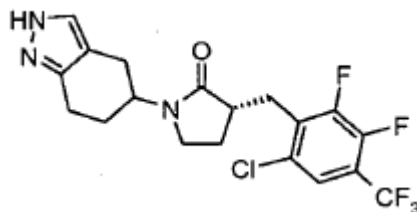
(Continuación)

Ejemplo	Estructura y denominación química	Reactivo sintético	Datos físicos
*60	 (3R,5S)-3-[3,5-Dicloro-4'-metil-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 454(M ⁺)
*61	 (3R,5S)-3-[2,6-Dicloro-4-(1H-indol-5-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 479(M ⁺)
62	 (3R,5S)-3-[3,5-Dicloro-4'-fluoro-3'-metoxi-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 488(M ⁺)

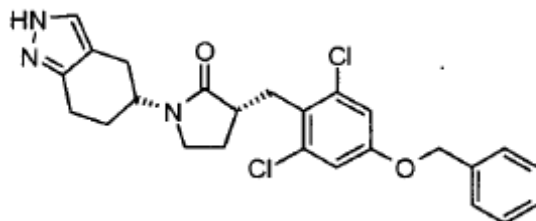
* Indica la sustitución de tetrahydrofurano como disolvente frente a dimetilglicol.

Ejemplo 63

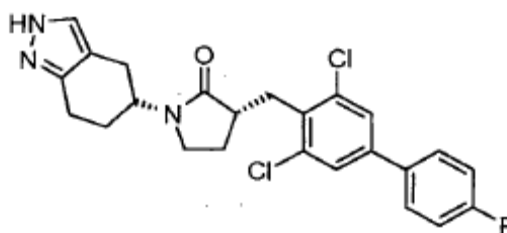
(R)-3-(6-Cloro-2,3-difluoro-4-trifluorometil-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



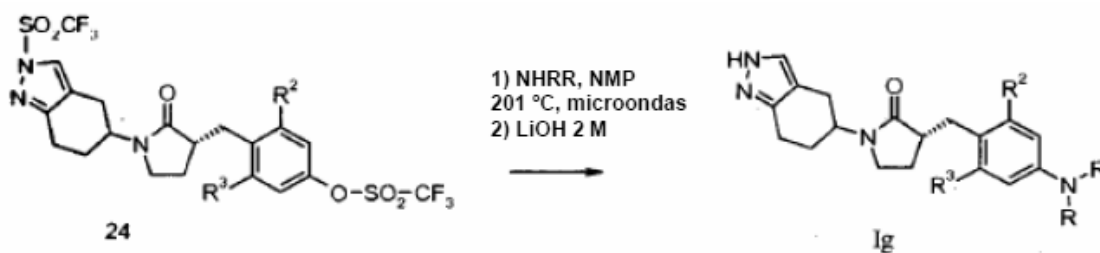
- 5 Se combinan una solución de (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(6-cloro-2,3-difluoro-4-trifluorometil-bencil)-4-oxo-butiraldehído (Preparación 46) (0,30 g, 0,6 mmol) y 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-ilamina (Preparación 40) (88 mg, 0,64 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) y MeOH (1 ml), y se trata la solución con HOAc (0,03 ml, 0,6 mmol). Se agita la reacción durante 30 min a temperatura ambiente, se trata la reacción con triacetoxiborohidruro de sodio (0,39 g, 1,8 mmol), y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se inactiva la reacción con agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente. Se purifica el producto en bruto mediante columna de intercambio de resina SCX usando amoníaco 2 M en MeOH para eluir el producto puro. Se elimina el disolvente, proporcionando 0,12 g (46 %) del compuesto del título. EM (m/e): 434 (M⁺).
- 10

Ejemplo 64(3*R*, 5*R*)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona

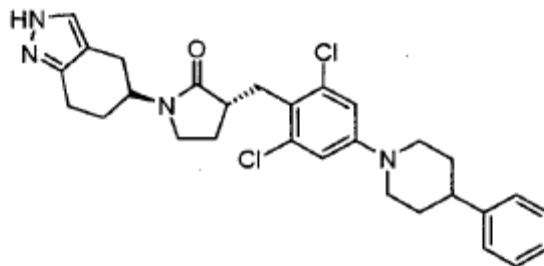
Se suspende la Preparación 41 (4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-ilamina) (0,467 g, 3,4 mmol) en THF (35 ml). Se añaden HOAc (0,38 ml, 6,8 mmol) y (*R*)-4-((*R*)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído (Preparación 38) (1,38 g, 2,4 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, y se agita durante 17 h. Se añade Na(OAc)₃BH (2,076 g, 9,8 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Se inactiva con agua, se diluye con acetato de etilo, se separa, se lavan los extractos orgánicos con varias porciones de NaHCO₃ (sat) y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta obtenerse una espuma. La purificación (SCX Mega-Bond Elut primero usando CH₂Cl₂/MeOH (95:5) para eluir los componentes no básicos de la mezcla de reacción seguidos del producto usando CH₂Cl₂/NH₃ 7,0 M/MeOH (95:5)), proporciona 0,977 g (61 %) en forma de un sólido amorfo. EM (m/z): 472 (M+2).

Ejemplo 65(3*R*,5*R*)-(+)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona

Se disuelve 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido (3*R*,5*R*)-trifluoro-metanosulfónico (Preparación 48) (0,34, 0,527 mmol) en DME (5,0 ml) y se desgasifica con una corriente de nitrógeno durante 5,0 minutos. Se añade ácido 4-fluorofenil-borónico (0,22 g, 1,58 mmol), seguido de carbonato de sodio 2,0 M (1,8 ml, 3,7 mmol) y se sigue desgasificando. Se añade Pd(PPh₃)₄ (0,061 g, 0,052 mmol) y se calienta hasta 80 °C durante 17 horas. Se diluye con acetato de etilo y agua, se separa y se reservan ambas capas. Se ajusta el pH de la capa acuosa hasta pH 9 con NaHCO₃ y se vuelve a extraer con tres porciones de acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. La purificación sobre SCX (mega-bond elut, CH₂Cl₂/metanol (95:5) a CH₂Cl₂/metanol/NH₃ (95:5)) produce componentes básicos. La cromatografía (sílice, CH₂Cl₂/metanol/NH₃ al 1 % (95:5)) produce 0,21 (88 %) del compuesto del título en forma de una espuma amorfa. EM (m/z): 460 (M + 2). Análisis de HPLC quiral (Chiralpak AD-H, 0.46 x 15 cm, etanol 3A/heptano/DMEA 60:40:0,2, flujo = 0,6 ml/min, UV: 250 nm) 12,2 minutos (ee del 97,3 %). [α]_D²³ -20 (c 1, DMSO).

Esquema U

En el Esquema U, se forma el compuesto Ig mediante el tratamiento del compuesto 24 con diversas aminas (NHRR) bajo microondas a 201 °C seguido de la eliminación del grupo triflato del nitrógeno del pirazol usando LiOH 2 M.

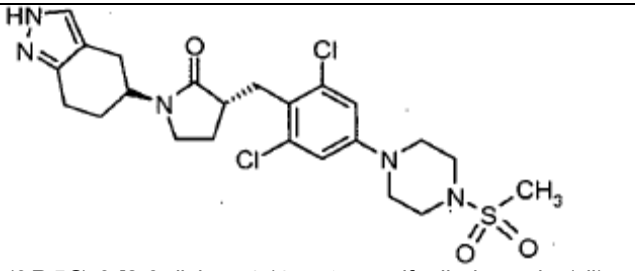
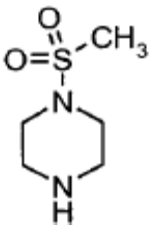
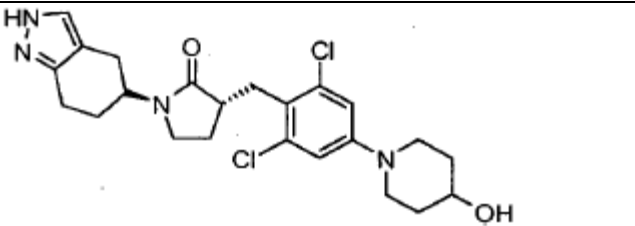
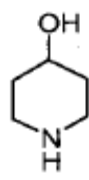
Ejemplo 66(3*R*,5*S*)-3-[2,6-Dicloro-4-(4-fenil-piperidin-1-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona

Se calienta una solución de 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido (3*R*,5*S*)-trifluoro-metanosulfónico (Preparación 43) (0,10 g, 0,155 mmol) y 4-fenilpiperidina (0,063 g, 0,39 mmol) en 1-metil-2-pirrolidina (2,5 ml) a 201 °C durante 1,5 horas en un reactor de microondas. Se enfría la reacción hasta la temperatura ambiente y se trata con LiOH 2 M (1 ml), y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluye la reacción con acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente al vacío proporcionando producto en bruto. Se purifica con un gradiente de metanol del 0 al 5 % en CH₂Cl₂, proporcionando 0,039 g (48 %) del compuesto del título. EM (m/z): 523 (M⁺).

Tabla 8: Los ejemplos de la Tabla 8 se preparan esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 66 sustituyendo la 4-fenilpiperidina con el reactivo indicado en la columna denominada Reactivo sintético.

