



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 616**

51 Int. Cl.:
C07D 209/44 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07782529 .7**
96 Fecha de presentación : **25.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2035379**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54 Título: **Inhibidores de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1.**

30 Prioridad: **25.04.2006 US 745574 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.09.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.09.2010

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

72 Inventor/es: **Winneroski, Larry Leonard, Jr.;**
Mabry, Thomas Edward;
Snyder, Nancy June;
Wallace, Owen Brendan y
Xu, Yanping

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 344 616 T3

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

DESCRIPCIÓN

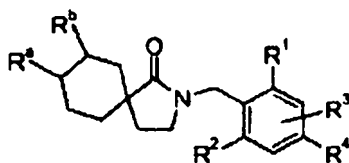
Inhibidores de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1.

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

Los glucocorticoides que actúan en el hígado, tejido adiposo y muscular, son importantes reguladores del metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas. El exceso crónico de glucocorticoides está asociado con la resistencia a insulina, obesidad visceral, hipertensión y dislipidemia, que también representa las características clásicas del síndrome metabólico. La 11- β -HSD1 cataliza la conversión de cortisona inactiva a cortisol activo y se ha implicado en el desarrollo del síndrome metabólico. Existen pruebas realizadas en roedores y en seres humanos que relacionan la 11- β -HSD1 con el síndrome metabólico. Existen pruebas que sugieren que un fármaco que inhibe especialmente la 11- β -HSD1 en pacientes con diabetes de tipo 2 disminuirá la glucosa en sangre reduciendo la gluconeogénesis hepática, reducirá la obesidad central, mejorará los fenotipos lipoproteínicos aterogénicos, reducirá la presión sanguínea y reducirá la resistencia a insulina. Los efectos de la insulina en el músculo se potenciarán y la secreción de insulina de las células beta de los islotes también puede aumentar. Las pruebas de estudios en animales y en seres humanos también indican que un exceso de glucocorticoides deteriora la función cognitiva. Resultados recientes indican que la activación de la 11- β -HSD1 potencia la función de la memoria tanto en seres humanos como en ratones. Se ha demostrado que la carbenoxolona inhibidor de la 11- β -HSD mejora la función cognitiva en hombres sanos de edad avanzada y con diabetes de tipo 2 y que la inactivación del gen de la 11- β -HSD1 en ratones previene el deterioro inducido por el envejecimiento. Recientemente se ha demostrado en ratones que la inhibición selectiva de la 11- β -HSD1 con un agente farmacéutico mejora la retención de la memoria.

En los últimos años han aparecido numerosas publicaciones que describen agentes que inhiben la 11- β -HSD1. Véase la Solicitud Internacional WO2004/056744 que describe adamantil acetamidas como inhibidores de la 11- β -HSD, la Solicitud Internacional WO2005/108360 que describe derivados de pirrolidin-2-ona y piperidin-2-ona como inhibidores de la 11- β -HSD y la Solicitud Internacional WO2005/108361 que describe derivados de adamantil pirrolidín-2-ona como inhibidores de la 11- β -HSD. El documento WO2006/040 329 se refiere a compuestos de espiro como moduladores de la 11- β -HSD1. El documento WO 2006/049952 que tiene una fecha de prioridad del 29 de octubre del 2004 y una fecha de publicación del 11 de mayo del 2006 se refiere a derivados de cicloalquil lactamo como inhibidores de la 11- β -HSD1. A pesar de los diversos tratamientos para enfermedades que implican a la 11- β -HSD1, las terapias actuales adolecen de una o más insuficiencias, que incluyen escasa o incompleta eficacia, efectos secundarios inaceptables y contraindicaciones para determinadas poblaciones de pacientes. Por tanto, aun sigue existiendo la necesidad para un tratamiento mejorado usando agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que inhiban la 11- β -HSD1 y traten las enfermedades que podrían beneficiarse de la inhibición de la 11- β -HSD1. La presente invención proporciona dicha contribución a la técnica basándose en el descubrimiento de una nueva clase de compuestos que tiene una actividad inhibidora potente y selectiva sobre la 11- β -HSD1. La presente invención se distingue en las estructuras y en sus actividades particulares. Existe una continua necesidad para nuevos tratamientos para la diabetes, síndrome metabólico y trastornos cognitivos y es un objeto de esta invención satisfacer estas y otras necesidades.

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



(1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

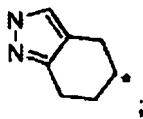
R^a es -H o -OH;

R^b es -H; o

ES 2 344 616 T3

R^a y R^b se combinan con el anillo ciclohexilo al que están unidos para formar

5



10

en el que el asterisco representa el átomo de carbono compartido con el anillo lactama de fórmula I;

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

15

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

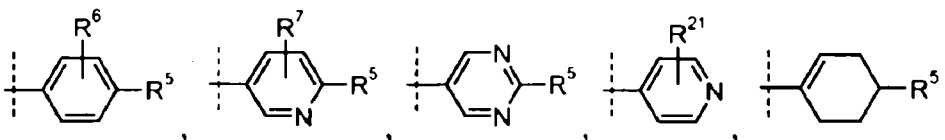
R³ es -H o -halógeno;

20

R⁴ es -OH, -halógeno, -CN, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -SCF₃, -C(O)Oalquilo (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(R²¹)(R²¹), -alquil (C₁-C₄)-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹),

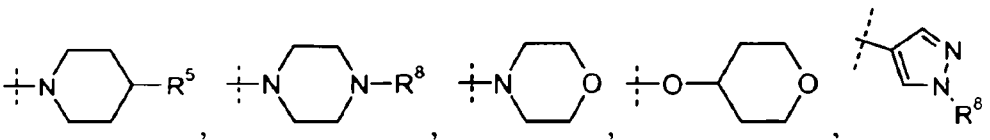
25

30



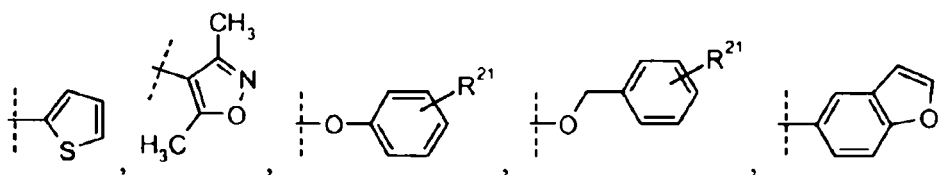
35

40



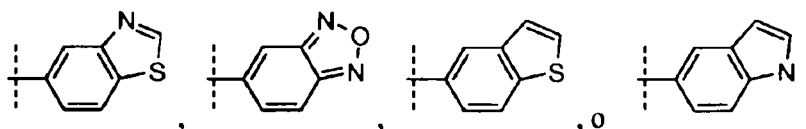
45

50



55

60

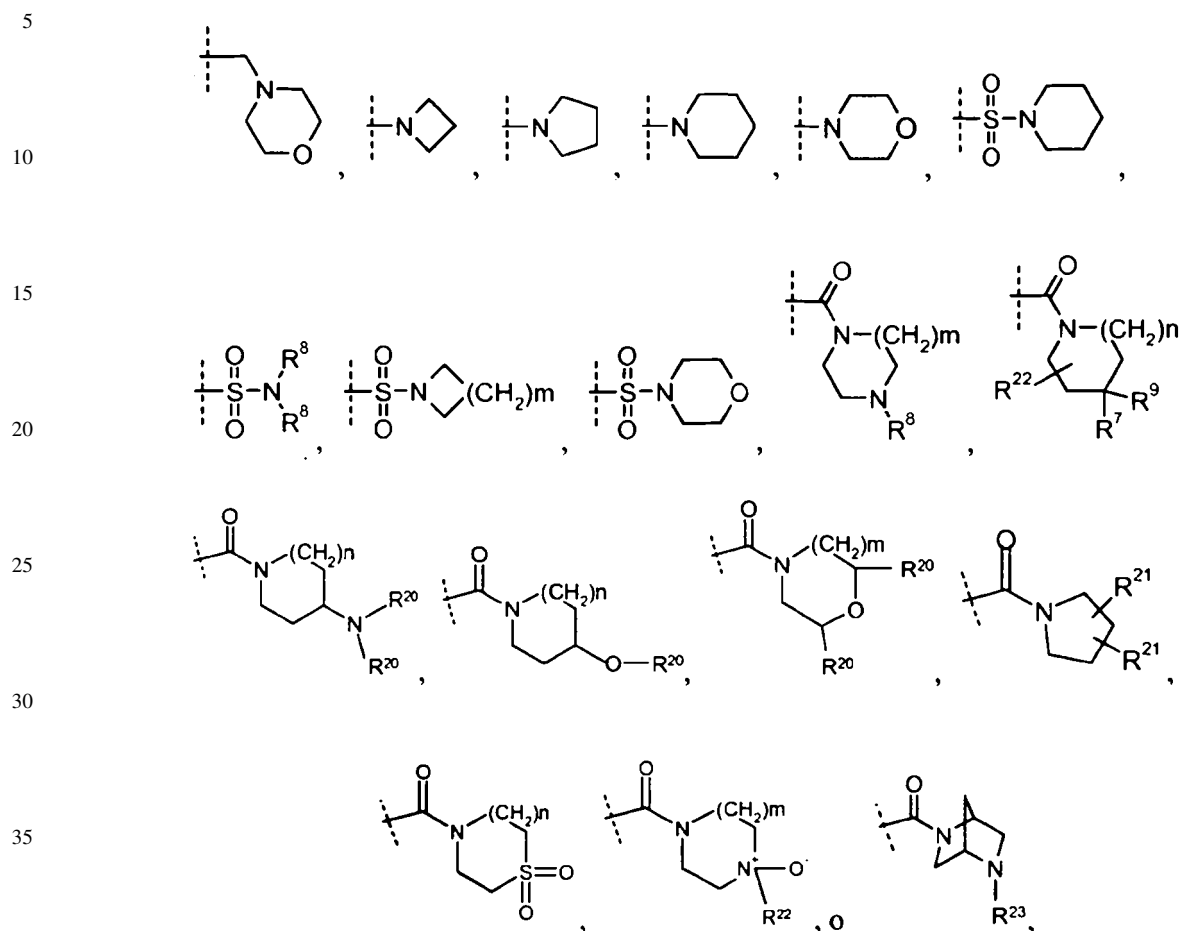


65

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

ES 2 344 616 T3

R⁵ es -H, -halógeno, -OH, -CN, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo (C₁-C₄), -N(R⁸)(R⁸), -fenilo (R²¹)(R²¹), -C(O)-NH-cicloalquilo (C₃-C₆),



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

en los que m es 1, 2 ó 3;

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

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

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

R⁸ es independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁹ es -H o -halógeno;

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

R²⁰ es independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²¹ es independientemente cada vez que está presente -H, -halógeno o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²² es independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

ES 2 344 616 T3

R²³ es independientemente cada vez que está presente -H, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄).

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I que son útiles como inhibidores potentes y selectivos de 11-β-HSD1. La presente invención también 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. Además, la presente invención proporciona un tratamiento para el síndrome metabólico, y trastornos relacionados, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

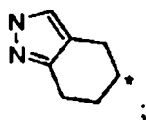
En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se ha descrito con detalle anteriormente. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, algunos de los compuestos son particularmente interesantes y se prefieren. Los siguientes listados exponen diversos grupos de compuestos preferidos.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^a es -H o -OH; R^b

es -H; o

R^a

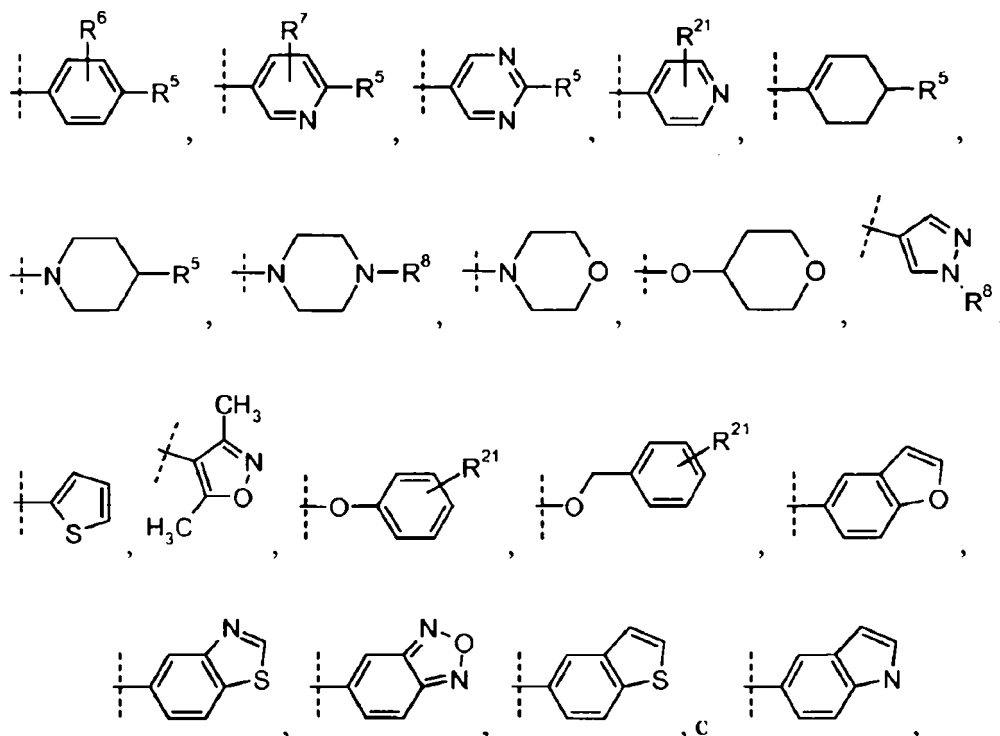
y R^b se combinan con el anillo ciclohexilo al que están unidos para formar



en el que el asterisco representa el átomo de carbono compartido con el anillo lactama de fórmula I;

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

R⁴ es -OH, -halógeno, -CN, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -SCF₃, -C(O)Oalquilo (C₁-C₄), -O-CH₂-C(O)NH₂, -(C₁-C₈) cicloalquilo, -O-fenil-C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -CH₂-fenilo, -NHSO₂-alquilo (C₁-C₄), -NHSO₂-fenil(R²¹)(R²¹), -alquil (C₁-C₄)-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹),



ES 2 344 616 T3

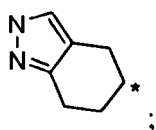
R²¹ es independientemente cada vez que está presente -H, -halógeno o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²² es independientemente cada vez que está presente -H -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R²³ es independientemente cada vez que está presente -H, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄).

10 En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^a es -H o -OH; R^b es -H; o R^a y R^b se combinan con el anillo ciclohexilo al que están unidos para formar

15



20

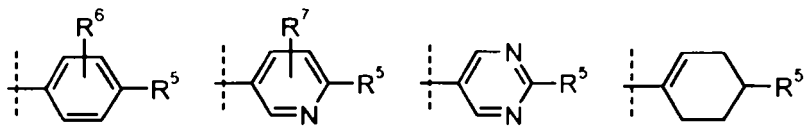
en el que el asterisco representa el átomo de carbono compartido con el anillo lactama de fórmula I;

25

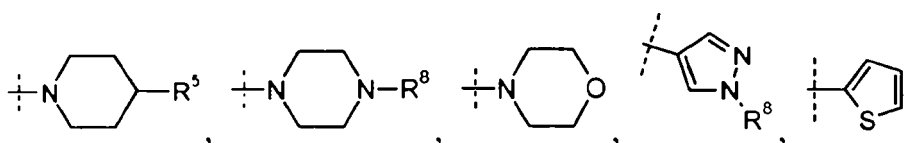
R¹ es -cloro, -flúor o -bromo; R² es -cloro, -flúor o -bromo; R³ es -H o -halógeno;

R⁴ es

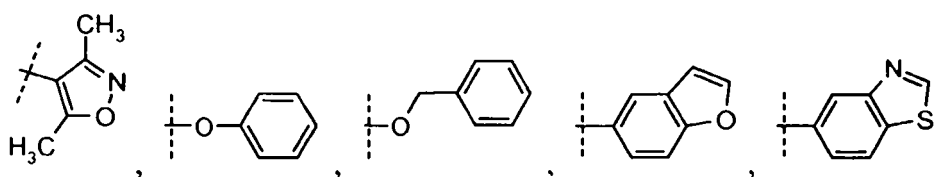
30



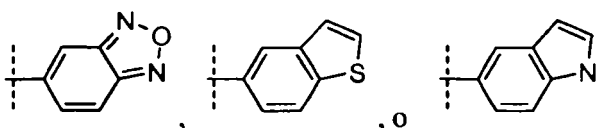
35



40



50



55

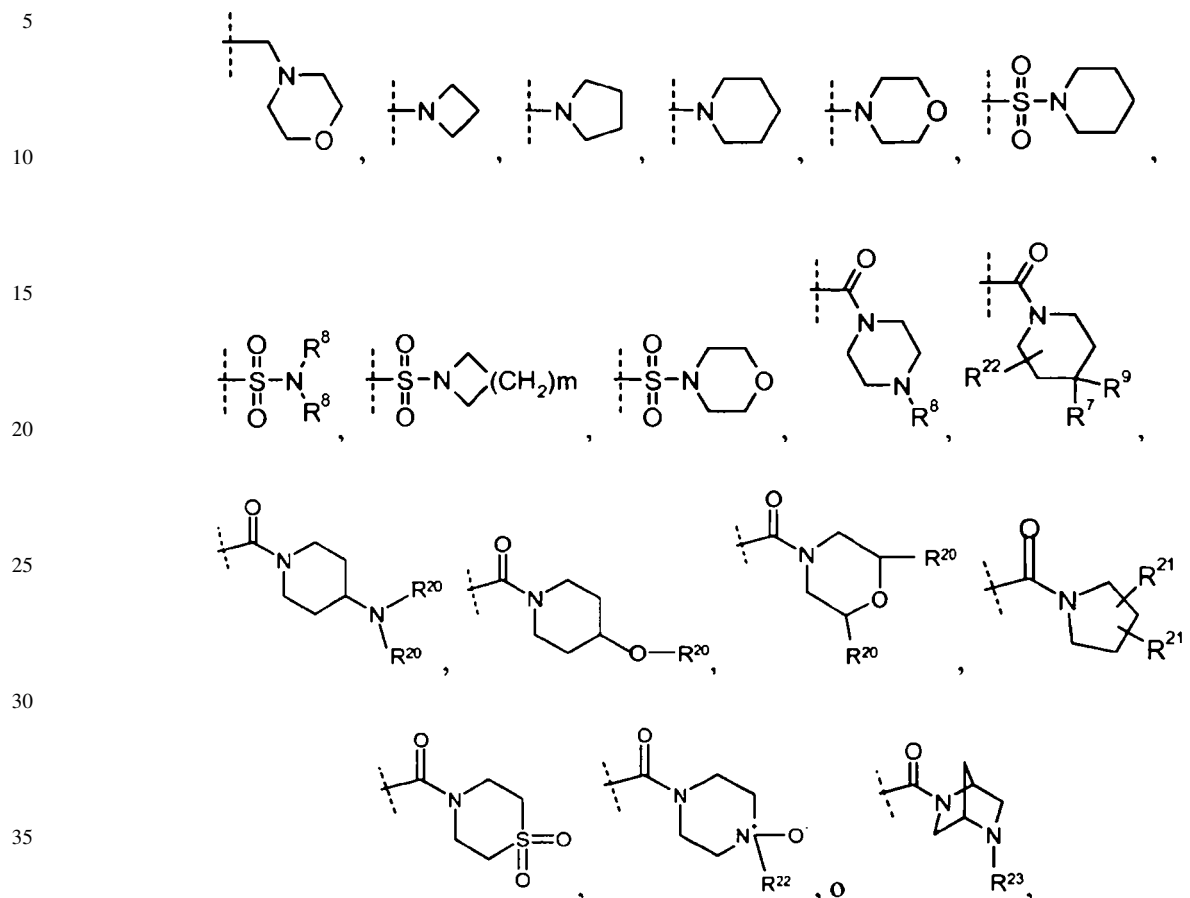
60

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

65

ES 2 344 616 T3

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), -fenilo (R^{21})(R^{21}), -C(O)-NH-cicloalquilo (C_3 - C_6),



en los que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición indicada por R^5 ; en los que m es 1, 2 ó 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);

45 R^8 es independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C_1 - C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^9 es -H o -halógeno;

50 R^{20} es independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C_1 - C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

55 R^{21} es independientemente cada vez que está presente -H, -halógeno o -alquilo (C_1 - C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^{22} es independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C_1 - C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

60 R^{23} es independientemente cada vez que está presente -H, -alquilo (C_1 - C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -C(O)O-alquilo (C_1 - C_4).

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

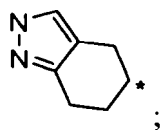
65 R^a es -H o -OH;

R^b es -H; o

ES 2 344 616 T3

R^a y R^b se combinan con el anillo ciclohexilo al que están unidos para formar

5



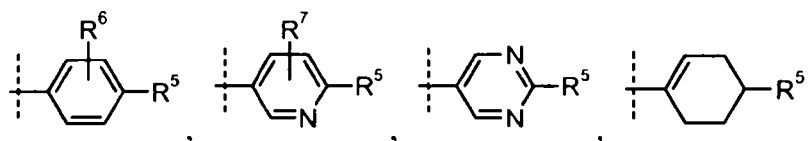
en el que el asterisco representa el átomo de carbono compartido con el anillo lactama de fórmula I;

10

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

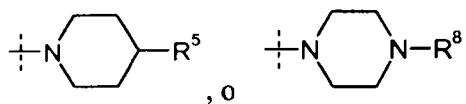
R⁴ es

15



20

25

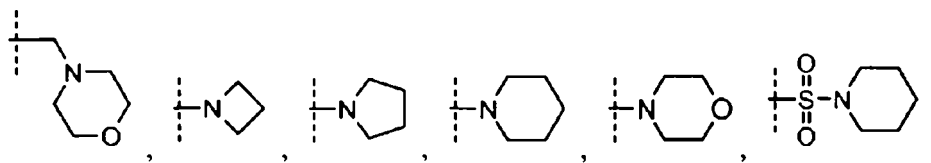


en los que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R⁴ de la fórmula I;

30

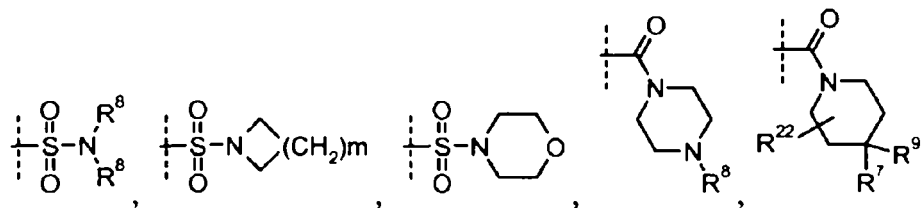
R⁵ es -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo (C₁-C₄), -N(R⁸)(R⁸),

35



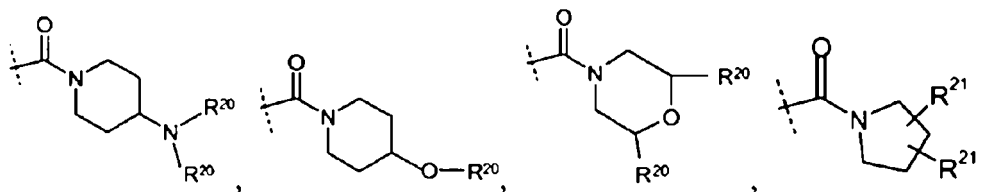
40

45



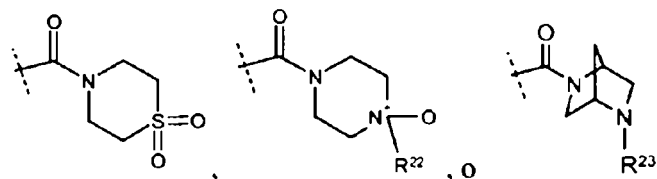
50

55



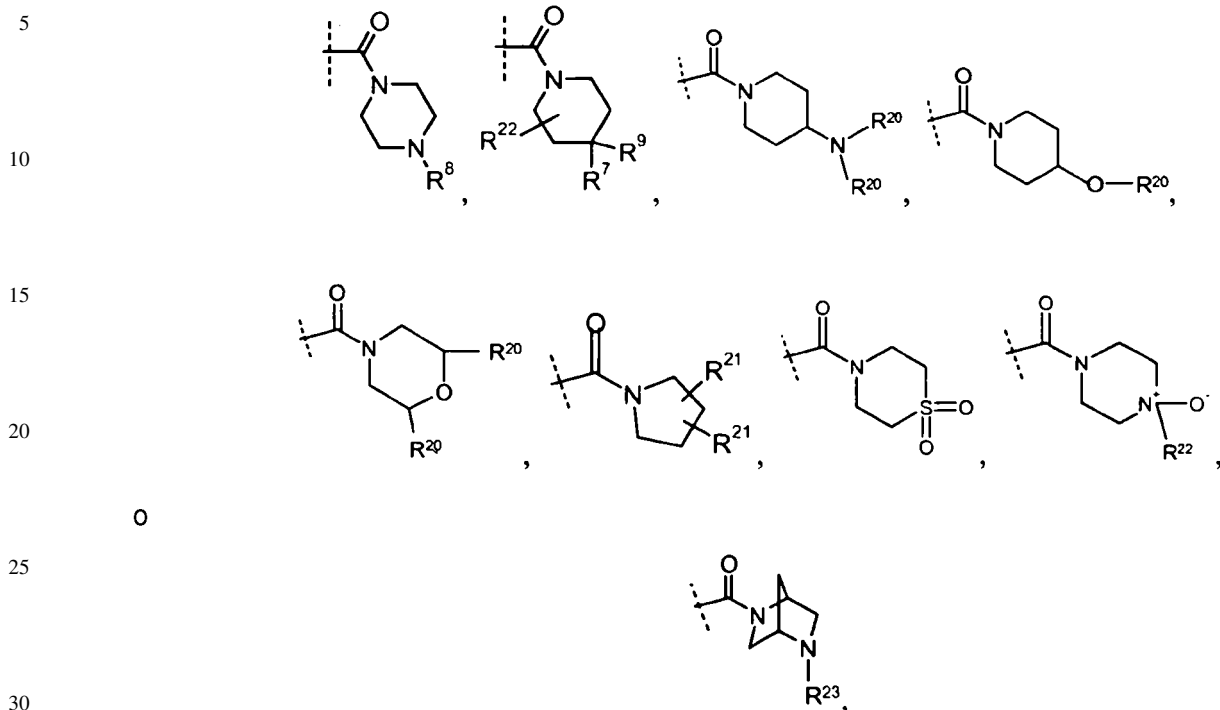
60

65



ES 2 344 616 T3

R⁵ es



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

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

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

R⁸ es independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁹ es -H o -halógeno;

R²⁰ es independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²¹ es independientemente cada vez que está presente -H, -halógeno o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²² es independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R²³ es independientemente cada vez que está presente -H, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄).

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

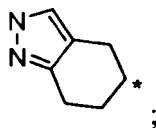
R^a es -H o -OH;

R^b es -H; o

ES 2 344 616 T3

R^a y R^b se combinan con el anillo ciclohexilo al que están unidos para formar

5

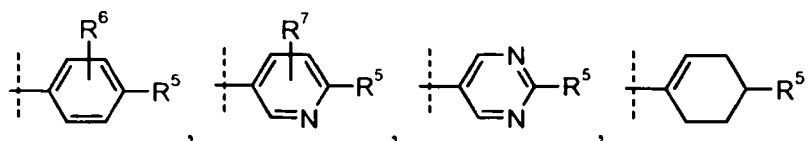


10 en el que el asterisco representa el átomo de carbono compartido con el anillo lactama de fórmula I;

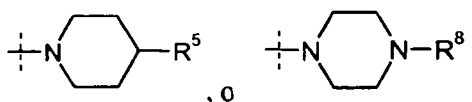
R¹ es -cloro, -flúor o -bromo; R² es -cloro, -flúor o -bromo; R³ es -H o -halógeno;

15 R⁴ es

15



25

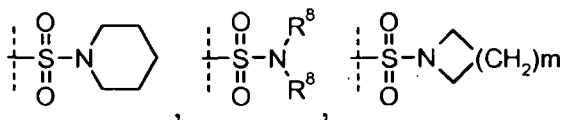


30

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

R⁵ es -SO₂-alquilo (C₁-C₄),

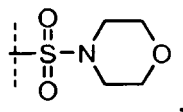
35



40

0

45



50

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

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

55

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

R⁸ es independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

60

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

65

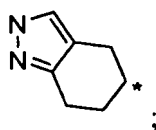
R^a es -H o -OH;

R^b es -H; o

ES 2 344 616 T3

R^a y R^b se combinan con el anillo ciclohexilo al que están unidos para formar

5



10

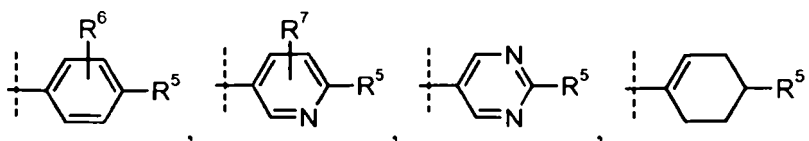
en el que el asterisco representa el átomo de carbono compartido con el anillo lactama de fórmula I;

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

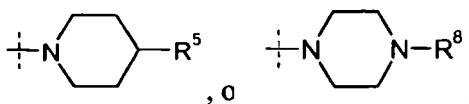
15

R⁴ es

20



25

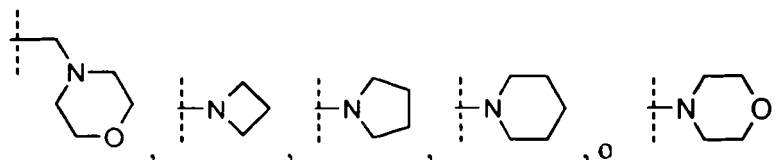


30

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

R⁵ es -N(R⁸)(R⁸),

35



40

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

45

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

50

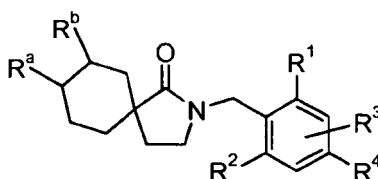
R⁸ es independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos)

55

Se proporcionan otras realizaciones de la invención en las que cada una de las realizaciones descritas anteriormente en el presente documento se restringe adicionalmente como se describe en las siguientes preferencias. Específicamente, cada una de las preferencias que se muestran a continuación se combina independientemente con cada una de las realizaciones anteriores, y la combinación particular proporciona otra realización en la que la variable indicada en la preferencia está restringida de acuerdo con la preferencia.

Preferentemente, las realizaciones de la invención se representan estructuralmente por la fórmula:

60

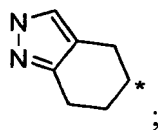


65

ES 2 344 616 T3

en la que R^a es -OH. Preferentemente, R^a y R^b se combinan con el anillo ciclohexilo al que están unidos para formar

5



10

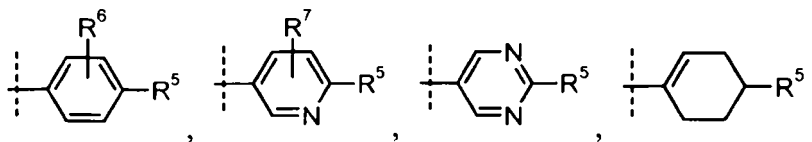
en el que el asterisco representa el átomo de carbono compartido con el anillo lactama de fórmula I.

Preferentemente, R¹ es -halógeno. Preferentemente, R¹ es -CH₃. Preferentemente, R¹ es -cloro, -flúor o -bromo. Preferentemente, R¹ es -cloro. Preferentemente, R¹ es -flúor. Preferentemente, R¹ es -bromo. Preferentemente, R² es -halógeno. Preferentemente, R² es -CH₃. Preferentemente, R² es -cloro, -flúor o -bromo. Preferentemente, R² es -cloro. Preferentemente, R² es -flúor. Preferentemente, R² es -bromo. Preferentemente, R¹ es -cloro y R² es -cloro. Preferentemente, R³ es -H. Preferentemente, R³ es -halógeno. Preferentemente, R¹ es -cloro y R² es -cloro, y R³ es -H.