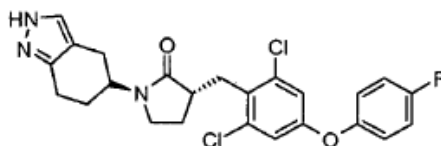
Ejemplo	Denominación química	Reactivo sintético	Datos físicos
67	 (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-[(2,6-dicloro-4-morfolin-4-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z) 449 (M ⁺)
68	 (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,6-dicloro-4-piperidin-1-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z) 447 (M ⁺)
69	 (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-2,6-dicloro-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z) 490 (M ⁺)

(Continuación)

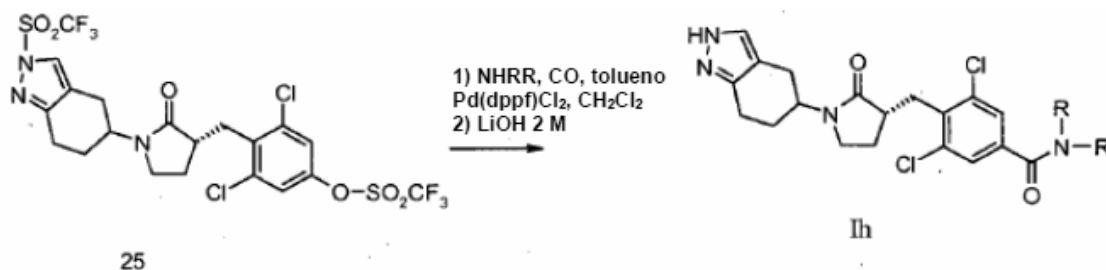
Ejemplo	Estructura y denominación química	Reactivo sintético	Datos físicos
70	 (3R,5S)-3-[2,6-dicloro-4-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z) 526 (M ⁺)
71	 (3R,5S)-3-[2,6-dicloro-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z) 463 (M ⁺)

Ejemplo 72

(3R,5S)-3-[2,6-Dicloro-4-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



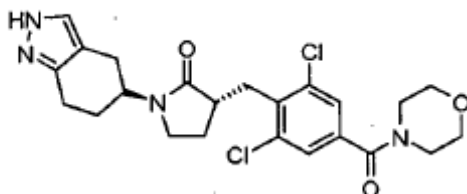
- 5 Se trata una mezcla de *tert*-butiléster de ácido (3R,5S)-5-[3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxopirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico y *tert*-butiléster de ácido (3R,5S)-5-[3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico (Preparación 50) (0,238 g, 0,495 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (0,139 g, 0,99 mmol), Et₃N (0,10 g, 0,99 mmol) y tamices moleculares 4A (200 mg) en CH₂Cl₂ (8 ml) con acetato de cobre (II) (0,090 g, 0,49 mmol), y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente bajo N₂. Se elimina el disolvente al vacío, proporcionando producto en bruto y se purifica sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100 % en hexanos, dando 0,123 g (43 %) del producto de *N*-Boc'd (R_f = 0,25, acetato de etilo/hexanos (2/1)). Se disuelve en metanol (8 ml), se trata con LiOH 2 M (1 ml), y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se diluye la reacción con acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente al vacío proporcionando producto en bruto que se recristaliza en metanol/hexanos, proporcionando 0,034 g (14 %) del compuesto del título. EM (m/z): 474 (M⁺).

Esquema V

En el Esquema V, se forma el compuesto 1h mediante el tratamiento del compuesto 25 con diversas aminas (NHRR) bajo monóxido de carbono y Pd(dppf)Cl₂ seguido de la eliminación del grupo triflato del nitrógeno del pirazol usando LiOH 2 M.

Ejemplo 73

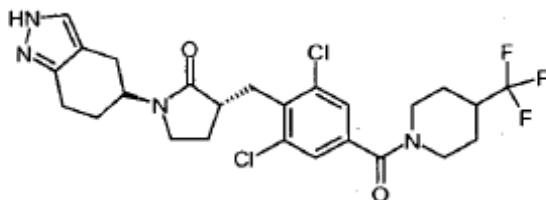
5 (3*R*, 5*S*)-3-[2,6-Dicloro-4-(morfolin-4-carbonil)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



Se disuelve 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido (3*R*,5*S*)-trifluoro-metanosulfónico (Preparación 43) (0,312 g, 0,48 mmol), en 4 ml de tolueno burbujeado con argón. Se trata con morfolina (0,17 g, 1,94 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfin)-ferroceno]dicloropaldio (II) (0,02 g, 0,024 mmol) y se agita bajo presión de 310,26 kPa de monóxido de carbono a 80 °C durante 3 h. La EMCL muestra el consumo del material de partida. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se añaden acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se lavan las fases orgánicas con HCl acuoso 0,5 M (2 x 10 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y salmuera (10 ml). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. Se disuelve el producto en bruto en 5 ml de dimetoxietano y se trata con solución acuosa de hidróxido de litio 2 M (1 ml). Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluye con acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml), y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se lavan las fases orgánicas con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. La cromatografía (sílice, CH₂Cl₂/NH₃ 2 M (95:5) en MeOH) produce 0,170 g de una espuma EM (m/z): 477 (M+1).

Ejemplo 74

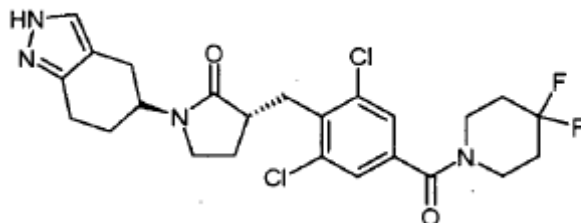
(3*R*,5*S*)-3-[2,6-Dicloro-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



Se disuelve 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido (3*R*,5*S*)-trifluoro-metanosulfónico (Preparación 43) (0,307 g, 0,48 mmol) en 5 ml de tolueno rociado con argón. Se trata con sal HCl de 4-trifluorometilpiperidina (0,27 g, 1,43 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfin)-ferroceno]dicloropaldio (II) (0,02 g, 0,024 mmol) y trietilamina (0,21 ml, 1,48 mmol). Se agita bajo presión de 330,95 kPa de monóxido de carbono a 80 °C durante 4 horas. Se añaden 3 ml de dimetilformamida rociada con argón y más trietilamina (0,25 ml, 1,76 mmol). Se calienta hasta 80°C durante 5 horas bajo presión de monóxido de carbono de 344,74 kPa. La EMCL muestra el consumo del material de partida. Se enfría hasta la temperatura ambiente, y se añaden acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se lavan las fases orgánicas con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. Se disuelve el producto en bruto en 5 ml de dimetoxietano y se trata con solución acuosa de hidróxido de litio 2 M (1 ml). Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluye con acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml), y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se lavan las fases orgánicas con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. La cromatografía (sílice, CH₂Cl₂/NH₃ 2 M (97:3) en MeOH) produce 0,080 g en forma de un sólido blanco EM (m/z): 543 (M + 1).

Ejemplo 75

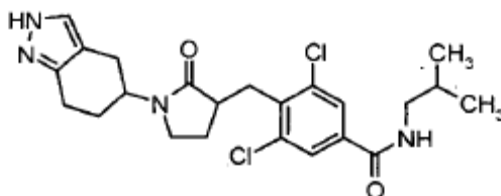
(3*R*, 5*S*)-3-[2,6-dicloro-4-(4,4-difluoropiperidin-1-carbonil) bencil]-l-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



Se disuelve 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido (3*R*,5*S*)-trifluoro-metanosulfónico (Preparación 43) (0,304 g, 0,48 mmol) en 5 ml de dimetilformamida rociada con argón. Se trata con sal HCl de 4,4-difluoropiperidina (0,22 g, 1,41 mmol), catalizador: [1,1'-bis(difenilfosfin)-ferroceno]dicloropaldio (II) (0,02 g, 0,024 mmol) y trietilamina (0,21 ml, 1,48 mmol). Se agita bajo presión de monóxido de carbono de 275,79 kPa a 80 °C durante 5 horas. Se añade más catalizador (0,02 g, 0,024 mmol) y más trietilamina (0,25 ml, 1,76 mmol). Se calienta hasta 85 °C durante 4 horas a presión de monóxido de carbono de 344,74 kPa. La EMCL muestra el consumo del material de partida. Se enfría hasta la temperatura ambiente, y se añaden acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se lavan las fases orgánicas con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. Se disuelve el producto en bruto en 5 ml de dimetoxietano y se trata con solución acuosa de hidróxido de litio 2 M (1 ml). Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluye con acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml), y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se lavan las fases orgánicas con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. La cromatografía (sílice, CH₂Cl₂/NH₃ 2 M (98:2) en MeOH) produce 0,028 g en forma de una espuma EM (m/z): 511 (M+1).