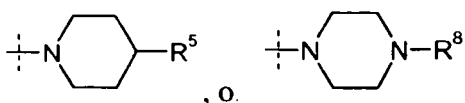
20

Preferentemente, R⁴ es

25



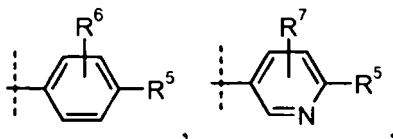
30



35

Preferentemente, R⁴ es

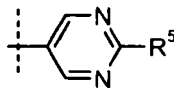
40



45

o

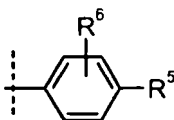
50



55

Preferentemente, R⁴ es

60

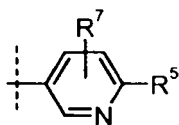


65

ES 2 344 616 T3

Preferentemente, R⁴ es

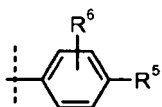
5



10

Preferentemente, R⁴ es

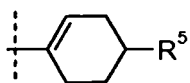
15



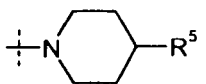
20

y R⁶ es -H. Preferentemente, R⁴ es

25

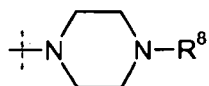


30



35

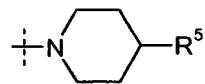
40 0



45

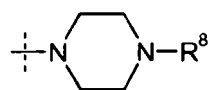
Preferentemente, R⁴ es

50



55

0



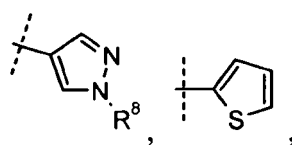
60

65

ES 2 344 616 T3

Preferentemente, R⁴ es

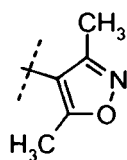
5



10

O

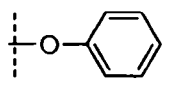
15



20

Preferentemente, R⁴ es

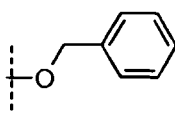
25



30

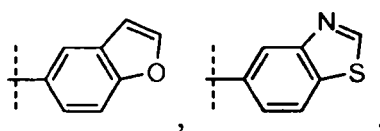
O

35



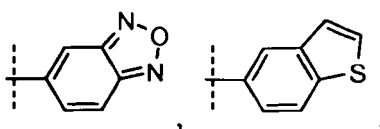
Preferentemente, R⁴ es

40



45

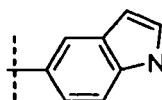
50



55

O

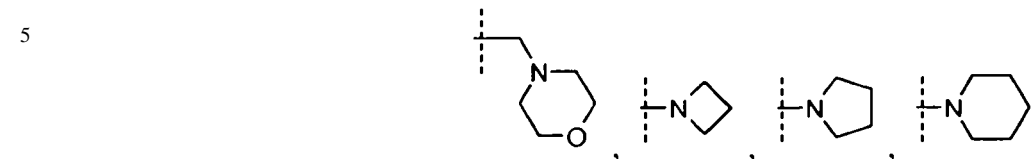
60



65

ES 2 344 616 T3

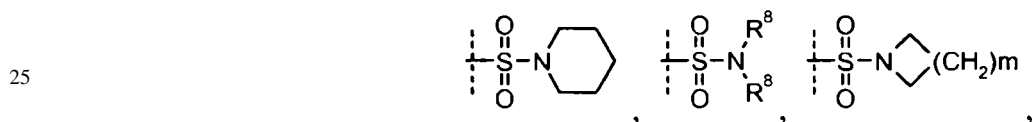
Preferentemente, R⁵ es -N(R⁸)(R⁸),



0



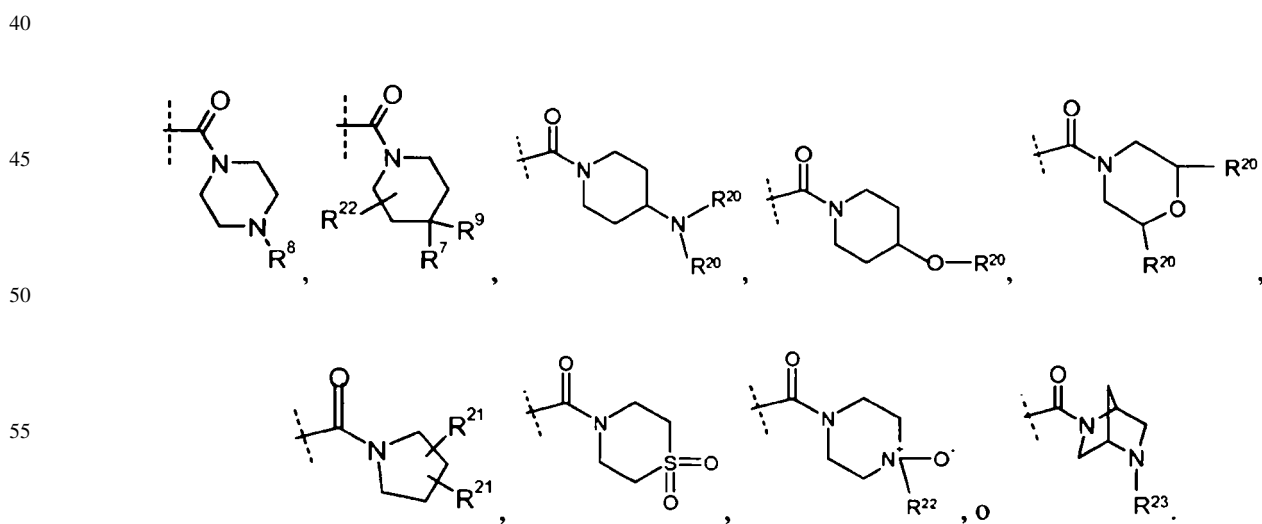
Preferentemente, R⁵ es -SO₂-alquilo (C₁-C₄),



0



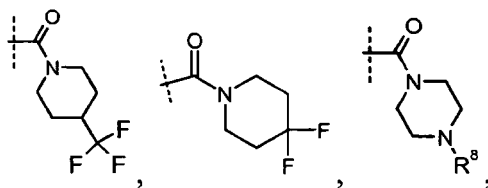
Preferentemente, R⁵ es



ES 2 344 616 T3

Preferentemente, R⁵ es

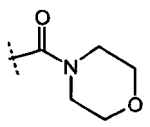
5



10

en los que R⁸ es -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o

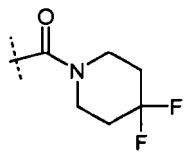
15



20

Preferentemente, R⁵ es

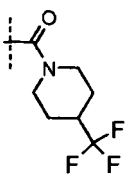
25



30

Preferentemente, R⁵ es

35

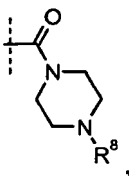


40

45

Preferentemente, R⁵

50



55

en el que R⁸ es -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R⁵ es cloro o flúor. Preferentemente, R⁶ es -H. Preferentemente, R⁶ es -halógeno. Preferentemente, R⁶ es -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R⁷ es -H. Preferentemente, R⁷ es -halógeno o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R⁷ es -halógeno. Preferentemente, R⁷ es -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

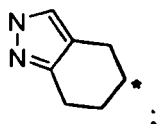
Preferentemente, R⁸ es independientemente cada vez que está presente -H. Preferentemente, R⁸ es independientemente cada vez que está presente -alquilo (C₁-C₃). Preferentemente, R⁸ es independientemente cada vez que está presente -CH₃. Preferentemente, R⁹ es -H. Preferentemente, R⁹ es -halógeno. Preferentemente, R⁹ es -CF₃. Preferentemente, R⁷ es -flúor y R⁹ es -flúor.

ES 2 344 616 T3

En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^a es -H o -OH; R^b es -H; o

R^a y R^b se combinan con el anillo ciclohexilo al que están unidos para formar

5



10

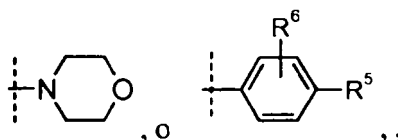
en el que el asterisco representa el átomo de carbono compartido con el anillo lactama de fórmula I;

15

R¹ es -cloro; R² es -cloro; R³ es -H;

R⁴ es -halógeno,

20



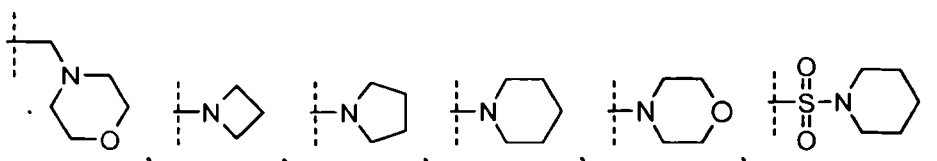
25

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

30

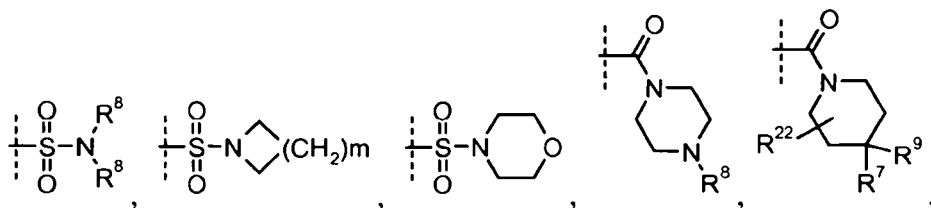
R⁵ es -H, -cloro, -flúor, -CH₃, -CF₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₂-C(O)O-CH₃, -N(-CH₃)(-CH₃),

35



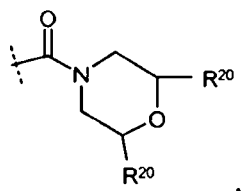
40

45



50

55



60

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

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

65

R⁷ es -H, -cloro, -flúor, -bromo;

R⁸ es independientemente cada vez que está presente -H o -CH₃, -CH₂-CH₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂;

ES 2 344 616 T3

R⁹ es -H o -cloro, -flúor, -bromo; R²⁰ es independientemente cada vez que está presente -H, -CH₃; y

R²² es independientemente cada vez que está presente -H.

5 Una realización preferida de la invención son compuestos de la fórmula 2-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona y 2-{3,5-Dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil}-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona. Una realización adicional de la invención son las nuevas preparaciones intermedias descritas en el presente documento que son útiles para preparar los inhibidores de 11-β-HSD1 de acuerdo con la fórmula I y las realizaciones descritas en el presente documento. Una realización adicional de la invención son las nuevas preparaciones intermedias descritas en el presente documento que son útiles para preparar 2-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona y 2-{3,5-Dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil}-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

15 Los pacientes con diabetes de tipo 2 a menudo desarrollan “resistencia a insulina” que produce homeostasis anómala de glucosa e hiperglucemia conduciendo a una morbilidad aumentada y a una mortalidad prematura. La homeostasis anómala de glucosa se asocia con obesidad, hipertensión y modificaciones en el metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas. Los diabéticos de tipo 2 tienen un riesgo aumentado de desarrollar complicaciones cardiovasculares, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, ictus, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por lo tanto, el control terapéutico de la homeostasis de la glucosa, metabolismo de lípidos, obesidad e hipertensión son importantes en la gestión y el tratamiento de la diabetes mellitus. Muchos pacientes que padecen resistencia a insulina pero que no han desarrollado la diabetes de tipo 2 también presentan el riesgo de desarrollar “el Síndrome X” o “el síndrome Metabólico”. El síndrome metabólico se caracteriza por la resistencia a insulina junto con obesidad abdominal, hiperinsulinemia, presión sanguínea elevada, HDL bajo, VLDL elevado, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria e insuficiencia renal crónica. Estos pacientes presentan un riesgo aumentado de desarrollar las complicaciones cardiovasculares indicadas anteriormente tanto si han desarrollado o no la diabetes mellitus sintomática.

20 Debido a su inhibición de la 11-β-HSD1, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones y trastornos en los que la inhibición de 11-β-HSD1 es beneficiosa. Estos trastornos y afecciones se definen en este documento como “trastornos diabéticos” y “trastornos del síndrome metabólico”. Un experto en la materia puede identificar los “trastornos diabéticos” y los “trastornos del síndrome metabólico” por la implicación de la actividad de la 11-β-HSD1 tanto en la patofisiología del trastorno como en la respuesta homeostática del trastorno. Por tanto, los compuestos pueden usarse por ejemplo para prevenir, tratar o aliviar enfermedades o afecciones o síntomas o secuelas asociados con “trastornos diabéticos” y “trastornos del síndrome metabólico”.

25 Los “trastornos diabéticos” y los “trastornos del síndrome metabólico” incluyen, pero sin limitación, diabetes, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, hiperglucemia, hiperinsulinemia, inactividad de células beta, función de células beta mejorada restaurando la respuesta de la primera fase, hiperglucemia prandial, impedir la apoptosis, glucemia basal alterada (GBA), síndrome metabólico, hipoglucemia, hiper-/hipocalemia, niveles normalizantes de glucagón, relación LDL/HDL mejorada, reducción de la ingestión de aperitivos entre horas, trastornos de la alimentación, pérdida de peso, síndrome del ovario poliquístico (PCOS), obesidad a consecuencia de diabetes, diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), insulinitis, trasplante de islotes pancreáticos, diabetes pediátrica, diabetes gestacional, complicaciones diabéticas tardías, micro-/macroalbuminuria nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras en el pie diabético, motilidad intestinal reducida debido a la administración de glucagón, síndrome del intestino delgado, antidiarreico, aumento de la secreción gástrica, flujo sanguíneo disminuido, disfunción erectil, glaucoma, estrés posquirúrgico, mejoramiento de lesión tisular orgánica causada por reperfusión del flujo sanguíneo después de isquemia, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, ictus, infarto de miocardio, arritmia, muerte prematura, anti-apoptosis, cicatrización de heridas, tolerancia a glucosa alterada (TAG), síndromes de resistencia a 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 común a consecuencia de obesidad, dislipidemia diabética, etc. Por tanto la presente invención también proporciona un tratamiento de “trastornos diabéticos” y “trastornos del síndrome metabólico” mientras que reduce y o elimina uno o más de los efectos secundarios no deseados asociados con los tratamientos actuales.

30 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 transportador diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable: para su uso en la inhibición de la 11-β-HSD1; para su uso en la inhibición de una respuesta celular mediada por la actividad de la 11-β-HSD1 en un mamífero; para su uso en la reducción del nivel glucémico en un mamífero; para su uso en el tratamiento de una enfermedad derivada de una actividad excesiva de la 11-β-HSD1; para su uso en el tratamiento diabético y otros trastornos del síndrome metabólico en un mamífero y para su uso en el tratamiento de la diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, enfermedad coronaria isquémica, ictus, neuropatía y cicatrización de heridas. Por tanto, la invención incluye la administración profiláctica y terapéutica de un compuesto de Fórmula I.

35 La presente invención proporcional adicionalmente el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de la 11-β-HSD1; para la fabricación de

ES 2 344 616 T3

un medicamento para inhibir la respuesta celular mediada por la actividad de la 11- β -HSD1 en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para reducir el nivel glucémico en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad derivada de una actividad excesiva de la 11- β -HSD1; para la fabricación de un medicamento para el tratamiento diabético y otros trastornos del síndrome metabólico en un mamífero; y para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar la diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, ictus, neuropatía y la incorrecta cicatrización de heridas.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéutica del mismo y un transportador, 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 respuestas celulares mediadas por la actividad de la 11- β -HSD1; adaptada para su uso en la reducción del nivel glucémico en un mamífero; adaptada para su uso en el tratamiento diabético y otros trastornos del síndrome metabólico en un mamífero; y adaptada para su uso en la prevención o tratamiento de la diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, ictus, neuropatía y cicatrización de heridas.

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

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

Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, análogos y derivados de insulina tales como los descritos en el documento EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana N^{eB29}-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 descritos 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 imidazolininas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinodionas, tiazolidinodionas, sensibilizadores de insulina, secretagogos de insulina, tales como glimepirida, inhibidores de α -glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β por ejemplo agentes de apertura del canal de potasio tales como los descritos en los documentos WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), o mitiglinida o un bloqueador del canal de potasio, tal como BTS-67582, nateglinida, antagonistas de glucagón tales como los descritos en los documentos WO 99/01423 y WO00/39088 (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 glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, activadores de glucoquinasa (GK), tales como los descritos en los documentos WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707, y WO 02/08209 (Hoffman-La Roche) o los descritos en los documentos WO 03/00262, WO 03/00267 y WO 03/15774 (Astra-Zeneca), inhibidores de GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa-3), compuestos que modifican el metabolismo de lípidos tales como agentes antilipidémicos tales como inhibidores de HMG CoA (estatinas), compuestos que reducen la ingesta de alimento, ligandos de PPAR (receptores activados por proliferadores de peroxisomas) incluyendo los subtipos PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta y agonistas de RXR (receptor X retinoide), tales como ALRT-268, LG-1628 o LG-1069.