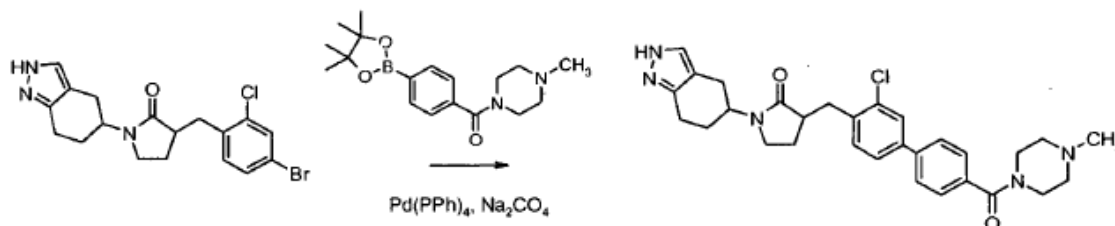
Ejemplo 76

3,5-Dicloro-*N*-isobutil-4-[2-oxo-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-benzamida



Se disuelve 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico (Preparación 33) (0,229 g, 0,35 mmol) en 5 ml de tolueno rociado con argón. Se trata con amina de isopropilo (0,103 g, 1,42 mmol) y [[1,1'-bis(difenilfosfin)-ferroceno]dicloropaldio (II) (0,02 g, 0,024 mmol) y se agita bajo presión de monóxido de carbono de 310, 26 kPa a 80 °C durante 17 horas. La EMCL muestra el consumo del material de partida. Se enfría hasta la temperatura ambiente, y se añaden acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se lavan las fases orgánicas con HCl acuoso 0,5 M (2 x 10 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y salmuera (10 ml). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. Se disuelve el producto en bruto en 5 ml de dimetoxietano y se trata con solución acuosa de hidróxido de litio 2 M (1,6 ml). Se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Se diluye con acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml), y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml). Se lavan las fases orgánicas con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. La cromatografía (sílice, CH₂Cl₂/NH₃ 2 M (95:5) en MeOH) produce 0,073 g de una espuma EM (m/z): 464 (M+1).

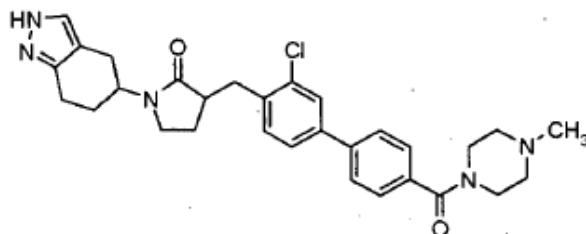
Esquema W



En el Esquema W, se prepara 3-[3-cloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona mediante el tratamiento de 3-(4-bromo-2-cloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona con (4-metil-piperazin-1-il)-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y Na_2CO_3 .

Ejemplo 77

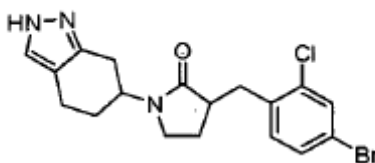
3-[3-Cloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



- 10 Se disuelve 3-(4-bromo-2-cloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (Ejemplo 6) (0,471, 1,16 mmol) en DME (5,0 ml), y se desgasifica con una corriente de nitrógeno durante 5,0 minutos. Se añade clorhidrato de (4-metil-piperazin-1-il)-[4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona (0,1,14 g, 1,58 mmol), seguido de carbonato de sodio 2,0 M (2,03 ml, 4,06 mmol) y se sigue desgasificando. Se añade $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (0,134 g, 0,116 mmol) y se calienta hasta 80 °C durante 17 horas. Se diluye con acetato de etilo y agua, se separan y se reservan ambas capas. Se ajusta el pH de la capa acuosa hasta pH 9 con HCl 1,0 N, y se vuelve a extraer con tres porciones de acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. La cromatografía (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/1\% \text{ NH}_3$ (95:5)) produce 0,08 g (0,6 %) del compuesto del título en forma de una espuma amorfa. EM (m/z): 533 (M + 1).

Ejemplo 78

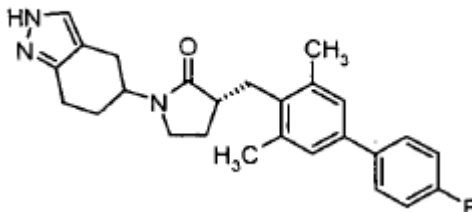
- 20 3-(4-Bromo-2-clorobencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-6-il)pirrolidin-2-ona.



- Se combinan 2-(4-bromo-2-clorobencil)-4-oxobutanoato de etilo (0,92 g, 2,8 mmol), clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-6-amina (preparación 80) (490 mg, 2,8 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (886 mg, 4,2 mmol) en dicloroetano (50 ml), y se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. Se añade agua y se extrae con CH_2Cl_2 . Se seca la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (428 mg, 68 %): EM (m/z): 410 (M + 2).

Ejemplo 79

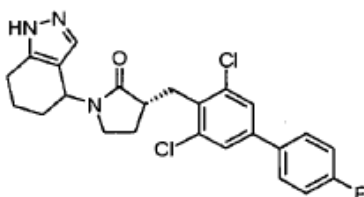
(*R*)-3-(4'-fluoro-3,5-dimetil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



Se purga una solución de 3,5-dimetil-4-[(*R*)-2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico (Preparación 66) (1,05 g, 2,2 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (0,38 g, 2,7 mmol) y carbonato de sodio (0,36 g, 3,4 mmol) en THF (15 ml) y agua (5 ml) con nitrógeno. Se trata la reacción con tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,13 g, 0,1 mmol) y se vuelve a purgar con nitrógeno. Se calienta la reacción hasta 80 °C y se agita durante 2 h. Se trata la reacción con LiOH 1 N (5 ml) y se enfría hasta la temperatura ambiente. Se inactiva la reacción con HCl 1 N. Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂ y amoníaco 2 M en MeOH para eluir el producto puro. EM (m/e): 418 (M + 1).

Ejemplo 80

(3*R*)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-4-il)-pirrolidin-2-ona

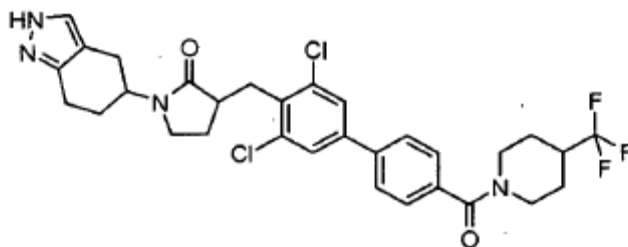


Se lleva una mezcla de 3,5-dicloro-4-[(*R*)-2-oxo-1-(1-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico y 3,5-dicloro-4-[(*R*)-2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico, Preparación 73, (0,49 g, 0,76 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (0,13 g, 0,91 mmol), carbonato de sodio (0,24 g, 2,28 mmol) en THF (20 ml) y agua (6 ml) hasta 60 °C. A la mezcla a 60 °C, se añade Pd(PPh₃)₄ (0,044 g, 0,038 mmol). Se eleva la temperatura de la reacción hasta 80 °C y se agita la reacción durante 1 hora. Se enfría la reacción, se diluye con acetato de etilo, y se lava con agua y salmuera. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto (0,45 g). Se disuelve en THF (5 ml) y LiOH (2 N, 5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se inactiva la reacción con HCl (1 N, 8 ml), y se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄), se elimina el disolvente al vacío proporcionando producto en bruto, y se purifica sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 50 % en hexanos a acetato de etilo al 100 %, proporcionando 0,25 g del producto del título. EM (m/z): 458 (M+). Se separan los dos componente de la mezcla en enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral preparativa (Chiralpak AD, 5 x 15 cm, etanol/heptano/DMEA al 0,2 % (60/40), caudal = 40 ml/min, 260 nm). Las condiciones analíticas son las siguientes: Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, etanol/heptano/DMEA al 0,2 % (60/40), caudal = 0,6 ml/min, 260 nm.

Ejemplo	Tiempo de retención (min)	% ee	Isómero	[α] _D ²³ (c 1.0, DMSO)
80a	7,7	>99	Isómero1	-33,80
80b	8,9	80	Isómero2	

Ejemplo 81

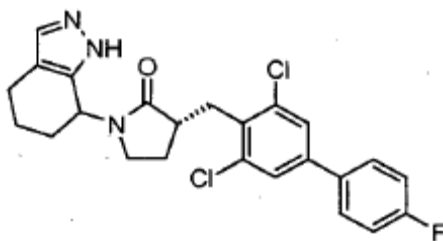
3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



- 5 Se agita una solución de *tert*-butiléster de ácido 5-[3-(4'-carboxi-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico (Preparación 74), (0,074 g, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml), carbonildiimidazol (0,033 g, 0,2 mmol), DIPEA (0,11 ml, 0,63 mmol) y diclorhidrato de 4-trifluorometil-piperidina (0,06 g, 0,32 mmol) a temperatura ambiente durante 24 h. Se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con HCl 1 N y agua. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄), se elimina el disolvente bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto como el producto del
- 10 título protegido con Boc. Se disuelve en CH₂Cl₂ (5,0 ml), se trata con TFA y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La evaporación produce 0,041 g del producto del título en forma de la sal de TFA. EM (m/z): 619 (M⁺).