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

En una realización adicional de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con una sulfonilurea tal como glibencamida, glicipida, tolbutamida, cloropamiden, tolazamida, glimepride, glicazide y gliburide.

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 sensibilizador de insulina del tipo tiazolidinediona, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037 o T174 o los compuestos descritos en los documentos WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation).

ES 2 344 616 T3

En otra realización adicional de la invención los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con un sensibilizador de insulina, por ejemplo, tales como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 o los compuestos descritos en los documentos WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 tales como
5 ragaglitazar (NN 622 o (-) DRF 2725) (Dr. Reddy's Research Foundation) y en 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
10 inhibidor de α -glucosidasa, por ejemplo, voglibosa, emiglitato, miglitol o acarbosa.

En otra realización de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con un agente de actuación sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glicazide, BTS-67582 o repaglinida.
15

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

En otra realización de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con un agente anti-lipídémico o un agente antihiperlipidémico por ejemplo colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, probucol, dextrotiroxina, fenofibrato o atorvastatina.
20

En otra realización más de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con compuestos que reducen la ingesta de alimento.

En otra realización de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con más de uno de los compuestos anteriormente mencionados 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.
25

Los términos generales usados en la descripción de los compuestos del presente documento tienen sus significados habituales.
30

Como se usan en el presente documento, las expresiones "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 indicado de átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo y similares. La expresión "alcoxi (C₁-C₆)" representa un grupo alquilo C₁-C₆ unido a través de 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. La expresión "cicloalquilo (C₃-C₈)" se refiere a un anillo carbociclo saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 átomos de carbono, típicamente de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo (C₃-C₈) incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.
35

La expresión "opcionalmente sustituido" o "sustituyentes opcionales", como se usa en el presente documento, significa que los grupos en cuestión están sin sustituir o sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Además, cuando se usan las expresiones "independientemente", "son independientemente" y "se seleccionan independientemente entre", significa que los grupos en cuestión pueden ser iguales o diferentes. Algunos de los términos definidos en el presente documento pueden estar presentes más de una vez en las fórmulas estructurales, y después de cada vez que está presente, cada término se identificará independientemente de los demás.
45

Se entiende que las cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters y primates, incluyendo seres humanos, son ejemplos de pacientes dentro del alcance del significado del término "paciente". Los pacientes preferidos incluyen seres humanos. El término "paciente" incluye animales de granja. Los animales de granja son animales deseados para la producción de comida. Los animales "ruminantes" tales como vacas, toros, vaquillas, novillos, ovejas, búfalos, bisontes, cabras y antílopes son ejemplos de animales de granja. Otros ejemplos de animales de granja incluyen cerdos y aves (aves de corral) tales como pollos, patos, pavos y gansos. El paciente a tratar es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.
50

Las expresiones "tratamiento", "tratando" y "tratar", como se usan en el presente documento, incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir, la gestión y cuidado de un paciente para el propósito de prevenir, reducir el riesgo de incurrir o desarrollar una afección o enfermedad dada, prohibir, impedir, aliviar, ralentizar, interrumpir, retrasar o invertir la progresión o gravedad, y mantener bajo revisión y/o tratar características existentes, de una enfermedad, trastorno o afección patológica, descrita en el presente documento, incluyendo la mitigación o alivio de síntomas o complicaciones, o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección. La presente invención incluye tratamiento médico terapéutico y/o profiláctico, según sea apropiado.
55

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de compuesto de la presente invención que es capaz de aliviar los síntomas de las diversas afecciones patológicas
60

ES 2 344 616 T3

descritas en el presente documento. La dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con esta invención se determinará, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodeen al caso incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado de salud general del paciente y la afección patológica que se trate.

5 “Composición” se refiere a una composición farmacéutica y se desea que incluya un producto farmacéutico que comprende el principio o principios activos incluyendo un compuesto o compuestos de Fórmula I, y el ingrediente o ingredientes inertes que conforman el vehículo. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición fabricada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La expresión “disolvente adecuado” se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inerte para la reacción en curso y que disuelve lo suficiente los reactivos para proporcionar un medio dentro del cual efectuar la reacción deseada.

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

25 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales y pueden existir en una diversidad de configuraciones estereoisoméricas. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de racematos, en forma de enantiómeros individuales o mezclas de enantiómeros, así como en forma de diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todos estos racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas están dentro del alcance de la presente invención, tanto en mezclas puras como parcialmente purificadas o sin purificar. Para los ejemplos proporcionados en el presente documento, cuando está presente una molécula que contiene un centro o centros quirales de configuración conocida, su estereoquímica se designa en el nombre y en la representación estructural de la molécula. Si la estereoquímica es desconocida o indefinida, su estereoquímica no se designa en el nombre ni en la representación estructural de la molécula. Las realizaciones de la invención incluyen los Ejemplos que se proporcionan en el presente documento, y aunque el Ejemplo proporcionado puede ser de una forma quiral o conformacional, o una sal de sus sales, realizaciones adicionales de la invención incluyen todas las demás formas estereoisoméricas y/o conformacionales de los ejemplos descritos, así como sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Estas realizaciones incluyen cualquier enantiómero, diastereómero y/o conformero aislado de estas estructuras, así como cualquier mezcla que contenga más de una forma.

35 Además, cuando está presente en la molécula un doble enlace o un sistema de anillos total o parcialmente saturado o más de un centro de asimetría o un enlace con rotabilidad restringida, pueden formarse diastereómeros. Se entiende que cualquier diastereómero, tal como diastereómeros separados, en forma pura o parcialmente purificados, o mezclas de los mismos, se incluye dentro del alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se entiende que cualquier forma tautomérica que puedan formar los compuestos se incluye dentro del alcance de la presente invención.

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

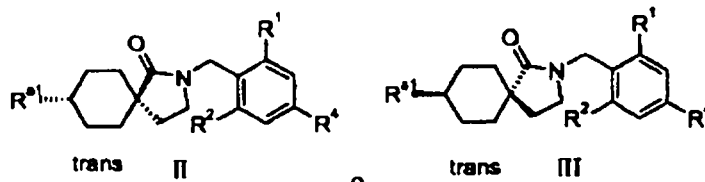
$$50 \quad ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

55 en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. Por lo tanto, si la proporción inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como está presente en una mezcla racémica, y se consigue un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una proporción final de 70:30, el ee con respecto al primer enantiómero es del 40%. Sin embargo, si la proporción final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es del 80%. Se prefiere un ee de más del 90%, se prefiere más un ee de más del 95% y se prefiere más especialmente un ee de más del 99%. El enriquecimiento enantiomérico se determina fácilmente por un experto en la materia usando técnicas y procedimientos convencionales, tales como cromatografía de gases o líquida de alta resolución con una columna quiral. La elección de la columna quiral apropiada, el eluyente y las condiciones necesarias para realizar la separación del par enantiomérico están bien dentro del conocimiento de un experto en la materia. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de fórmula I pueden prepararse por un experto en la materia utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como los desvelados por J. Jacques, y col., “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley y 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.

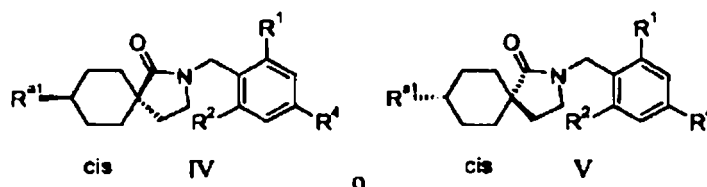
ES 2 344 616 T3

Cuando un compuesto de fórmula (I) se designa por "cis" o "trans", la designación describe la posición relativa del carbonilo con respecto a R^a en el núcleo de 2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona.

Un compuesto designado como "trans" tiene la siguiente posición relativa de R^{a1} con respecto al carbonilo del compuesto II y III, en el que R^{a1} es -OH, y -O-Pg, siendo Pg un grupo protector, por ejemplo -Si(fenil)₂-C(CH₃)₃:



Un compuesto designado como "cis" tiene la siguiente posición relativa de R^{a1} con respecto al carbonilo del compuesto IV y V, en el que R^{a1} es -OH, y -O-Pg, siendo Pg grupo protector, por ejemplo -Si(fenil)₂-C(CH₃)₃:



Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse por un experto en la materia siguiendo una diversidad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los procedimientos y esquemas que se exponen a continuación. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto particular que se esté sintetizando, el compuesto de partida y la labilidad relativa de los restos sustituidos. Los reactivos o materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la materia, y si no están disponibles en el mercado, se sintetizan fácilmente por un experto en la materia siguiendo procedimientos convencionales empleados habitualmente en la técnica, junto con los diversos procedimientos y esquemas que se exponen más adelante.

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

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

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

"THF" se refiere a tetrahidrofurano, "LAH" se refiere a hidruro de litio y aluminio, "LDA" se refiere a diisopropilamida de litio, "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido, "DMF" se refiere a dimetilformamida, "EtOAc" se refiere a acetato de etilo, "Pd-C" se refiere a paladio sobre carbono, "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-

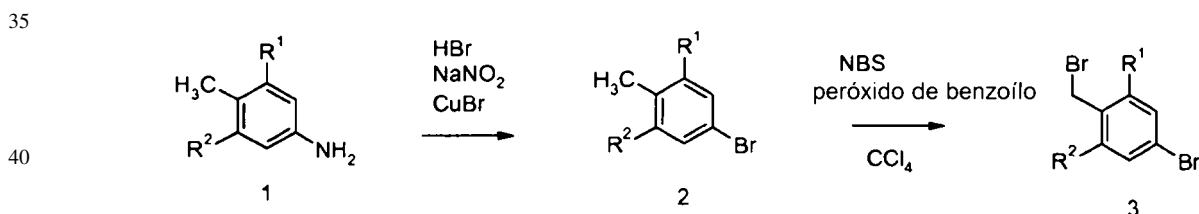
ES 2 344 616 T3

Hidroxibenzotriazol, "Bn-9-BBN" se refiere a Bencil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano, "Pd(dppf)Cl₂" se refiere a [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II), "EDCI" se refiere a Clorhidrato de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, "DBU" se refiere a 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7, "TBSCl" se refiere a cloruro de terc-butil-dimetil-silaniloximetilo, "NBS" se refiere a *N*-Bromosuccinimida, "TsOH" se refiere a ácido *p*-toluenosulfónico, "DCE" se refiere a dicloroetano, "DAST" se refiere a Trifluoruro de (dietilamino)azufre, "EA/H" se refiere a una mezcla de acetato de etilo/hexanos, "Pd₂(dba)₃" se refiere a Bis(dibencilidenoacetona)paladio, "BINAP" se refiere a 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, "NMP" se refiere a *N*-Metilpirrolidina, "TMSCN" se refiere a Cianuro de trimetilsililo, "TBAF" se refiere a Fluoruro de tetrabutilamonio, "Tf₂O" se refiere a anhídrido trifluorometanosulfónico, "TBSO" se refiere a terc-butil-dimetil-silaniloxi, "OTf" se refiere a trifluorometanosulfonato, MeTi(Oi-Pr)₃ se refiere a Triisopropóxido de metiltitanio, "BBr₃" se refiere a tribromuro de boro, "PBr₃" se refiere a tribromuro de fósforo, "Pd(PPh₃)₄" se refiere a *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), "OAc" se refiere a acetato, "DME" se refiere a dimetiletano, "Et₂O" se refiere a éter dietílico, "(Ph₃P)₄Pd" se refiere a *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), "DMFDMA" se refiere a *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal, "Et₃N" se refiere a trietilamina, "tBu" se refiere a *t*-butilo, "DIPEA" se refiere a diisopropiletil amina, "EDC" se refiere a Clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, "HOAc" se refiere a ácido acético, "boc" se refiere a *t*-butoxicarbonilo. En una estructura, "Ph" se refiere a fenilo, "Me" se refiere a metilo, "Et" se refiere a etilo. "Bn" se refiere a bencilo; "MeOH" se refiere a metanol, "OTf" se refiere a trifluorometanosulfonato, "TIPSO" se refiere a triisopropilsilaniloxi, "TBSO" se refiere a terc-butil-dimetil-silaniloxi.

Las preparaciones y ejemplos se nombran usando AutoNom 2.2 en ChemDraw Ultra, o AutoNom 2000 en MDL ISIS/Draw versión 2.5 SPI de MDL Information Systems, Inc., o se proporcionan por Chemical Abstracts Services.

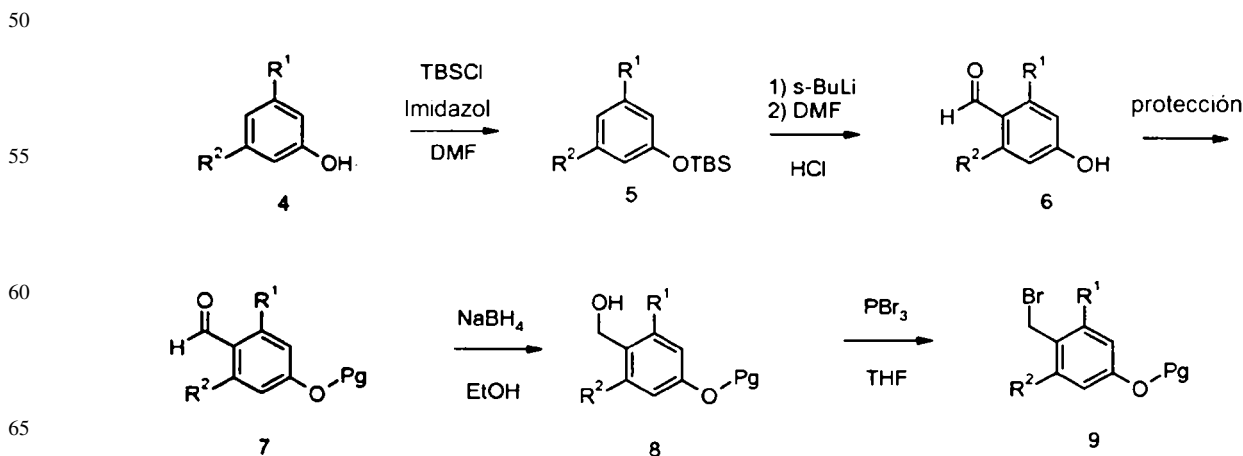
Se usa un espectrómetro Varian INOVA de 400 MHz para obtener los espectros de RMN ¹H en el disolvente indicado. Se usa un instrumento Agilent HP1100 equipado con un Espectrómetro de Masas (Agilent MSD SL) para obtener CLEM. Se usa Waters Xterra C18 (2,1 x 50 mm, 3,5 micrómetros) como fase estacionaria y un procedimiento convencional es un gradiente de acetonitrilo al 5-100%/metanol (50:50) con formiato amónico al 0,2% durante 3,5 minutos, mantenido después a B al 100% durante 0,5 minutos a una temperatura de columna de 50°C y un caudal de 1,0 ml/min. Otro procedimiento convencional es un gradiente de acetonitrilo al 5-100%/metanol (50:50) con formiato amónico al 0,2% durante 7,0 minutos, mantenido después a B al 100% durante 1,0 minutos a una temperatura de columna de 50°C y un caudal de 1,0 ml/min. El análisis adicional por EM a través de Agilent MSD (máquina de bucle) es Análisis de Inyección de Flujo convencional (FIA), sin ninguna columna presente, y el caudal es de 0,5 ml/min de MeOH al 80% con Acetato de Amonio 6,5 mM durante un tiempo de realización de 30 segundos.

Esquema A



45 En el Esquema A, una anilina opcionalmente sustituida se convierte en el compuesto 2 y después en el compuesto 3 que tiene un grupo saliente (Lg). Preferentemente, el compuesto 2 se trata con *N*-bromosuccinimida para formar el compuesto de bromometilo.