Ejemplo 82

(3R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)-pirrolidin-2-ona



- 15 Se purga una solución de 3,5-dimetil-4-[(R)-2-oxo-1-(1-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-7-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico y 3,5-dimetil-4-[(R)-2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-7-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico (Preparación 79) (1,64 g, 2,54 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (0,427 g, 3,05 mmol) y carbonato de sodio 2 M (3,8 ml) en THF (63 ml) con nitrógeno. Se trata la reacción con tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,147 g, 0,127 mmol), y se calienta la reacción hasta 80 °C y se agita durante 1 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se trata la reacción con LiOH 2 N (12,7 ml) y se agita durante 1 h. Se diluye la reacción con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente, dando el producto en bruto que se purifica primero con metanol del 0 al 10 % en CH₂Cl₂ y luego con una columna SCX de 10 g Varian con CH₂Cl₂/MeOH (9/1) y luego CH₂Cl₂/NH₃ 2 M (2:1) en MeOH, proporcionando 0,735 g (63 %) del producto del título. EM (m/z): 458 (M⁺).
- 20

Ejemplos 83 y 84

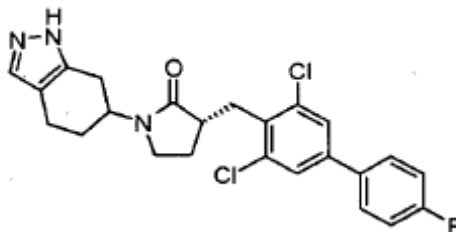
(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-il)-pirrolidin-2-ona (isómeros 1 y 2)

La mezcla de dos componentes (Ejemplo 82) se puede separar en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral (Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, IPA/heptano/DMEA al 0,2 % (60/40), caudal = 0,6 ml/min, 250 nm). Mediante el procedimiento anterior, se aislaron los siguientes enantiómeros.

Ejemplo	Tiempo de retención (min)	% ee	Número de isómero	[α] _D ²³ (c 1.0, DMSO)
83	7,2	>99	Isómero 1	-61,5
84	14,2	>99	Isómero 2	-1,00

Ejemplo 85

(3*R*)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-6-il)-pirrolidin-2-ona



Se purga una solución de 3,5-dimetil-4-[(*R*)-2-oxo-1-(1-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-6-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico y 3,5-dimetil-4-[(*R*)-2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-6-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico (Preparación 83) (0,573 g, 0,89 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (0,149 g, 1,06 mmol) y carbonato de sodio 2 M (1,3 ml) en THF (22 ml) con nitrógeno. Se trata la reacción con tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,051 g, 0,044 mmol), y se calienta la reacción hasta 80 °C y se agita durante 1 h. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se trata la reacción con LiOH 2 N (4,5 ml) y se agita durante 1 h. Se diluye la reacción con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente, dando el producto en bruto que se purifica primero con metanol del 0 al 10 % en CH₂Cl₂ y luego con una columna SCX de 10 g Varian con CH₂Cl₂/MeOH (9/1) y luego CH₂Cl₂/NH₃ 2 M (2:1) en MeOH, proporcionando 0,233 g (57 %) del producto del título. EM (m/z): 458 (M+1).

Ejemplos 86 y 87

(*R*)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-6-il)-pirrolidin-2-ona (isómeros 1 y 2)

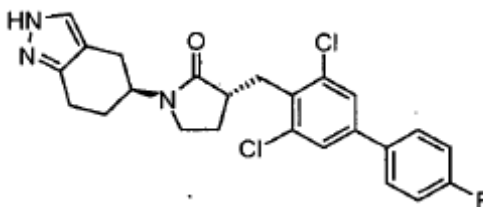
La mezcla de dos componentes (Ejemplo 85) se puede separar en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral (Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, IPA/heptano/DMEA al 0,2 % 60/40, caudal = 0,6 ml/min, 250nm). Mediante el procedimiento anterior, se aislaron los siguientes enantiómeros.

Ejemplo	Tiempo de retención (min)	% ee	Número de isómero	[α] ²³ _D (c 1.0, DMSO)
86	6,9	95,4	Isómero 1	-22,5
87	9,4	98,2	Isómero 2	+ 18,8

Ejemplo 88

(3*R*-5*S*)-(-)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona

Este compuesto es sinónimo de e identificable como (3*R*)-3-[3,5-dicloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1-[(5*S*)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-5-il]-2-pirrolidinona

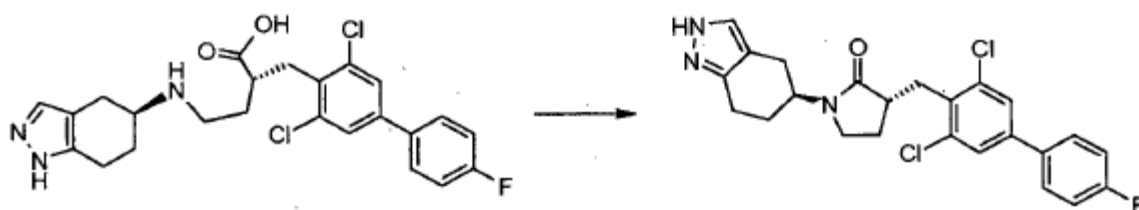


Se calienta una suspensión de 463 g (700 mmol) de sal resuelta (*S*)-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-5-il)amina • 1/2 DTTA (Preparación 86), 436 g (3,151 mmol) de carbonato de potasio, 9 l de acetonitrilo y 180 ml de agua a 70 °C durante 12 h. Se deja enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, se filtra y se enjuaga la torta con ACN (2 x 1,8 l). Se destila el filtrado hasta obtenerse 5 litros de solución, y luego se añade ACN en porciones de 1 l, se separa por destilación 1 l cada vez (3 veces). Se deja enfriar la solución de amina resultante hasta 53 °C y luego se añade (*R*)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-5-hidroxi-dihidro-furan-2-ona (Preparación 90) (420 g, 1,181 mmol). Se calienta la mezcla a 50 °C durante 1 h y se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (413 g, 1,949 mmol) y se agita la mezcla durante 1,5 h. Se calienta la mezcla a 70 °C durante 1,25 h y se añade agua lentamente (5 l) a la mezcla caliente. Tras calentar durante 1,25 h más tras la adición de agua, se deja enfriar la suspensión hasta la temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se recoge el sólido por filtración, se enjuaga con ACN/agua 1:1 (2 x 820 ml) y se seca al vacío, dando 522 g de sólido. Se disuelve una porción (425 g)

del sólido resultante en 4,25 l de THF acuoso al 10 % a 37 °C. Se añade Darco (carbono, 44 g) y se filtra la mezcla. Se enjuaga la torta con THF (2 x 425 ml). Se intercambia el disolvente filtrado a EtOH 3 A (EtOH al 95 %, MeOH al 5 %) y se siembra con (3*R*-5*S*)-(-)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona, proporcionando una suspensión. Se enfría la suspensión hasta la temperatura ambiente y se recoge el sólido por filtración. Se lava la torta del filtro con EtOH 3A (2 x 425 ml) y se seca al vacío, proporcionando 351 g (rendimiento del 80 %) del compuesto del título. EM (m/z): 458 (M + 1, ³⁵Cl), 37, 460 (M + 1, ³⁷Cl).

Ejemplo 89

(Ciclación de la Preparación 94)



A 1,0 g (2,1 mmol) de la Preparación 91, se añaden 10 ml de tolueno y se calienta la mezcla a reflujo durante 2,75 h. Se deja enfriar la solución hasta 40 °C y se siembra con (*R*)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(*S*)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il-pirrolidin-2-ona. Se deja agitar la suspensión a temperatura ambiente durante 2 h y se recogen los sólidos por filtración. Se enjuaga el sólido con tolueno (2 x 1 ml) y se seca al vacío, proporcionando 492 mg (51 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Procedimiento alternativo: A 0,36 g (0,76 mmol) de la Preparación 94, se añaden 3,6 ml de ácido acético y se calienta la solución hasta 100 °C durante 2 h. Se añaden 4,5 ml de agua a 95 °C y se siembra con (*R*)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(*S*)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il-pirrolidin-2-ona. Se deja enfriar hasta la temperatura ambiente, se recoge el sólido y se enjuaga con acetonitrilo (1 x 3 ml). Se seca el sólido al vacío, proporcionando 250 mg (72 %) del compuesto del título en forma de un sólido.

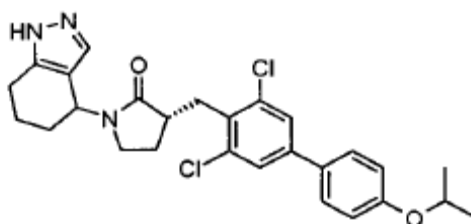
Ejemplo 90

(3*R*-5*S*)-(-)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona

Se añade (*R*)-4-((*R*)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-4-oxo-butiraldehído (Preparación 94) (1,13 mmol; 580,00 mg) (disuelto en 5 ml de diclorometano) a (*S*)-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-5-il)amina (1,13 mmol; 154,69 mg) disuelta en 5 ml de acetonitrilo (5 ml). Se enfría la mezcla en un baño de agua con hielo y se añade triacetoxiborohidruro de sodio (3,38 mmol; 716,94 mg) en porciones. Se retira el baño de refrigeración y se calienta la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se enfría la mezcla en un baño de agua con hielo y se inactiva con 10 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Se añaden 15 ml de acetato de etilo, seguidos de 10 ml de salmuera. Se carga la solución a un embudo de separación y se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra hasta 1/3 del volumen. Se añade un cristal de siembra de (*R*)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(*S*)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il-pirrolidin-2-ona. Se agita la solución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se produce la cristalización y se enfría la mezcla en un baño de agua con hielo. Se filtra la mezcla fría, se recoge el sólido y se seca, dando 284 mg de un sólido blanco-cultivo A. EMCL = 100 % (M + 1) a 458 uma. Al filtrado (ahora seco tras la evaporación), se añaden 10 ml de MTBE para hacer cristalizar el resto del producto, obteniéndose 89 mg sólido blanco-cultivo B. EMCL = 100 % (M + 1) a 458 uma 0,373/0,52 = 71,7 %.

Ejemplo 91

(3*R*)-3-(3,5-Dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-4-il)-pirrolidin-2-ona



Se lleva hasta 60 °C una mezcla de 3,5-dicloro-4-[(*R*)-2-oxo-1-(1-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazol-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico y 3,5-dicloro-4-[(*R*)-2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indazol-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico (0,43 g, 0,76 mmol), ácido 4-isopropoxifenilborónico (0,14 g, 0,8 mmol), carbonato de sodio (0,21 g, 2,0 mmol) en THF (15 ml) y agua (5 ml). A la mezcla (a 60 °C), se añade Pd(PPh₃)₄ (0,04 g, 0,03 mmol). Se eleva la temperatura de reacción hasta 80 °C y se agita la reacción durante 1 hora. Se enfría la reacción, se diluye con acetato de etilo, y se lava con agua y salmuera. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto (0,40 g). Se disuelve el producto en bruto en THF (5 ml) y después se agita en LiOH (2 N, 3 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se inactiva la reacción con HCl (1 N, 8 ml), se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto. Se purifica en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 50 % en hexanos a acetato de etilo al 100 %, proporcionando 0,28 g del producto del título. EM (m/z): 499 (M⁺).

Ejemplos 92 y 93

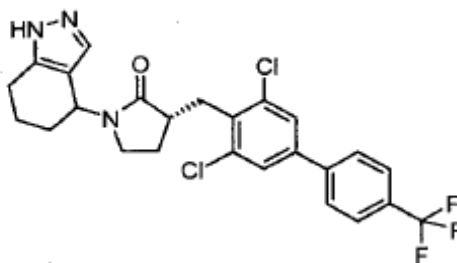
(*R*)-3-(3,5-Dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazol-4-(*R*)-il)-pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-(3,5-dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazol-4-(*S*)-il)-pirrolidin-2-ona

Se purifica la (*R*)-3-(3,5-dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazol-4-il)-pirrolidin-2-ona (0,25 g) por separación quiral usando una columna Chiralpak AD-H de 4,6 x 150 mm con heptano/IPA (50/50) para eluir los isómeros puros. La cromatografía proporciona 0,12 g (48 %) de isómero 1 y 0,12 g (48 %) de isómero 2.

Ejemplo	Tiempo de retención (min)	% ee	Isómero
92	7,9	>99	Isómero 1
93	11,7	>99	Isómero 2

Ejemplo 94

(3*R*)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazol-4-il)-pirrolidin-2-ona



Se lleva una mezcla de 3,5-dicloro-4-[(*R*)-2-oxo-1-(1-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazol-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico y 3,5-dicloro-4-[(*R*)-2-oxo-1-(2-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indazol-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-feniléster de ácido trifluoro-metanosulfónico (0,5 g, 0,78 mmol), ácido 4-trifluorometilfenilborónico (0,18 g, 0,93 mmol), carbonato de sodio (0,25 g, 2,3 mmol) en THF (15 ml) y agua (5 ml) a 60 °C. A la mezcla a 60 °C, se añade Pd(PPh₃)₄ (0,04 g, 0,03 mmol). Se eleva la temperatura de reacción hasta 80 °C y se agita la reacción durante 1 hora. Se enfría la reacción, se diluye con acetato de etilo, y se lava con agua y salmuera. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente al vacío proporcionando producto en bruto (0,48 g). Se disuelve en THF (5 ml) y se agita en LiOH (2 N, 3 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se inactiva la reacción con HCl (1 N, 8 ml), se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄), se elimina el disolvente al vacío proporcionando producto en bruto, y luego se purifica en una columna de gel de sílice con diclorometano al 100 % a metanol al 10 % en diclorometano, proporcionando 0,35 g del producto del título. EM (m/z): 508 (M⁺).

Ejemplos 95 y 96

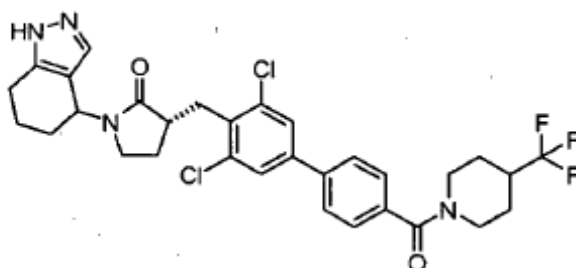
(3*R*)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazol-4-(*R*)-il)-pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazol-4-(*S*)-il)-pirrolidin-2-ona

Se purifica la (*R*)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazol-4-il)-pirrolidin-2-ona (0,32 g) por separación quiral usando una columna Chiralpak AD-H de 4,6 x 150 mm con heptano/IPA (50/50) para eluir los isómeros puros. La cromatografía proporciona 0,13 g (41 %) de isómero 1 y 0,13 g (41 %) de isómero 2.

Ejemplo	Tiempo de retención (min)	% ee	Isómero
95	6,4	>98,5	Isómero 1
96	10,5	>95	Isómero 2

Ejemplo 97

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



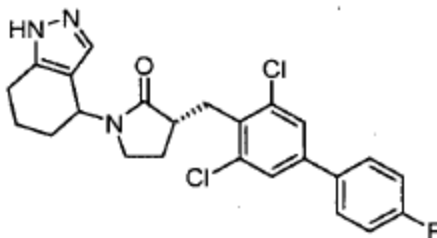
5

Se trata una solución de la Preparación 97 (0,36 g, 0,48 mmol) en THF (10 ml) con LiOH (2 M, 5 ml) a 25 °C durante 3 horas. Se inactiva la reacción con HCl (1 N, 10 ml), se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄), se elimina el disolvente al vacío proporcionando producto en bruto, y luego se purifica en una columna de gel de sílice con diclorometano al 100 % a metanol al 10 % en diclorometano, proporcionando 0,27 g del producto del título. EM (m/z): 619 (M⁺).

10

Ejemplo 98

(3*R*)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazol-4-il)-pirrolidin-2-ona



A una solución de *tert*-butiléster de ácido (*R*)-4-[3-(2,6-dicloro-4-trifluorometanosulfonilo-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-1-carboxílico y *tert*-butiléster de ácido (*R*)-4-[3-(2,6-dicloro-4-trifluorometanosulfonilo-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-carboxílico (Preparación 105) (0,90 g, 1,39 mmol) en THF (35 ml), se añade carbonato de sodio 2 M (2,1 ml, 2,78 mmol) y ácido 4-fluorofenilborónico (0,23 g, 1,64 mmol). Se desgasifica la mezcla usando un dispensador de gas de nitrógeno durante 5 minutos. Se añade tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0,081 g, 0,070 mmol), se lleva la mezcla de reacción a 80 °C y se agita bajo nitrógeno durante 1 hora. Se enfría la reacción hasta la temperatura ambiente, y luego se trata con LiOH acuoso 2 M (14 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua; se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra, dando el producto en bruto, y luego se purifica por cromatografía ultrarrápida (gradiente, metanol del 0 al 10 % en diclorometano), proporcionando 0,57 g (89 %) del producto deseado en forma de una mezcla de regioisómeros. EMCL: 458 (M + H).

15

20

Ejemplos 99 y 100

Se separan los dos componente de la mezcla del Ejemplo 98 en los enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral preparativa (Chiralpak AD, 8 x 32 cm, IPA/heptano/DMEA al 0,2 % 60/40, caudal = 350 ml/min, 260 nm). Las condiciones analíticas son las siguientes: Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, IPA/heptano/DMEA al 0,2 % 60/40, caudal = 0,6 ml/min, 270 nm.

30

Ejemplo	Tiempo de retención (min)	% ee	Número de isómero	$[\alpha]^{23}_D$ (c 1.0, DMSO)
99	6,4	> 99	Isómero 1	-33,80
100	10,5	> 99	Isómero 2	

El siguiente procedimiento y ejemplo ilustra adicionalmente la síntesis del material cristalino de la presente invención. Todos los materiales de partida y reactivos son bien conocidos y apreciados en la técnica, y se pueden obtener fácilmente o preparar mediante los procedimientos descritos en el presente documento.

5 Ejemplo 101

(3*R*-5*S*)-(-)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona cristalina

Se disuelve (3*R*-5*S*)-(-)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (100 mg) (Ejemplo 88) a 70 °C en nPrOH (3 ml). Se añade agua (11 ml) a la solución mientras se mantiene la temperatura cerca de 70 °C. Se produce una turbidez persistente y una posterior precipitación de un sólido de color blanco tras la adición de aproximadamente 4 ml de agua. Se deja enfriar la suspensión hasta la temperatura ambiente. Se aísla el producto sólido por filtración al vacío y se seca al aire, dando el compuesto del título (84 mg).