Esquema B

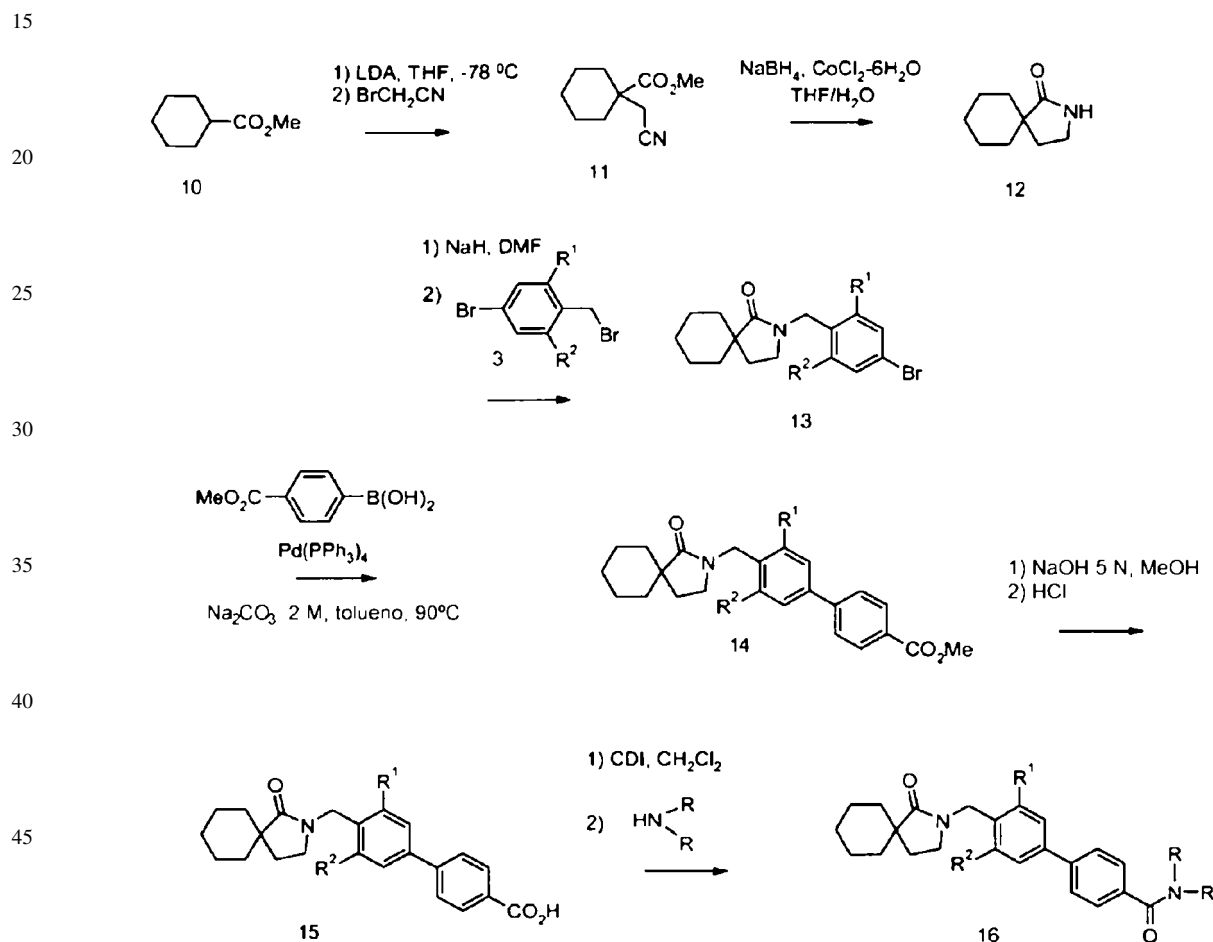


ES 2 344 616 T3

En el Esquema B, se protege un fenol opcionalmente sustituido (4) (por ejemplo, con TBSCI) para formar el compuesto 5, y después el compuesto 5 se convierte en el aldehído (6). El compuesto 6 se hace reaccionar con un compuesto que contiene un grupo protector (Pg) y un grupo saliente (Lg) para dar el compuesto de éter 7. Pg puede ser -CH₃ o -CH₂-fenilo y Lg puede ser mesilato o halo. Preferentemente, el compuesto Lg-Pg es ICH₃ o Br-CH₂-fenilo. El aldehído se reduce para formar el alcohol (8) y después se convierte en el compuesto 9. Preferentemente, el compuesto 8 se halogena con PBr₃ para dar el compuesto de 2-bromo-metilo.

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

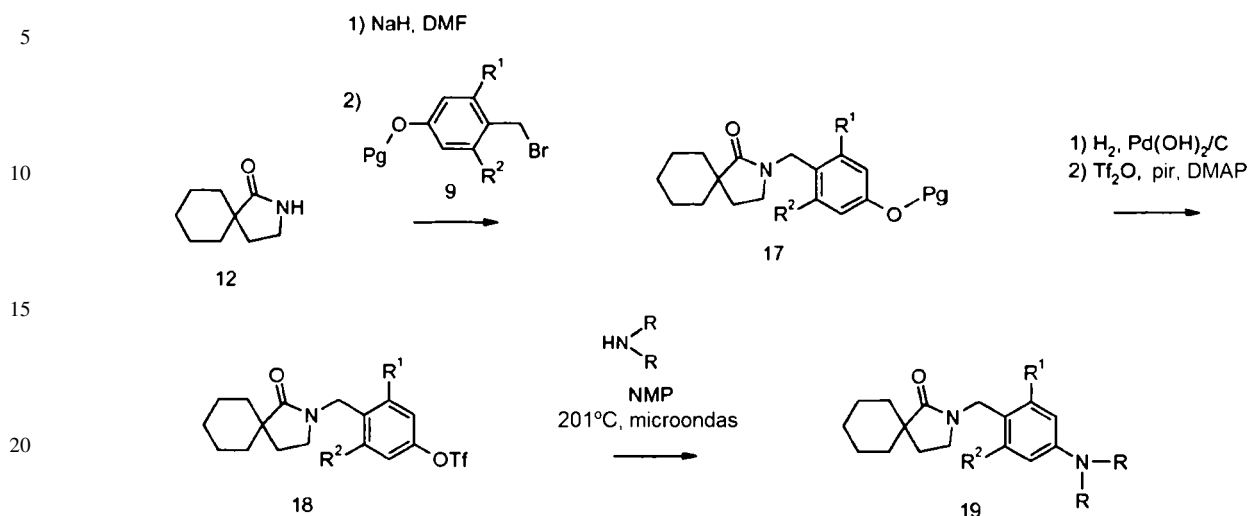
Esquema C



En el Esquema C, un éster de carboxilato de ciclohexano (10) se hace reaccionar con una base tal como LDA y se alquila en un disolvente no prótico (preferentemente THF) con bromoacetnitrilo para formar el compuesto (11). El nitrilo (11) se reduce y se cicla para proporcionar (12) como se describe en la bibliografía (véase Reddy, P.A.; Hsiang, B.C.H.; Latifi, T.N.; Hill, M.W.; Woodward K.E.; Rothman, S.M.; Ferrendelli, J.A.; Covey, D.F. J. Med. Chem. 1996, 39, 1898-1906). El compuesto (12) se trata con una base (preferentemente NaH) y se alquila con (3) para formar (13). Se realiza una reacción de acoplamiento sobre (13) usando un reactivo de ácido fenilborónico y un catalizador, tal como *tetra*quitrifenilfosfina paladio, para preparar el éster (14). La hidrólisis de (14) produce el ácido (15) que se acopla con una amina usando condiciones de acoplamiento de amida convencionales tales como 1,1'-carbonildiimidazol para proporcionar (16).

ES 2 344 616 T3

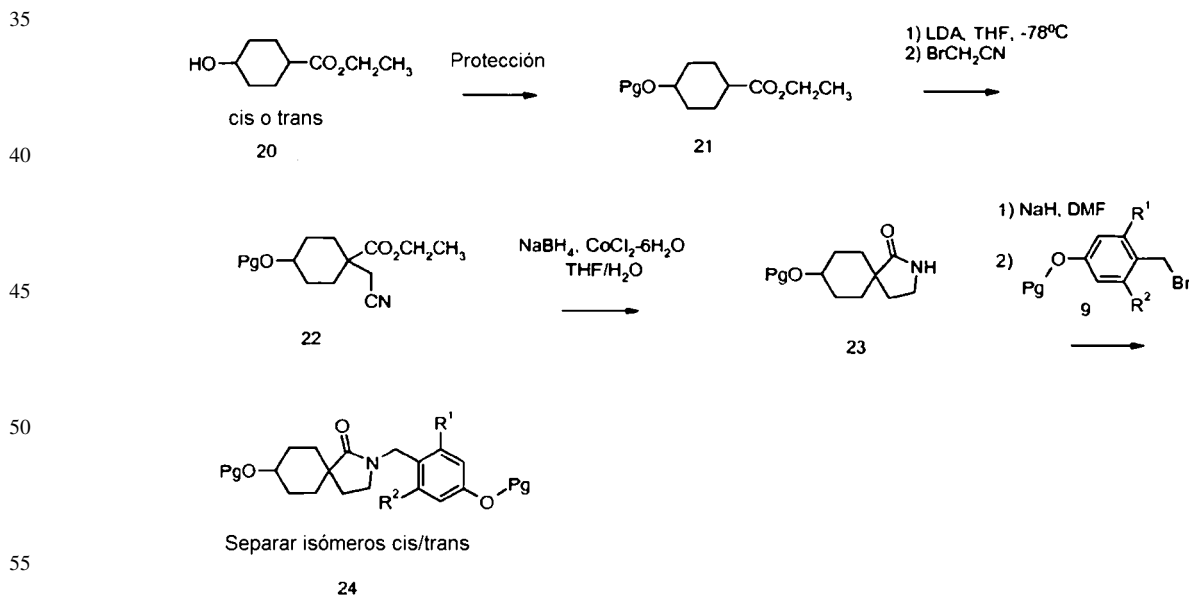
Esquema D



25 En el Esquema D, se trata (12) con una base (preferentemente NaH) y se alquila con (9) para formar (17). El compuesto (17) se desprotege por un método adecuado, tal como usando hidrógeno con un catalizador, y el fenol resultante se hace reaccionar con anhídrido trifílico (anhídrido trifluorometanosulfónico) y una base, por ejemplo piridina para preparar (18). El triflato 18 se hace reaccionar con una amina tal como morfolina en NMP (1-etil-2-pirrolidiona) para proporcionar (19) como se describe en la bibliografía (véase Xu G.; Wang, Y.G. Org. Lett. 2004, 6, 985-987).

30

Esquema E

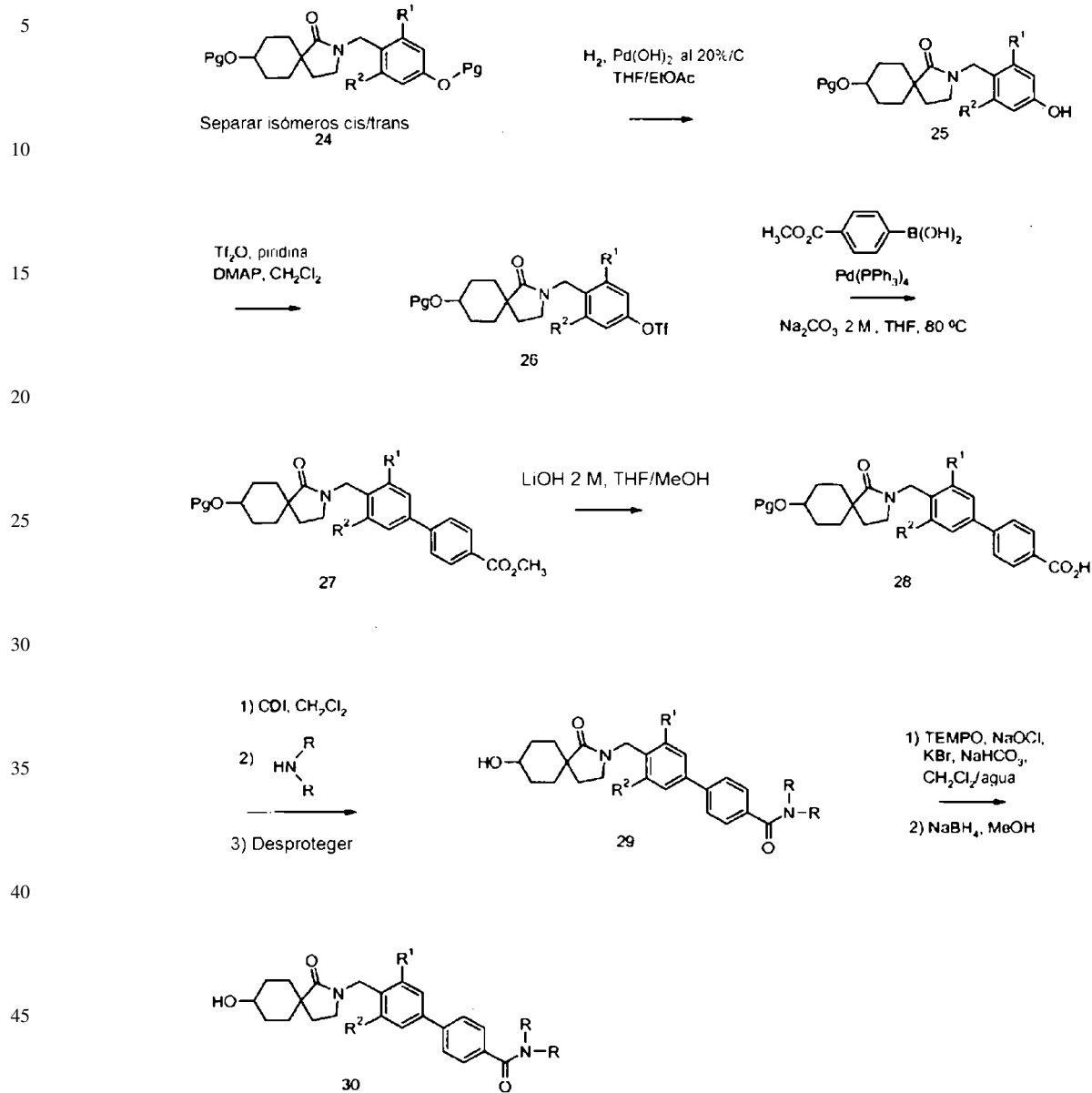


60 En el Esquema E, una mezcla cis/trans de éster de carboxilato de 4-hidroxiciclohexano (20) se protege con un grupo protector adecuado, tal como TBDPS (terc-butildifenilsililo), para preparar (21) (véase: Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, John Wiley y Sons Inc., 1999). El éster (21) se hace reaccionar con una base tal como LDA y después se alquila en un disolvente no prótico (preferentemente THF) con bromoacetonitrilo para formar el compuesto (22). El nitrilo (22) se reduce y se cicla para proporcionar (23) como se describe en la bibliografía (véase Reddy, P.A.; Hsiang, B.C.H.; Latifi, T.N.; Hill, M.W.; Woodward K.E.; Rothman, S.M.; Ferrendelli, J.A.; Covey, D.F. J. Med. Chem. 1996, 39, 1898-1906). El compuesto (23) se trata con una base (preferentemente NaH) y se alquila con (9) para formar (24) en forma de una mezcla de isómeros cis/trans que se separan por técnicas de purificación normales.

65

ES 2 344 616 T3

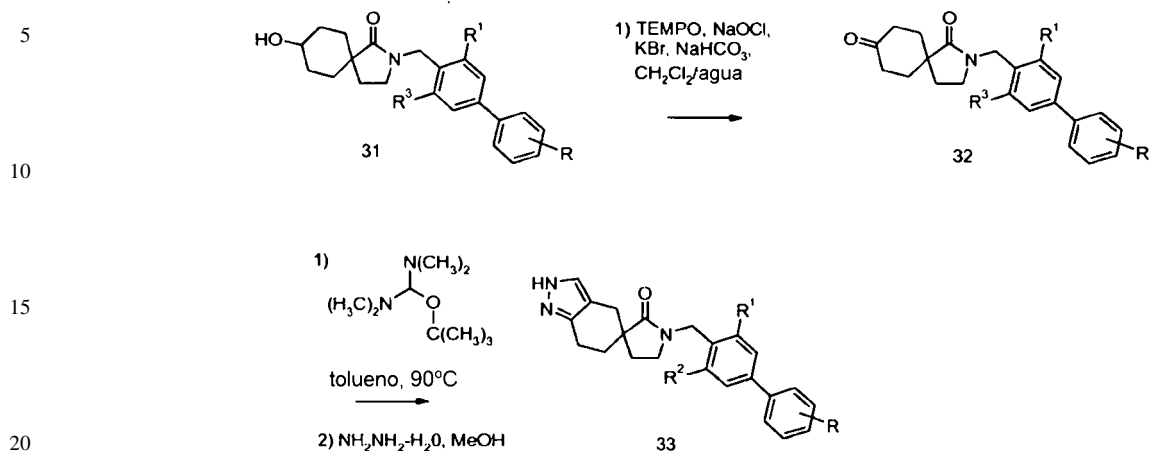
Esquema F



En el Esquema F, el compuesto (24) se desprotege por un procedimiento adecuado, tal como usando hidrógeno con un catalizador, para proporcionar el fenol (25) que se hace reaccionar con anhídrido triflico (anhídrido trifluorometanosulfónico) y una base, por ejemplo, piridina, para preparar (26). Se realiza una reacción de acoplamiento sobre (26) usando un reactivo de ácido fenilborónico y un catalizador, tal como *tetraquistrifenilfosfina* paladio para preparar el éster (27). La hidrólisis de (27) proporciona el ácido protegido (28) que se acopla con una amina usando condiciones de acoplamiento de amida convencionales tales como 1,1'-carbonildiimidazol para proporcionar el alcohol (29) después de la desprotección. El alcohol trans (o cis) puro (29) puede oxidarse y reducirse en condiciones convencionales para producir una mezcla de alcoholes cis/trans (30) que se separan usando técnicas de purificación convencionales.