Difracción de rayos X de polvo

El análisis de difracción de rayos X de polvo se realiza con un difractómetro D4 Endeavor, dotado de una fuente CuK α ($\lambda = 1,54056$ Å) que funciona a 40 kV y 50 mA. Se explora la muestra de 3 ° a 40 ° en 2 θ , con un tamaño de paso de 0,009 ° en 2 θ y una velocidad de barrido ≥ 3 segundos por paso. Los errores de desplazamiento de las muestras se pueden corregir usando el patrón NIST SRM675 (pico estándar a 8,8 ° en 2 θ). Es bien conocido en la técnica cristalográfica que, para cualquier forma cristalina dada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferida resultante de factores tales como la morfología cristalina y el hábito. Cuando los efectos de la orientación preferida están presentes, las intensidades de los picos varían, pero las posiciones de los picos característicos del polimorfo se mantienen invariables. Véase, por ejemplo, La Farmacopea de Estados Unidos N° 23, Formulario Nacional N° 18, páginas 1843-1844, 1995. Además, también es bien conocido en la técnica cristalográfica que, para cualquier forma cristalina dada, las posiciones de los picos angulares pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de los picos se pueden desplazar debido a una variación en la temperatura o la humedad a la que se analice una muestra, el desplazamiento de la muestra, o la presencia o ausencia de un patrón interno. En el presente caso, una variabilidad de la posición del pico de $\pm 0,1$ en 2 θ tendrá en cuenta estas posibles variaciones sin obstaculizar la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada.

La confirmación de una forma cristalina se puede realizar en base a cualquier combinación única de picos distintivos (en unidades de ° 2 θ), normalmente, los picos más prominentes. La (3*R*-5*S*)-(-)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos distintivos a los valores 2 θ de 6,0 °, 12,0 ° y 18,1 °. La (3*R*-5*S*)-(-)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona cristalina se puede caracterizar adicionalmente por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos distintivos a valores 2 θ de 14,5 ° y 30,4 °. Todos los ángulos de difracción se expresan con una tolerancia de $\pm 0,1$ grados.

Tabla X. Picos de difracción de rayos X de polvo (fuente de radiación CuK α , $\lambda = 1,54056$ Å) de (3*R*-5*S*)-(-)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-2-ona cristalina

Ángulo 2 θ ($\pm 0,1$ °)	Intensidad (%)
6,0	38,4
12,0	58,4
14,5	60,9
15,9	26,6
18,1	63,9
20,2	73,9
22,6	47,8
22,7	35,0
24,0	100,0

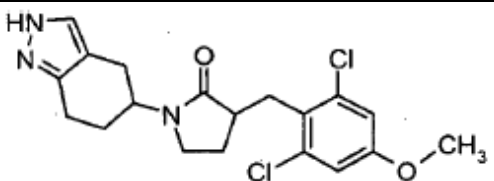
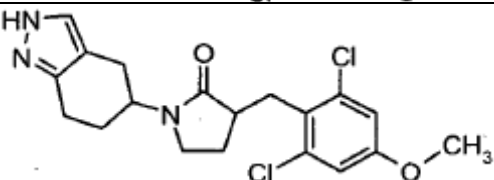
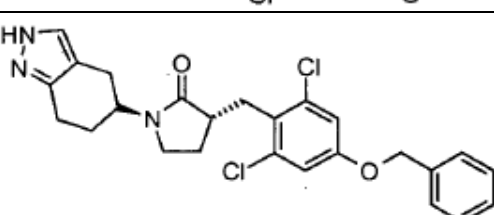
(Continuación)

Ángulo 2θ (± 0,1 °)	Intensidad (%)
24,2	51,2
25,6	41,3
26,4	22,3
28,6	21,0
30,4	77,3

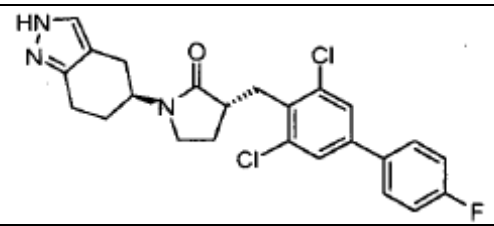
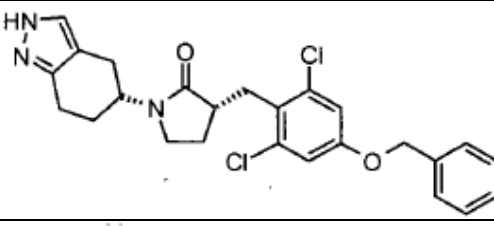
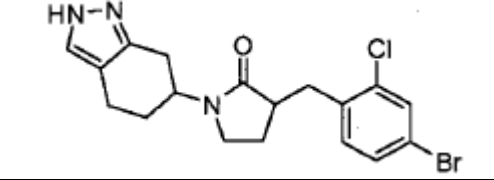
En el siguiente apartado, se describen los ensayos enzimáticos y funcionales que son útiles para la evaluación de los compuestos de la invención.

Ensayo de la enzima 11β-HSD de tipo 1

- 5 La actividad de 11β-HSD de 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. A continuación, se transfieren veinte microlitros de cada uno a una columna de una placa Nunc de polipropileno de 96 pocillos donde se diluyen 50 veces más, seguido de una valoración posterior del doble diez veces por la placa con DMSO adicional, usando un sistema automatizado Tecan Genesis 200. Entonces, se transfieren las placas a un sistema Tecan Freedom 200 con un cabezal de 96 pocillos Tecan Temo unido y un lector de placas Ultra 384. Se suministran los reactivos 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 de tipo 1 humana, recombinante, 2 μl/pocillo de diluciones del compuesto. Para calcular finalmente el porcentaje de inhibición, se añade una serie de pocillos que representan el ensayo mínimo y máximo: un conjunto que contiene el sustrato con carbenoxolona 667 μM (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. A continuación, se colocan las placas en un agitador mediante el brazo robótico del Tecan durante 15 segundos antes de cubrirlas y apilarlas durante un período de incubación de tres horas a temperatura ambiente. Una vez completada dicha incubación, el brazo robótico del Tecan retira cada placa individualmente del apilador y las coloca en su sitio para la adición de 5 μl/pocillo de una solución de carbenoxolona 250 μM para detener la reacción enzimática. Entonces, se agitan las placas 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.
- 25 A continuación, se muestran los datos para los compuestos de ejemplo en el ensayo de 11-βHSD1:

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ de 11-βHSD1 humana (nM)
1		100
7		37
35		243

(Continuación)

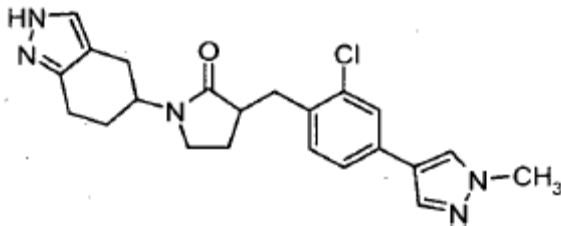
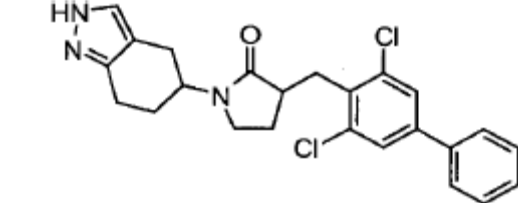
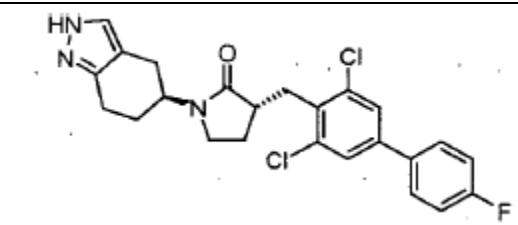
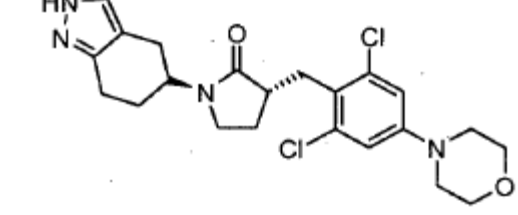
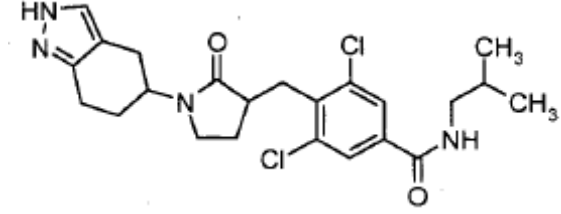
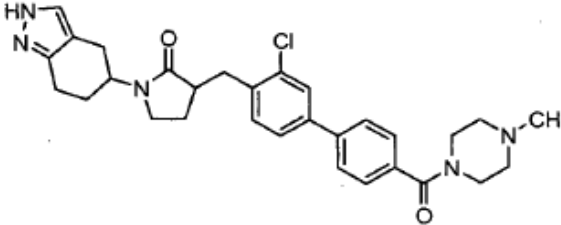
Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ de 11-βHSD1 humana (nM)
36		276
57		1.010
72		416

Los compuestos de la invención también se pueden ensayar para determinar su selectividad frente a 11-βHSD2 en un ensayo similar al descrito para 11-βHSD1, pero usando la enzima 11-βHSD2. El ensayo usando la enzima 11-βHSD2 se puede llevar a cabo mediante los procedimientos descritos en el presente documento y complementarse con procedimientos conocidos en la técnica. Cuando se ensaya para la selectividad frente a la enzima 11-βHSD2, se observa que el Ejemplo 36 tiene una inhibición 535 veces superior de la enzima 11-βHSD1 en comparación con la inhibición de 11-11-βHSD2HSD2.