ES 2 344 616 T3

Esquema G



25 En el Esquema G, el compuesto (31) se oxida usando condiciones convencionales tales como TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) y NaOCl para preparar la cetona (32). El pirazol racémico (33) se prepara haciendo reaccionar la cetona (32) por etapas con terc-butoxibis(dimetilamino)metano y después con hidrazina hidrato. Los enantiómeros puros se separan mediante purificación por HPLC quiral.

30 Preparación 1

3,5-dicloro-4-metilnilina

35 Disolver 1,3-dicloro-2-metil-5-nitrobenzono (0,50 g, 2,43 mmol) en DMF y tratar en una sola porción con cloruro de estaño (II) dihidrato (2,74 g, 12,1 mmol). Agitar la reacción durante 1 hora, diluir con acetato de etilo y filtrar a través de celite. Lavar el filtrado cuatro veces con agua y dos veces con salmuera, secar sobre MgSO₄, filtrar y concentrar, dando un aceite oscuro. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 5% al 10% en hexanos para dar 342 mg (80%) del producto del título en forma de escamas de color blanco.

40

Preparación 2

5-bromo-1,3-dicloro-2-metilbenceno

45

Suspender la 3,5-dicloro-4-metilnilina en HBr al 48% (5 ml) y agua (5 ml) y calentar con una pistola de calor hasta que la mezcla esté cerca del punto de ebullición. Enfriar la suspensión a temperatura ambiente y después enfriar a 0°C con un baño de hielo/salmuera. Añadir gota a gota una solución de nitrito sódico (109 mg, 1,58 mmol) en agua (2 ml). Después de que se complete la adición, agitar la reacción durante 15 min más en el baño de refrigeración. 50 Añadir una solución de CuBr (1,08 g, 7,53 mmol) en HBr al 48% (2 ml) y calentar la reacción en agitación rápida a 50°C durante 1 hora. Enfriar la reacción a temperatura ambiente, diluir la reacción con acetato de etilo y desechar la fase acuosa. Lavar la fase orgánica con agua y salmuera, secar con MgSO₄, filtrar a través de celite y concentrar, dando un residuo de color naranja. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos, proporcionando 164 mg (45%) del producto en forma de un sólido de color amarillo.

55

Preparación 3

5-bromo-2-(bromometil)-1,3-diclorobenceno

60

Calentar una solución de 5-bromo-1,3-dicloro-2-metilbenceno (97 mg, 0,40 mmol), N-bromosuccinimida (76 mg, 0,425 mmol) y peróxido de benzoílo (16 mg, 0,06 mmol) en CCl₄ (5 ml) a la temperatura de reflujo durante 3 horas en una atmósfera de N₂. Enfriar la reacción a temperatura ambiente y concentrar, dando un residuo de color naranja. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos, proporcionando 112 mg (87%) del 65 producto en forma de cristales de color blanco.

ES 2 344 616 T3

Preparación 4

Terc-butil-(3,5-dicloro-fenoxi)-dimetil-silano

5 Disolver 3,5 diclorofenol (1 kg, 6,13 mol) en 3 l de dimetilformamida y enfriar a 0°C. Añadir imidazol (918,74 g, 6,75 mol), seguido de cloruro de terc-butildimetilsililo (1017,13 g, 6,75 mol). Calentar la mezcla a temperatura ambiente y agitar durante 15 min. Verter en agua (6 l) y extraer con éter (4 l). Lavar la fase orgánica 2 veces con agua, con una solución acuosa al 10% de cloruro de litio y después con salmuera antes de secar sobre sulfato sódico. Filtrar y concentrar al vacío, dando 135 g de un aceite.

10

Preparación 5

2,6-dicloro-4-hidroxi-benzaldehído

15 Disolver terc-butil-(3,5-dicloro-fenoxi)-dimetil-silano (425 g, 1,5 mol) en 4 l de tetrahidrofurano seco y enfriar a -68°C. Añadir lentamente 1,1 equivalentes de sec-butil litio (103,1 g, 1,61 mol) a -68°C (~1,75 h). Después de que se complete la adición, agitar la reacción a -70°C durante 30 min. Añadir dimetilformamida (168,5 g, 2,3 mol) y agitar la reacción a -70°C durante 1 h. Añadir ácido clorhídrico 1 M en agua (3,5 l) y dejar calentar la reacción a temperatura ambiente. Verter la mezcla de reacción en éter (5 l), lavar con agua y después con salmuera. Secar sobre sulfato sódico y concentrar al vacío, dando un sólido de color naranja. Triturar con diclorometano frío y filtrar para recuperar 250 g (80%) de un sólido de color amarillo pálido.

20

Preparación 6

2,6-dicloro-4-benciloxi-benzaldehído

Tratar 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). Agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Retirar los sólidos por filtración y verterlos en 12 l de agua. Retirar el sólido por filtración, lavar varias veces con agua, secar al aire y disolver en acetato de etilo. Secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar al vacío, dando 1,5 l. Dejar reposar durante una noche y después filtra. Lavar el sólido con la cantidad mínima de hexano y secar al vacío. Concentrar el filtrado al vacío y triturar con hexano, produciendo un segundo cultivo de producto que cuando se combina con el primer cultivo suma 245 g de cristales de color blanco. Repetir para obtener un tercer cultivo de 80 g en forma de un polvo de color castaño claro (rendimiento global del 88%): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,28 (s, 2H), 5,25 (s, 2H).

35

Preparación 7

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

40 Tratar una mezcla a 0°C de 2,6-dicloro-4-benciloxi-benzaldehído (245 g, 0,871 mol) en etanol (3 l) con borohidruro sódico (32,97 g, 0,897 mol). Calentar la reacción a temperatura ambiente y agitar durante 2 horas. Añadir la mezcla de reacción a cloruro de amonio saturado (8 l). Extraer la mezcla con CH₂Cl₂ y secar la fase orgánica con Na₂SO₄. Retirar el disolvente al vacío, proporcionando 247 g (100%) del producto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

45

Preparación 8

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

50 Tratar una solución a 0°C de (2,6-dicloro-4-benciloxi-fenil)-metanol (247 g, 0,872 mol) en THF (2,5 l) con tribromuro de fósforo (94,45 g, 0,35 mol) y agitar durante 30 minutos a 0°C en una atmósfera de N₂. Verter la reacción en NaHCO₃ saturado y extraer dos veces con acetato de etilo. Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y retirar el disolvente al vacío, proporcionando 269 g (89%) del producto del título. EN EM (m/z): 346 (M+1).

55

Preparación 9

Éster metílico del ácido 1-cianometil-ciclohexanocarboxílico

60 Tratar una solución a -78°C de carboxilato de metilciclohexano (15,0 g, 0,105 mol) en THF (150 ml) con una solución 2 M de diisopropilamida de litio en heptano/THF/etilbenceno (63,3 ml, 0,126 mol) y agitar a -78°C durante 20 minutos en una atmósfera de N₂. Tratar la reacción con bromoacetnitrilo (25,31 g, 0,211 mol) y agitar a -78°C durante 15 minutos. Calentar la reacción a temperatura ambiente y agitar durante 4 horas. Acidificar la reacción con HCl 1 N y después diluir la reacción con acetato de etilo y lavar con agua. Secar la fase orgánica (Na₂SO₄) y retirar el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto. Purificar con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 30% en hexanos sobre gel de sílice, proporcionando 7,78 g (41%) del producto del título. F_r = 0,32 (3/1 de hexanos/acetato de etilo).

65

ES 2 344 616 T3

Preparación 10

2-Aza-espiro[4.5]decan-1-ona

5 Una mezcla a 0°C de éster metílico del ácido 1-cianometil-ciclohexanocarboxílico (4,28 g, 23,6 mmol) y cloruro de cobalto (II) hexahidrato (2,81 g, 11,8 mmol) en THF (80 ml) y agua (40 ml) se trata en porciones con borohidruro sódico (4,47 g, 0,118 mol), se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 48 horas en una atmósfera de N₂. La reacción se trata con hidróxido de amonio al 28% (3,1 ml) y se filtra a través de hyflo. El disolvente se retira del filtrado al vacío y el residuo se diluye con la cantidad mínima de agua y salmuera y se extrae tres veces con 3:1 de cloroformo:isopropanol. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y el disolvente se retira al vacío, proporcionando el producto en bruto que se purifica con un gradiente de metanol del 0 al 10% en CH₂Cl₂ sobre gel de sílice, proporcionando 1,95 g (54%) del producto del título. F_r = 0,46 (9/1 de CH₂Cl₂/metanol). EM (m/z): 154 (M+).

15 Preparación 11

Sal del ácido bis-trifluoroacético de 1-(2-fluoro-etil)-piperazina

20 Calentar una mezcla de 1-boc-piperazina (4,08 g, 21,9 mmol), 1-bromo-2-fluoroetano (16,68 g, 0,131 mol) y N,N-diisopropiletilamina (17,0 g, 0,131 mol) en acetonitrilo (40 ml) a 50°C durante 16 horas y después calentar a reflujo durante 7 horas más. Enfriar la reacción a temperatura ambiente y retirar el disolvente al vacío. Tratar el residuo con NaOH 1 N (25 ml) y extraer dos veces con acetato de etilo. Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y purificar el producto en bruto sobre sílice con un gradiente de metanol del 0 al 10% en CH₂Cl₂, proporcionando 5,01 g (99%) de éster terciario del ácido 4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carboxílico (F_r = 0,36 (9/1 de CH₂Cl₂/Metanol, tinción con I₂).

25 Tratar una solución de éster terciario del ácido 4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carboxílico (2,0 g, 8,62 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) con TFA (10 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Retirar el disolvente al vacío, proporcionando un aceite y después añadir éter dietílico. Precipita un sólido para dar una suspensión que se filtra en un cono de N₂. Secar en el filtro, proporcionando 2,73 g (88%) de la sal del producto del título. EM (m/z): 133 (M+).

Preparación 12

2-(4-Benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

35 Tratar una solución de 2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (0,50 g, 3,26 mmol) en DMF (8 ml) con hidruro sódico al 60% (0,20 g, 5,0 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos en una atmósfera de N₂. Enfriar la reacción a 0°C, tratar con 2-bromometil-1,3-dicloro-5-benciloxi-benceno (1,24 g, 3,58 mmol), agitar durante 15 minutos a 0°C, calentar a temperatura ambiente y agitar durante 2 horas en una atmósfera de N₂. Acidificar la reacción con HCl 1 N, diluir la reacción con éter dietílico y después lavar con agua. Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y retirar el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto. Purificar con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100% en hexanos sobre gel de sílice, proporcionando 1,23 g (90%) del producto del título. F_r = 0,23 (3/1 de acetato de etilo/hexanos). EM (m/z): 418 (M+).

45 Preparación 13

2-(2,6-Dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

50 Purgar con N₂ y H₂ una mezcla de 2-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (1,18 g, 2,82 mmol) e hidróxido de paladio (II) al 20% sobre carbono (0,50 g) en acetato de etilo (100 ml) y agitar en un globo de H₂ durante 4 horas a temperatura ambiente. Añadir sulfato sódico a la mezcla y filtrar a través de hyflo. Retirar el disolvente al vacío y purificar el producto en bruto sobre sílice isocráticamente con 9:1 de cloroformo:metil t-butil éter sobre gel de sílice, proporcionando 0,72 g (78%) del producto del título. F_r = 0,18 (9:1 de cloroformo:metil t-butil éter).

Preparación 14

3,5-Dicloro-4-(1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-2-ilmetil)-fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico

60 Tratar una solución a 0°C de 2-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (0,229 g, 0,38 mmol), piridina (0,35 g, 4,42 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,027 g, 0,22 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) con anhídrido trifluorometanosulfónico (0,87 g, 3,08 mmol) y agitar durante 1 hora a 0°C en una atmósfera de N₂. Diluir la reacción con CH₂Cl₂ y lavar con HCl 1 N y agua. Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y retirar el disolvente al vacío, proporcionando 0,83 g (82%) del producto del título. F_r = 0,54 (1/1 de hexanos/acetato de etilo). EM (m/z): 460 (M+).

ES 2 344 616 T3

Preparación 15

Éster etílico del ácido 4-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-ciclohexanocarboxílico

5 Tratar una solución de *cis/trans*-4-hidroxyciclohexanocarboxilato de etilo (21,3 g, 0,124 mol) e imidazol (10,10 g, 0,148 mol) en DMF (150 ml) con cloruro de *t*-butil-difenilsililo (37,39 g, 0,136 mol) y agitar durante 72 horas a temperatura ambiente. Diluir la reacción con éter dietílico y lavar con HCl 1 N y agua. Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y retirar el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto. Purificar con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20% en hexanos sobre gel de sílice, proporcionando 40,4 g (80%) del producto del título. F_r = 0,49 y 0,29
10 (5/1 de hexanos/acetato de etilo).

Preparación 16

Éster etílico del ácido 4-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-1-cianometil-ciclohexanocarboxílico

Tratar una solución a -78°C de éster etílico del ácido 4-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-ciclohexanocarboxílico (21,22 g, 51,7 mmol) en THF (200 ml) con una solución 2 M de diisopropilamida de litio en heptano/THF/etilbenceno (31 ml, 62,0 mmol) y agitar a -78°C durante 15 minutos en una atmósfera de N₂. Calentar la reacción a -20°C y después enfriar de nuevo a -78°C. Tratar la reacción con bromoacetnitrilo (9,30 g, 77,5 mmol) y agitar a -78°C durante 1 hora. Calentar la reacción a temperatura ambiente y agitar durante 1 hora. Acidificar la reacción con HCl 1 N, diluir con acetato de etilo y lavar con agua. Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y retirar el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto que se purifica con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20% en hexanos sobre gel de sílice, proporcionando 10,96 g (47%) del producto del título. F_r = 0,25 y 0,21 (5/1 de hexanos/acetato de etilo). EM (m/z): 450 (M+).
20
25

Preparación 17

8-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

Tratar en porciones una mezcla a 0°C de éster etílico del ácido 4-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-1-cianometil-ciclohexanocarboxílico (7,19 g, 15,9 mmol), cloruro de cobalto (II) hexahidrato (1,90 g, 7,98 mmol) en THF (130 ml) y agua (65 ml) con borohidruro sódico (3,02 g, 7,98 mmol). Calentar a temperatura ambiente y agitar durante 16 horas en una atmósfera de N₂. Calentar la reacción a 50°C durante 8 horas, enfriar a temperatura ambiente y agitar 16 horas en una atmósfera de N₂. Tratar la reacción con hidróxido de amonio al 28% (2 ml) y filtrar a través de hyflo. Retirar el disolvente del filtrado al vacío, diluir el residuo con la cantidad mínima de agua y salmuera y extraer tres veces con 3:1 de cloroformo:isopropanol. Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y retirar el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto. Purificar con un gradiente de metanol del 0 al 10% en CH₂Cl₂ sobre gel de sílice, proporcionando 1,20 g (18%) del producto del título. F_r = 0,48 y 0,61 (9/1 de CH₂Cl₂/metanol). EM (m/z): 408 (M+).
35
40

Preparación 18

cis/trans-2-(4-Benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-8-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

Tratar una solución de 8-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (2,37 g, 5,81 mmol) en DMF (25 ml) con hidruro sódico al 60% (0,35 g, 8,72 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos en una atmósfera de N₂. Enfriar la reacción a 0°C, tratar con 5-benciloxi-2-bromometil-1,3-dicloro-benceno (2,21 g, 6,39 mmol), agitar durante 15 minutos a 0°C, calentar a temperatura ambiente y agitar durante 4 horas en una atmósfera de N₂. Acidificar la reacción con HCl 1 N. Diluir la reacción con éter dietílico y lavar con agua. Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y retirar el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto. Purificar con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20% en hexanos sobre gel de sílice, proporcionando 2,96 g del isómero 1 (*cis*) F_r = 0,46 (3/1 de acetato de etilo/hexanos) y 0,236 g del isómero 2 (*trans*) F_r = 0,37 (3/1 de acetato de etilo/hexanos). EM (m/z): 672 (M+).
50
55

Preparación 19

trans-8-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-2-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

Purgar con N₂ y H₂ una mezcla del isómero 2 (*trans*) 2-(4-benciloxi-2,6-diclorobencil)-8-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (0,236 g, 0,35 mmol) e hidróxido de paladio (II) al 20% sobre carbono (50 mg) en THF (25 ml) y acetato de etilo (5 ml) y agitar en un globo de H₂ durante 16 horas a temperatura ambiente. Añadir sulfato sódico a la mezcla y filtrar a través de hyflo. Retirar el disolvente al vacío del filtrado, proporcionando 0,229 g (100%) del producto del título. F_r = 0,22 (1/1 de acetato de etilo/hexanos).
60
65

ES 2 344 616 T3

Preparación 20

trans-4-[8-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-2-ilmetil]-3,5-dicloro-fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico

5 Tratar una solución a 0°C de 8-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-2-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (0,229 g, 0,38 mmol), piridina (0,061 g, 0,77 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,005 g, 0,041 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) con anhídrido trifluorometanosulfónico (0,167 g, 0,59 mmol) y agitar durante 1 hora a 0°C en una atmósfera de N₂. Diluir la reacción con CH₂Cl₂ y lavar con HCl 1 N y agua. Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y retirar el disolvente al vacío, proporcionando 0,230 g (82%) del producto del título. F_r = 0,29 (3/1 de hexanos/acetato de etilo).