Ensayo de células humanas de músculo liso aórtico

Se cultivan células de músculo liso aórtico humanas primarias (AoSMC) en medio de crecimiento de FBS al 5 % hasta un número de pases de 6, después se aglomeran por centrifugación y se vuelven a suspender a una densidad de 9×10^4 células/ml en medio de ensayo de FBS al 0,5 % que contiene 12 ng/ml de hTNF α para inducir la expresión de 11β-HSD1. Se siembran las células en placas de ensayo de cultivo tisular de 96 pocillos a 100 μl/pocillo (9×10^3 células/pocillo) y se incuban durante 48 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. Después de la inducción, las células se incuban durante 4 horas a 37 °C, CO₂ al 5 % en medio de ensayo que contiene los compuestos de ensayo y, a continuación, se tratan con 10 μl/pocillo de cortisona 10 μM solubilizada en el medio de ensayo, y se incuban durante 16 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. Se transfiere el medio de cada pocillo 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 de alofocianina (APC)-cortisol y un analito de cortisol libre compiten por unirse a un complejo de anticuerpo anticortisol 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, generando 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 μs con un retraso de 200 μs. Los parámetros del APC se ajustan a un tiempo de integración de 150 μs con un retraso de 50 μs. 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.

Todos los ejemplos divulgados en el presente documento demuestran actividad en el ensayo de células humanas de músculo liso aórtico con Cl₅₀ inferior a 500 nM. Los ejemplos preferidos demuestran actividad en el ensayo de células humanas de músculo liso aórtico con Cl₅₀ inferior a 300 nM. Los datos para los compuestos ilustrativos en el ensayo de células humanas de músculo liso aórtico se muestran a continuación:

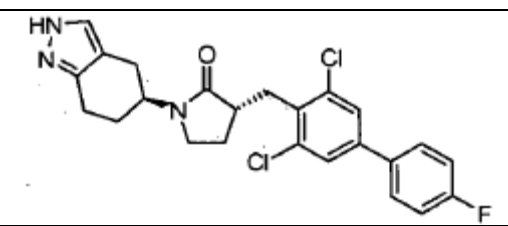
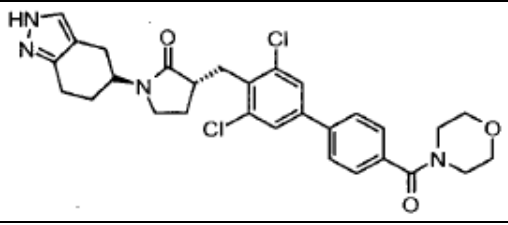
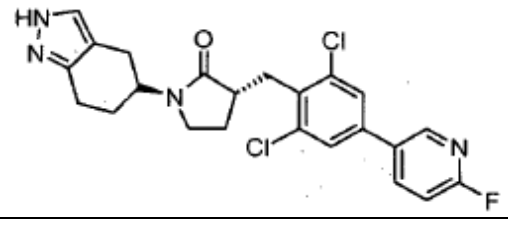
Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
11		24
20		2
36		0,4
60		1
70		16
71		6

Ensayo de conversión de cortisona aguda *in vivo*

En general, los compuestos se administran 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 se extrae la sangre de cada animal algún tiempo después. Después, se aísla el suero separado y se analiza para los niveles de cortisona y cortisol por CL-EM/EM, seguido del cálculo del cortisol medio y del porcentaje de inhibición de cada grupo de dosificación. En concreto, se obtienen ratones C57BL/6 macho de Harlan Sprague Dawley con un peso medio de 25 gramos. Los pesos exactos se toman tras llegar y los ratones se distribuyen aleatoriamente en grupos de pesos similares. Se preparan los compuestos en HEC al 1 % p-p, polisorbato 80 p-p, antiespumante N° 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, seguidos de una dosis subcutánea, 200 µl por animal, de 30 mg/kg de cortisona a las 1 a 24 horas después la dosis de compuesto. A los 10 minutos de la estimulación con cortisona, se

sacrifica cada animal durante 1 minuto en una cámara de CO₂, tras lo que se extrae sangre por punción cardiaca en tubos separadores de suero. Una vez totalmente tapados, los tubos se centrifugan a 2500 x g, a 4 °C durante 15 minutos, el suero se transfiere a los pocillos de placas de 96 pocillos (Corning Inc, Costar N° 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, se descongelan las muestras de suero y se hacen precipitar las proteínas mediante la adición de un patrón interno de d4-cortisol que contiene acetonitrilo. Las muestras se mezclan vorticialmente y se centrifugan. Se retira el sobrenadante y se seca bajo una corriente de nitrógeno caliente. Se reconstituyen los extractos en metanol/agua (1:1) y se inyectan en el sistema de CL-EM/EM. Los niveles de cortisona y cortisol se ensayan por reacción selectiva en modo control después de la ionización IQPA positiva en un espectrofotómetro de masas de triple cuadrupolo.

A continuación, se muestran los datos para los compuestos ilustrativos en el ensayo de conversión de cortisona aguda *in vivo*:

Ejemplo	Estructura	% de inhibición tras 16 horas (dosis de 10 (mg/kg))
36		95
41		84
44		92

Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología normal 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° 1, enero de 1977. Los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente en forma de composiciones farmacéuticas administradas por una variedad de vías. Lo más preferentemente, dichas composiciones son para la 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).

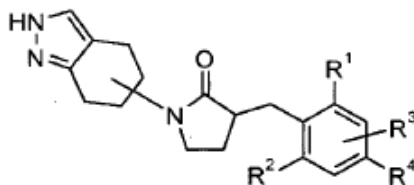
La dosificación particular de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo requerida para constituir una cantidad eficaz de acuerdo con la presente invención dependerá de las circunstancias particulares de las afecciones que se vayan a tratar. Las consideraciones tales como la dosis, la vía de administración y la frecuencia de dosificación son decididas mejor el médico en cuestión. En general, los intervalos de dosis aceptados y eficaces para la administración oral o parenteral serán de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, que se traduce en aproximadamente 6 mg a 600 mg y, más normalmente, de 30 mg a 200 mg para pacientes humanos. Dichas dosis 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 materia de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración apropiados, dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, del trastorno o de la afección que se vaya a tratar, de la fase del trastorno o afección y de otras circunstancias pertinentes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, XVIII Edición, Mack Publishing Co. (1990)). Los compuestos reivindicados en el presente documento se pueden administrar por una variedad de 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 vuelva al compuesto biodisponible en una cantidad eficaz, incluyendo las vías oral y

- 5 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. Se puede preferir la administración oral para el tratamiento de los trastornos descritos en el presente documento. En los casos en los que la administración oral sea imposible o no se prefiera, la composición puede volverse disponible en una forma adecuada para la administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular.

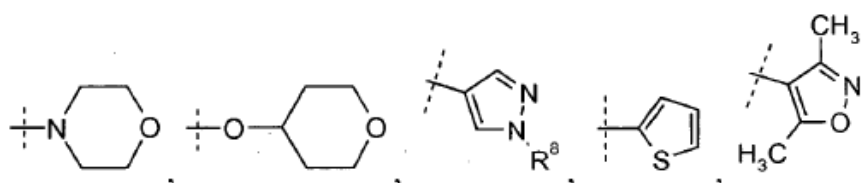
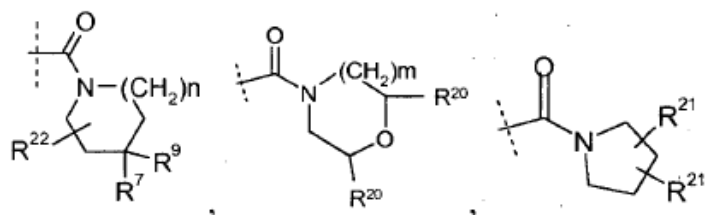
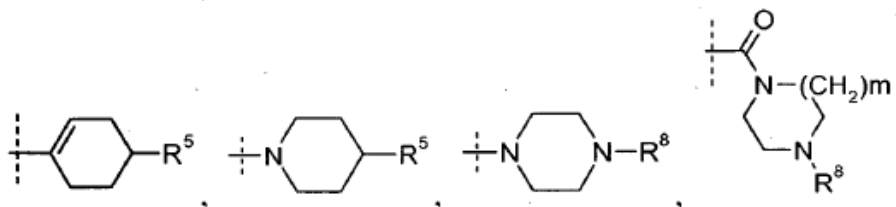
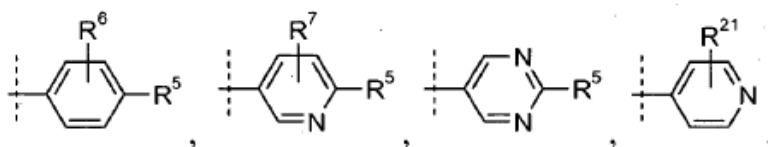
REIVINDICACIONES