Preparación 21

15 *Éster metílico del ácido trans-4'-[8-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-2-ilmetil]-3',5'-dicloro-bifenil-4-carboxílico*

20 Purgar con N₂ una mezcla de 4-[8-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-2-ilmetil]-3,5-dicloro-fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico (0,23 g, 0,31 mmol) y ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (0,068 g, 0,38 mmol) en THF (5 ml) y carbonato sódico 2 M (0,5 ml). Tratar la reacción con Pd(PPh₃)₄ (0,018 g, 0,015 mmol) y calentar a 80°C durante 90 minutos en una atmósfera de N₂. Enfriar la reacción, diluir con acetato de etilo y lavar con HCl 1 N y agua. Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y retirar el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto. Purificar con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100% en hexanos sobre gel de sílice, proporcionando 0,22 g (100%) del producto del título. F_r = 0,20 (3/1 de hexanos/acetato de etilo). EM (m/z): 700 (M+).

Preparación 22

30 *Ácido trans-4'-[8-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-2-ilmetil]-3',5'-dicloro-bifenil-4-carboxílico*

35 Tratar una mezcla de la Preparación 21 (0,22 g, 0,31 mmol) en THF (5 ml) y metanol (0,5 ml) con hidróxido de litio 2 M (0,8 ml) y agitar durante 16 horas a temperatura ambiente. Diluir la reacción con acetato de etilo y lavar con HCl 1 N y agua. Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y retirar el disolvente al vacío, proporcionando 0,185 g (86%) del producto del título. F_r = 0,11 (1/1 de hexanos/acetato de etilo). EM (m/z): 700 (M+).

Preparación 23

40 *trans-8-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-2-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona*

45 Tratar una solución de Preparación 22 (0,183 g, 0,27 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) con 1,1'-carbonildiimidazol (0,069 g, 0,43 mmol) y agitar durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. Después, tratar la reacción con 4-(trifluorometil)piperidina HCl (0,101 g, 0,53 mmol) y diisopropiletilamina (0,14 g, 1,09 mmol) y agitar durante 16 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. Diluir la reacción con acetato de etilo y lavar con HCl 1 N y agua. Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y retirar el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto. Purificar con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100% en hexanos sobre gel de sílice, proporcionando 0,19 g (87%) del producto del título. F_r = 0,26 (1/1 de hexanos/acetato de etilo). EM (m/z): 821(M+).

Preparación 24

55 *2-[3,5-Dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-aza-espiro[4.5]decano-1,8-diona*

60 Combinar una solución de *cis*-[3,5-dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-8-hidroxi-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (0,582 g, 1,06 mmol) y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) (0,013 g, 0,083 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) con una solución de bromuro potásico (0,010 g, 0,083 mmol) en agua (5 ml) y enfriar a 0°C. Añadir una solución de NaOCl al 5,25% (3 ml) y NaHCO₃ (0,133 g, 1,58 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C y agitar durante 30 minutos. Diluir la reacción con acetato de etilo y lavar con agua. Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y retirar el disolvente al vacío, proporcionando 0,5479 g (94%) del producto del título. F_r = 0,43 (acetato de etilo al 100%). EM (m/z): 549 (M+).

65

ES 2 344 616 T3

Preparación 25

cis-8-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-2-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

5 Purgar con N₂ una mezcla de 4-[8-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-1-oxo-2-aza-espiro[4.5]decan-2-ilmetil]-3,5-dicloro-
fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico (1,19 g, 1,63 mmol) y ácido 4-fluorofenilborónico (0,27 g, 1,93 mmol)
en THF (24 ml) y carbonato sódico 2 M (2,4 ml). Tratar la reacción con Pd(PPh₃)₄ (0,094 g, 0,081 mmol) y calentar a
80°C durante 90 minutos en una atmósfera de N₂. Enfriar la reacción, diluir con acetato de etilo y lavar con HCl 1 N y
10 agua. Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y retirar el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto. Purificar
con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100% en hexanos sobre gel de sílice, proporcionando 0,81 g (76%) del
producto del título. F_r = 0,47 (3/1 de hexanos/acetato de etilo). EM (m/z): 700 (M+).

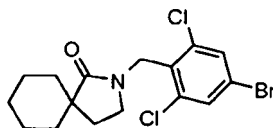
Preparación 26

15 *2-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-aza-espiro[4.5]decano-1,8-diona*

Una solución de *cis* 2-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-8-hidroxi-2-aza-es-
piro[4.5]decan-1-ona (0,232 g, 0,39 mmol) y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) (0,005 g, 0,032 mmol) en
20 CH₂Cl₂ (12 ml) se combina con una solución de bromuro potásico (0,004 g, 0,033 mmol) en agua (2 ml) y se enfría
a 0°C. Se prepara una solución de NaOCl al 5,25% (1,13 ml) y NaHCO₃ (0,050 g, 0,59 mmol), se añade a la mezcla
de reacción a 0°C y la mezcla resultante se agita durante 30 minutos. La reacción se diluye con acetato de etilo y se
lava con agua. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y el disolvente se retira al vacío, proporcionando el producto en
bruto que se purifica con sílice usando un gradiente del 50 al 100% de acetato de etilo en hexanos sobre gel de sílice,
25 proporcionando 0,191 g (83%) del producto del título. F_r = 0,32 (acetato de etilo al 100%). EM (m/z): 549 (M+).

Ejemplo 1

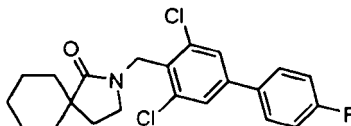
2-(4-Bromo-2,6-dicloro-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



30 Tratar una solución de 2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (0,138 g, 0,901 mmol) en DMF (5 ml) con hidruro sódico
al 60% (0,054 g, 1,35 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos en una atmósfera de N₂. Enfriar
la reacción a 0°C, tratar con 5-bromo-2-(bromometil)-1,3-diclorobenceno (0,316 g, 0,991 mmol) y agitar durante 15
40 minutos a 0°C. Calentar a temperatura ambiente y agitar durante 2 horas en una atmósfera de N₂. Acidificar la reacción
con HCl 1 N. Diluir con éter dietílico y lavar con agua. Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y retirar el disolvente al
vacío, proporcionando el producto en bruto. Purificar con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100% en hexanos
sobre gel de sílice, proporcionando 0,258 g (73%) del producto del título. F_r = 0,24 (3/1 de acetato de etilo/hexanos).
45 EM (m/z): 392 (M+).

Ejemplo 2

50 *2-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona*



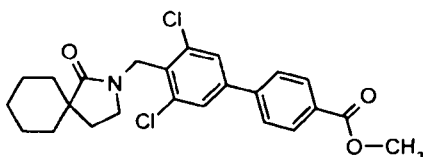
55 Purgar con N₂ una mezcla de 2-(4-bromo-2,6-dicloro-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (0,091 g, 0,23 mmol) y
ácido 4-fluorofenilborónico (0,097 g, 0,69 mmol) en tolueno (6 ml) y carbonato sódico 2 M (0,8 ml). Tratar la reacción
60 con Pd(PPh₃)₄ (0,013 g, 0,011 mmol) y calentar a 90°C durante 2 horas en una atmósfera de N₂. Enfriar la reacción,
diluir con acetato de etilo y después lavar con HCl 1 N y agua. Secar la fase orgánica con Na₂SO₄ y retirar el disolvente
al vacío, proporcionando el producto en bruto. Purificar con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100% en hexanos
65 sobre gel de sílice, proporcionando 0,096 g (100%) del producto del título. F_r = 0,25 (3/1 de hexanos/acetato de etilo).
EM (m/z): 406 (M+).

ES 2 344 616 T3

Ejemplo 3

Éster metílico del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-2-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico

5



10

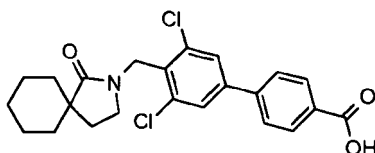
15 Purgar con N_2 una mezcla de 2-(4-bromo-2,6-dicloro-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (0,14 g, 0,36 mmol) y ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (0,19 g, 1,05 mmol) en tolueno (10 ml) y carbonato sódico 2 M (1,25 ml). Tratar la reacción con $Pd(PPh_3)_4$ (0,041 g, 0,035 mmol) y calentar a $90^\circ C$ durante 4 horas en una atmósfera de N_2 . Enfriar la reacción, diluir con acetato de etilo y después lavar con HCl 1 N y agua. Secar la fase orgánica con Na_2SO_4 y retirar el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto. Purificar con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100% en hexanos sobre gel de sílice, proporcionando 0,102 g (64%) del producto del título. $F_r = 0,51$ (1/1 de hexanos/acetato de etilo). EM (m/z): 446 (M+).

20

Ejemplo 4

25 Ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-2-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico

30



35

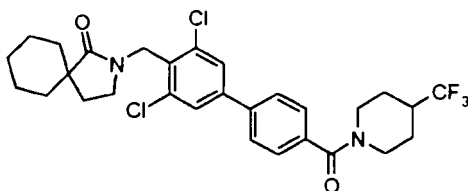
Tratar una solución de Ejemplo 3 (0,087 g, 0,19 mmol) en metanol (10 ml) con NaOH 5 N (0,60 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Retirar el disolvente al vacío para dar un residuo que se acidifica con HCl 1 N. Diluir la mezcla con acetato de etilo y lavar con agua. Secar la fase orgánica con Na_2SO_4 y retirar el disolvente al vacío, proporcionando 0,086 g (100%) del producto del título. EM (m/z): 432 (M+).

40

Ejemplo 5

45 2-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

50



55

60 Tratar una solución de Ejemplo 4 (0,079 g, 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) con 1,1'-carbonildiimidazol (0,047 g, 0,29 mmol) y agitar durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 . Después, tratar la reacción con 4-(trifluorometil)piperidina HCl (0,087 g, 0,46 mmol) y diisopropiletilamina (0,12 g, 0,92 mmol) y agitar durante 16 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 . Diluir la reacción con acetato de etilo y lavar con HCl 1 N y agua. Secar la fase orgánica con Na_2SO_4 y retirar el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto. Purificar sobre sílice con un gradiente de metanol del 0 al 10% en CH_2Cl_2 sobre gel de sílice y después isocráticamente con un gradiente 50/50 de acetato de etilo/hexanos sobre gel de sílice, proporcionando 0,067 g (64%) del producto del título. $F_r = 0,68$ (9/1 de CH_2Cl_2 /metanol). EM (m/z): 567 (M+).

65

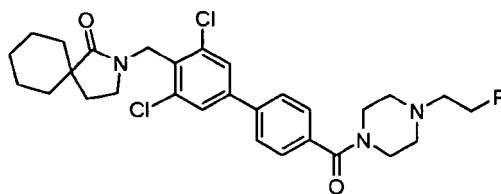
ES 2 344 616 T3

Ejemplo 6

2-[3,5-Dicloro-4'-(4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

5

10



15

Preparar el Ejemplo 6 esencialmente por el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 usando el Ejemplo 4 y sal del ácido bis-trifluoroacético de 1-(2-fluoro-etil)-piperazina. La purificación sobre gel de sílice produce 0,153 g del producto del título. $F_r = 0,42$ (9:1 de CH_2Cl_2 :metanol). EM (m/z): 546 (M+).

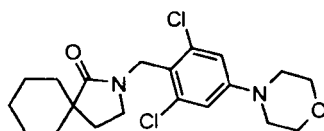
20

Ejemplo 7

2-(2,6-Dicloro-4-morfolin-4-il-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

25

30



35

Calentar una solución de 3,5-dicloro-4-(1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-2-ilmetil)-fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico (0,15 g, 0,32 mmol) y morfolina (0,099 g, 1,13 mmol) en 1-metil-2-pirrolidina (2,5 ml) a 201°C durante 1,5 horas en un reactor de microondas. Enfriar la reacción a temperatura ambiente, tratar con LiOH 2 M (1 ml) y agitar durante 16 horas a temperatura ambiente. Diluir la reacción con acetato de etilo y lavar con agua. Secar la fase orgánica con Na_2SO_4 y retirar el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto. Purificar sobre sílice isocráticamente usando metil t-butil éter al 5% en cloroformo, proporcionando 0,064 g (50%) del producto del título. $F_r = 0,22$ (9:1 de cloroformo:metil t-butil éter). EM (m/z): 397 (M+).

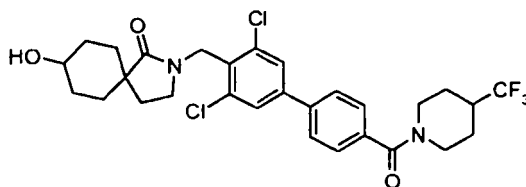
40

Ejemplo 8

trans-2-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-8-hidroxi-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

45

50



55

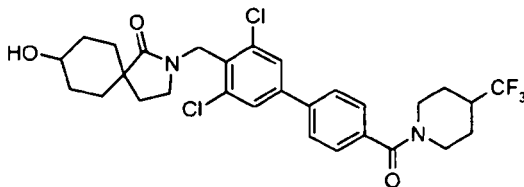
Tratar una mezcla de 8-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-2-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (0,19 g, 0,23 mmol) en THF (6 ml) y agua (3 ml) con ácido trifluoroacético (2 ml), calentar a reflujo y agitar durante 2 horas en una atmósfera de N_2 . Enfriar la reacción, diluir con acetato de etilo y lavar con agua y NaHCO_3 saturado. Secar la fase orgánica con Na_2SO_4 y retirar el disolvente al vacío, proporcionando el producto en bruto. Purificar con un gradiente de acetato de etilo del 50 al 100% en hexanos sobre gel de sílice, proporcionando 0,89 g (57%) del producto del título. $F_r = 0,09$ (acetato de etilo al 100%). EM (m/z): 583 (M+).

65

ES 2 344 616 T3

Ejemplo 9

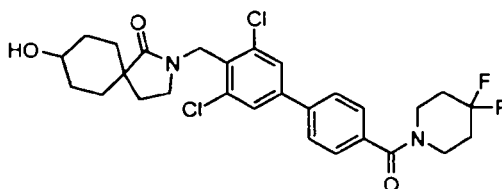
cis-2-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-8-hidroxi-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



Preparar el Ejemplo 9 esencialmente por el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 usando el isómero 1 (*cis*)-2-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-8-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona que produce 0,185 g del producto del título. $F_r = 0,15$ (acetato de etilo al 100%). EM (m/z): 583 (M+).