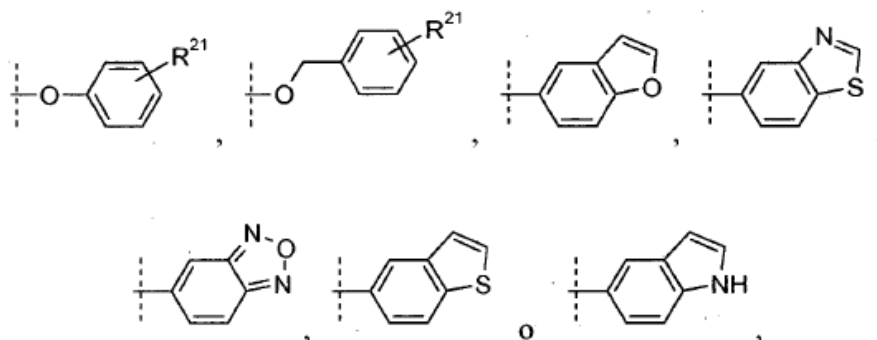
1. Un compuesto representado estructuralmente por la fórmula:



en la que:

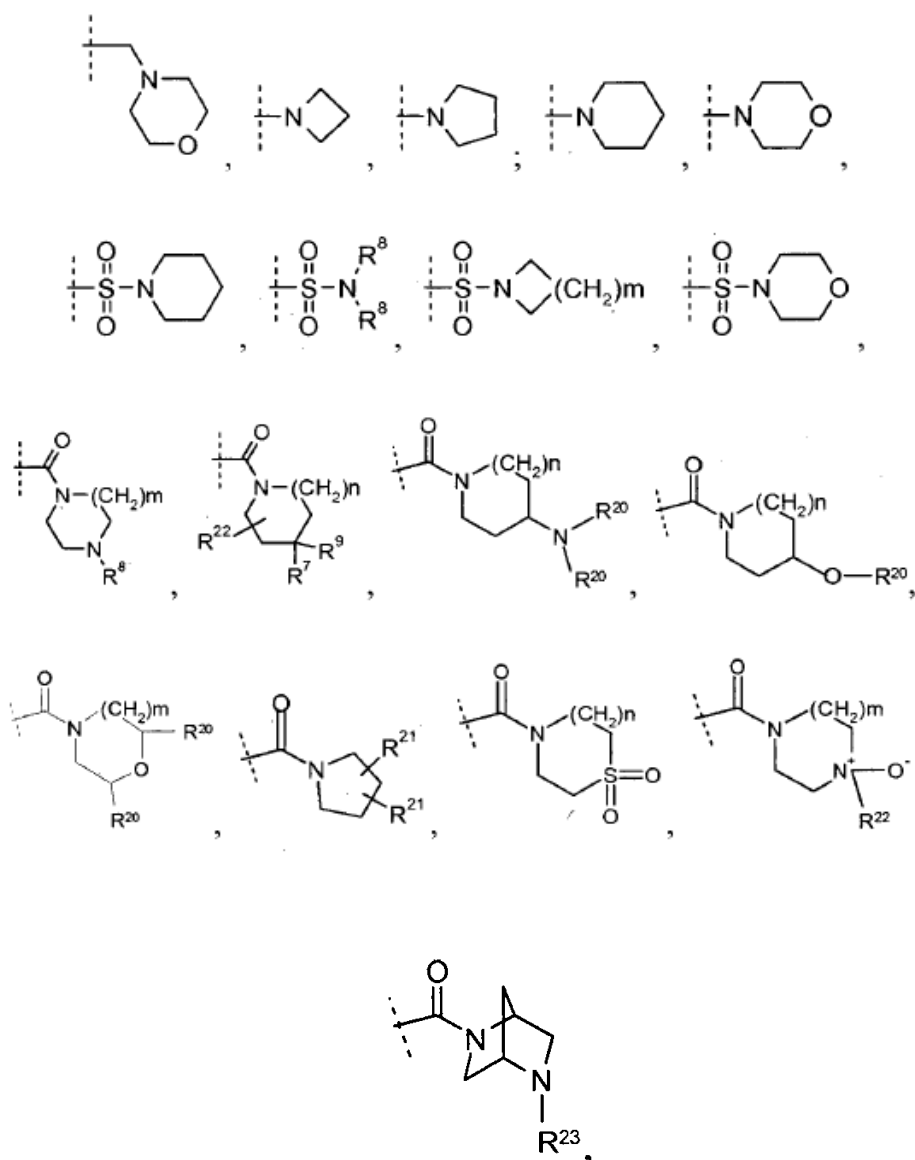
- 5 R^1 es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);
 R^2 es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);
 R^3 es -H o -halógeno;
 10 R^4 es -OH, -halógeno, -ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -SCF₃, -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -O-CH₂-C(O)NH₂, -cicloalquilo (C₃-C₈), -O-fenil-C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -CH₂-fenilo, -NHSO₂-alquilo (C₁-C₄), -NHSO₂-fenil(R^{21})(R^{21}), -alquil (C₁-C₄)-C(O)N(R^{10})(R^{11}), -C(O)N(R^{10})(R^{11}),



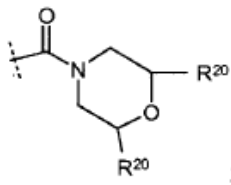


en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R^4 de la fórmula I; en la que m es 1, 2 o 3; en la que n es 0, 1 o 2; y en la que cuando n es 0, entonces " $(CH_2)_n$ " es un enlace;

5 R^5 es -H, -halógeno, -OH, -CN, -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C_1 - C_4), -C(O)-alquilo (C_1 - C_4), -O-alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo (C_1 - C_4), -N(R^6)(R^8), -fenil(R^{21})(R^{21}), -C(O)-NH-cicloalquilo (C_3 - C_6),



en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición indicada por R^5 ;
 en las que m es 1, 2 o 3; en las que n es 0, 1 o 2, y en las que cuando n es 0, entonces "(CH₂)_n" es un enlace;
 R^6 es -H, -halógeno, -CN o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -O-alquilo (C₁-C₄)
 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o



5

R^7 es -H, -halógeno o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
 R^8 es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), -S(O₂)-cicloalquilo (C₃-C₈) o -S(O₂)-alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
 R^9 es -H o -halógeno;

10

R^{10} y R^{11} son cada uno, de forma independiente, -H o -alquilo (C₁-C₄), o R^{10} y R^{11} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo;

R^{20} es, de forma independiente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

15

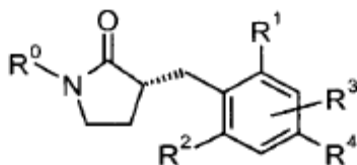
R^{21} es, de forma independiente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^{22} es, de forma independiente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

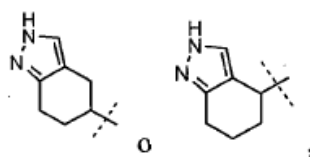
20

R^{23} es, de forma independiente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₄) o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄);
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



en la que R^0 es

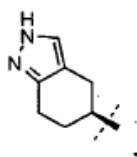


25 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^1 y R^2 son cloro, o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

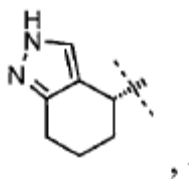
4. Un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 es hidrógeno, o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 5. Un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que R^0 es



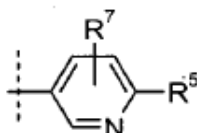
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que R^0 es



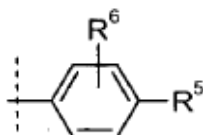
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^4 es



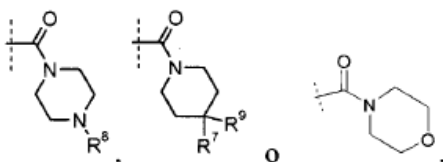
5 y R^7 es hidrógeno, o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^4 es



y R^6 es hidrógeno, o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 9. Un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^5 es



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

10. Un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^5 es cloro o flúor, o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 11. Un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^5 es flúor, o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (3R)-3-[3,5-dicloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1-[(5S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il]-2-pirrolidinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (3R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-4-il)-pirrolidin-2-ona cristalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (3R)-3-[3,5-dicloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1-[(5S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il]-2-pirrolidinona cristalina.

25 15. (3R)-3-[3,5-dicloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1-[(5S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il]-2-pirrolidinona cristalina según lo reivindicado en la reivindicación 14 **caracterizada por** los picos en el patrón de rayos X a ángulos de difracción 2θ de $6,0 \pm 0,1^\circ$, $12,0 \pm 0,1^\circ$ y $18,1 \pm 0,1^\circ$.

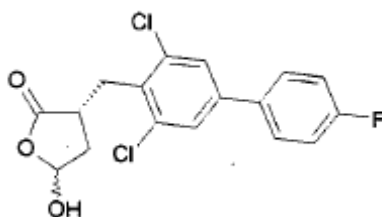
16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según lo reivindicado por una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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

5 19. Un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la aterosclerosis.

20. Un producto intermedio para la preparación de un compuesto de la reivindicación 12, en el que el producto intermedio es



10 21. Un producto intermedio para la preparación de un compuesto de la reivindicación 12, en el que el producto intermedio es