Ejemplo 10

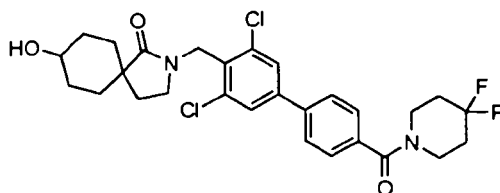
cis-[3,5-Dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-8-hidroxi-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



Preparar el Ejemplo 10 esencialmente por el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 usando el isómero 1 (*cis*)-2-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-8-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona y 4,4-difluoropiperidina HCl. La purificación sobre gel de sílice proporciona 0,64 g del producto del título. $F_r = 0,14$ (acetato de etilo al 100%). EM (m/z): 551 (M+).

Ejemplo 11

trans-[3,5-Dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-8-hidroxi-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



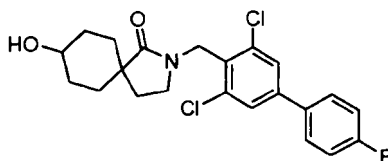
Tratar una solución a 0°C de 2-[3,5-dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-aza-espiro[4.5]decano-1,8-diona (0,386 g, 0,70 mmol) en metanol (10 ml) con borohidruro sódico (0,040 g, 1,06 mmol) y agitar durante 30 minutos a 0°C. Acidificar la reacción con HCl 1 N, diluir con acetato de etilo y lavar con agua. Secar la fase orgánica con Na_2SO_4 y retirar el disolvente al vacío, proporcionando una mezcla de isómeros *cis:trans*. Purificar sobre sílice usando un gradiente de acetato de etilo del 50 al 100% en hexanos sobre gel de sílice, proporcionando 0,073 g (19%) del producto del título. $F_r = 0,13$ (acetato de etilo al 100%). EM (m/z): 551 (M+).

ES 2 344 616 T3

Ejemplo 12

cis-2-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-8-hidroxi-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

5

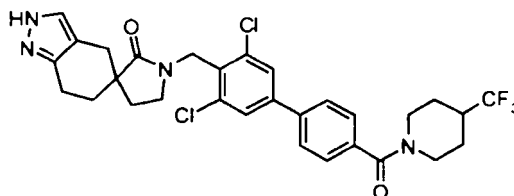


10

15 Preparar el Ejemplo 12 esencialmente por el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 usando 8-(terc-butil-difenil-silanilo)-2-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona que produce 0,44 g del producto del título. $F_r = 0,22$ (acetato de etilo al 100%). EM (m/z): 422 (M+).

Ejemplo 13

20



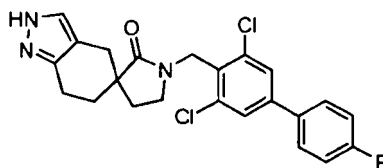
25

30 Tratar una solución de 2-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-aza-espiro[4.5]decano-1,8-diona (0,160 g, 0,27 mmol) en tolueno (4 ml) con terc-butoxibis(dimetilamino)metano (0,062 g, 0,36 mmol), calentar a 90°C y agitar durante 2,5 horas en una atmósfera de N_2 . Enfriar la reacción, retirar el disolvente al vacío, proporcionando un aceite, y disolver el aceite en metanol (3 ml). Añadir hidrazina hidratado (0,015 g, 0,31 mmol) y agitar la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de N_2 . Retirar el disolvente al vacío, proporcionando un aceite y después disolver en acetato de etilo. Extraer la fase orgánica con agua, secar con Na_2SO_4 y retirar el disolvente, proporcionando el producto en bruto. Purificar con gel de sílice usando un gradiente de metanol del 0 al 10% en CH_2Cl_2 , proporcionando 0,109 g (66%) del producto del título. $F_r = 0,40$ (9/1 de CH_2Cl_2 /metanol). EM (m/z): 605 (M+).

40

Ejemplo 14

45

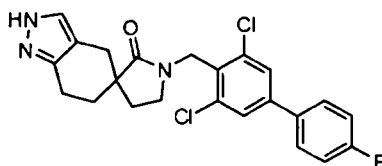


50

55 Preparar el Ejemplo 14 esencialmente por el procedimiento descrito en el Ejemplo 13 usando *cis*-2-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-8-hidroxi-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona que produce 0,319 g del producto del título. $F_r = 0,39$ (9/1 de CH_2Cl_2 /metanol). EM (m/z): 444 (M+).

Ejemplos 15 y 16

60



65

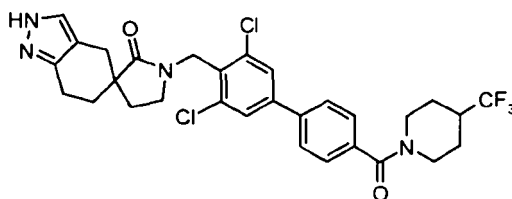
ES 2 344 616 T3

Separar el Ejemplo 14 en los enantiómeros por HPLC quiral (columna Chiralcel OD de 8 x 35 cm, isocrático 50:50 de etanol 3 A:heptano con dimetiletilamina al 0,2%, 400 ml/min, UV 260 nm), proporcionando 120 mg del enantiómero 1 (97,0% de ee) y 96 mg del enantiómero 2 (95,6% de ee). HPLC analítica: columna Chiralcel OD-H de 4,6 x 150 mm, isocrático 50:50 de etanol 3 A:heptano con dimetiletilamina al 0,2%, 0,6 ml/min, UV 250 nm, el isómero 1 eluye en 5,5 minutos, el isómero 2 eluye en 6,6 minutos. EN EM (m/z): 444 (M+).

Ejemplo 15 = Isómero 1.

Ejemplo 16 = Isómero 2.

Ejemplos 17 y 18



Separar el Ejemplo 13 en los enantiómeros por HPLC quiral (columna Chiralpak AD de 5 x 33 cm, isocrático 60:40 de etanol 3 A:heptano con dimetiletilamina al 0,2%, 150 ml/min, UV 270 nm), proporcionando 32 mg del enantiómero 1 (>99% de ee) y 28 mg del enantiómero 2 (98,2% de ee). HPLC analítica: columna Chiralpak AD-H de 4,6 x 150 mm, isocrático 60:40 de etanol 3 A:heptano con dimetiletilamina al 0,2%, 0,6 ml/min, UV 270 nm, el isómero 1 eluye en 11,6 minutos, el isómero 2 eluye en 14,7 minutos. EN EM (m/z): 605 (M+).

Ejemplo 17 = Isómero 1.

Ejemplo 18 = Isómero 2.

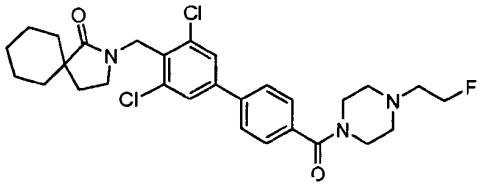
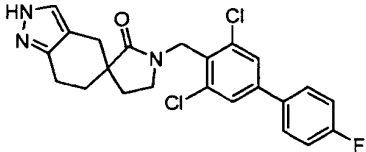
En la siguiente sección se describen ensayos enzimáticos y funcionales que son útiles para evaluar los compuestos de la invención.

Ensayo enzimático de la 11 β -HSD de tipo 1

La actividad de la 11 β -HSD de tipo 1 humana se midió ensayando la producción de NADPH por ensayo de fluorescencia. Se disolvieron compuestos sólidos en DMSO a una concentración de 10 mM. Después veinte microlitros de cada uno se transfirieron a una columna de una placa Nunc de polipropileno de 96 pocillos donde se diluyeron 50 veces más seguido de doble titulación, diez veces a través de la placa con DMSO adicional usando un sistema automatizado Tecan Genesis 200. Después las placas se transfirieron a un sistema Tecan Freedom 200 con un cabezal de 96 pocillos Tecan Temo y un lector de placa Ultra 384. Los reactivos se proporcionaron en placas Nunc de polipropileno de 96 pocillos y se dispensaron individualmente en placas de ensayo de elevada eficacia de dispositivos moleculares de 96 pocillos negros (40 μ l/capacidad de pocillo) de la siguiente manera: 9 μ l/pocillo de sustrato (NADP 2,22 mM, Cortisol 55, 5 μ M, Tris 10 mM, Prionex al 0,25%, Triton X100 al 0,1%), 3 μ l/pocillo de agua a pocillos del compuesto o 3 μ l a pocillos de control y convencionales, 6 μ l/pocillo de la enzima 11 β -HSD de tipo 1 humana recombinante, 2 μ l/pocillo de diluciones del compuesto. Para el cálculo final del porcentaje de inhibición, se añaden series de pocillos que representan el mínimo y máximo del ensayo: una serie que contiene sustrato con carbenoxolona 667 μ M (fondo) y otra serie que contiene sustrato y enzima sin compuesto (señal máxima). La concentración final de DMSO es del 0,5% para todos los compuestos, controles y patrones. Las placas después se colocan en un agitador mediante el brazo robótico Tecan durante 15 segundos antes de cubrirse y apilarse durante un periodo de incubación de 3 horas a temperatura ambiente. Al finalizar esta incubación, el brazo robótico Tecan elimina cada placa individualmente de la apiladora y las coloca en posición para la adición de 5 μ l/pocillo de una solución de carbenoxolona 250 μ M para detener la reacción enzimática. Después las placas se agitan una vez más durante 15 segundos y se colocan a continuación en un lector de microplaca Ultra 384 (355EX/460EM) para la detección de la fluorescencia de NADPD.

ES 2 344 616 T3

A continuación se muestran los datos para los compuestos del ejemplo en el ensayo de la 11 β -HSD1:

Ejemplo	Estructura	CI ₅₀ (nM) de la 11 β -HSD1 humana
6		888
14		552

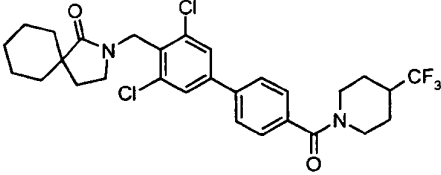
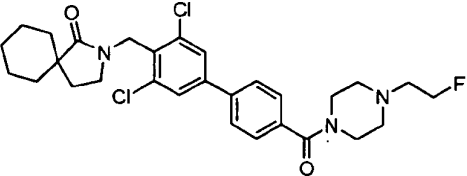
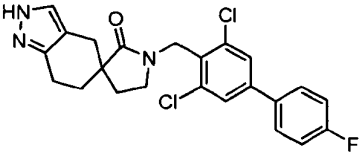
Los compuestos de la invención también pueden ensayarse para determinar la selectividad frente a la 11 β -HSD2 en un ensayo similar al descrito para la 11 β -HSD1, pero usando la enzima 11 β -HSD2. El ensayo usando la enzima 11 β -HSD2 puede realizarse por los procedimientos descritos en este documento y complementarse por los procedimientos conocidos en la técnica.

Ensayo de células del músculo liso aórtico humano

Se cultivan células primarias del músculo liso aórtico humano en medio de crecimiento FBS al 5% hasta un número de pases de 6, después se sedimentan por centrifugación y se resuspenden a una densidad de 9×10^4 células/ml en medio de ensayo FBS al 0,5% que contiene 12 ng/ml de hTNF α para inducir la expresión de 11 β -HSD1. Las células se siembran en placas de ensayo de cultivo de tejido de 96 pocillos a 100 μ l/pocillo (9×10^3 células/pocillo) y se incuban durante 48 horas a 37°C, CO₂ al 5%. Después de la inducción, las células se incuban durante 4 horas a 37°C, CO₂ al 5% en medio de ensayo conteniendo los compuestos del ensayo después se tratan con 10 μ l/pocillo de cortisona 10 μ M solubilizada en medio de ensayo y se incuban durante 16 horas a 37°C, CO₂ al 5%. Se transfiere medio de cada pocillo a una placa para el análisis posterior de cortisol usando un inmunoensayo competitivo de resonancia de fluorescencia con resolución temporal. En solución, un conjugado de alofocianina-cortisol (APC) y un analito sin cortisol compiten por la unión a un complejo de anticuerpo de ratón anti-cortisol/anti-IgG de ratón marcado con Europio (Eu). Mayores niveles de cortisol libre dan como resultado la disminución de la transferencia de energía desde la IgG marcada con Europio hasta el complejo de APC-cortisol dando como resultado una menor fluorescencia de APC. Las intensidades de fluorescencia para Europio y APC se midieron usando un LJI Analyst AD. La excitación del europio y de la APC se mide usando filtros de excitación de 360 nm y de emisión a 615 nm y 650 nm. Los parámetros de resolución temporal para el Europio fueron un tiempo de integración de 1000 μ s con un retraso de 200 μ s. Los parámetros de la APC se establecen a un tiempo de integración de 150 μ s con un retraso de 50 μ s. Las intensidades de fluorescencia medidas para la APC se modificaron dividiendo por la fluorescencia del Eu (APC/Eu). Esta relación después se usó 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 después se usaron para determinar la actividad del compuesto representando la concentración frente al porcentaje de inhibición, ajustando con una curva de 4 parámetros y describiendo el valor CI₅₀.

Todos los ejemplos descritos en este documento demuestran la actividad en el ensayo de las células del músculo liso aórtico humano con un valor CI₅₀ inferior a 500 nM. Los ejemplos preferidos demuestran actividad en el ensayo de células del músculo liso aórtico humano con un valor CI₅₀ inferior a 300 nM. A continuación se muestran los datos para los compuestos del ejemplo en el ensayo de células del músculo liso aórtico humano:

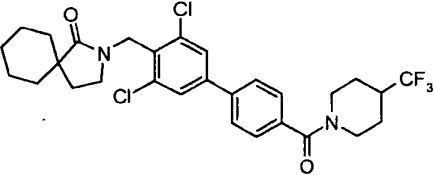
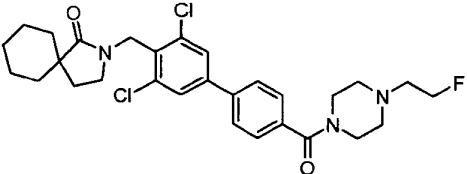
ES 2 344 616 T3

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
5		47
6		20,5
14		21,5

25 *Ensayo agudo in vivo de conversión de cortisona*

En general, los compuestos se suministran por vía oral a ratones, los ratones se exponen a una inyección cutánea de cortisona en un momento establecido después de la inyección del compuesto, y algún tiempo después se extrae la sangre de cada animal. El suero separado se aísla posteriormente y se analiza para determinar los niveles de cortisona y cortisol por LC-MS/MS, seguido del cálculo de la media de cortisol y el porcentaje de inhibición de cada grupo de dosificación. Específicamente, se obtuvieron ratones macho C57BL/6 de Harlan Spargue Dawley con un peso promedio de 25 gramos. Los pesos exactos se toman a su llegada y los ratones se escogen al azar en grupos de pesos similares. Los compuestos se preparan en HEC al 1% p-p, polisorbato 80 al 0,25 p-p, anti espuma Dow Coming al 0,05% p-p N° 1510-US a diversas dosis basándose en el peso promedio asumido de 25 gramos. Los compuestos se dosifican por vía oral, 200 µl por animal, seguido de una dosis subcutánea, 200 µl por animal, de 30 mg/kg de cortisona de 1 a 24 horas después de la dosis del compuesto. 10 minutos después de la exposición con cortisona, se realizó la eutanasia de cada animal durante 1 minuto en una cámara con CO₂, seguido de la extracción de sangre mediante punción cardiaca en tubos separadores de suero. Una vez coagulado por completo, los tubos se centrifugaron a 2500 x g, 4°C durante 15 minutos, el suero se transfirió a pocillos de placas de 96 pocillos (Coming Inc, Costar N° 4410, tubos agrupados, 1,2 ml, polipropileno) y las placas se congelan a -20°C hasta el análisis por LC-MS/MS. Para el análisis, las muestras de suero se descongelan y las proteínas se precipitan por la adición de acetonitrilo que contiene un patrón interno de d4-cortisol. Las muestras se someten a agitación vorticial, se mezclan y se centrifugan. El sobrenadante se elimina y se seca con una corriente de nitrógeno caliente. Los extractos se reconstituyen en metanol/agua (1:1) y se inyectan sobre el sistema LC-MS/MS. Los niveles de cortisona y cortisol se ensayan por modo de control de reacción selectiva después de ionización ACPI positiva en un espectrofotómetro de masas de triple cuadrupolo.

A continuación se muestran los datos para los compuestos del ejemplo en el ensayo agudo *in vivo* de conversión de cortisona:

Ejemplo	Estructura	% de inhibición después de 16 horas (dosis de 10 (mg/kg))
5		69,3
6		41,2

ES 2 344 616 T3

Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para su preparación se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, y col., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, Enero 1977. Los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente como composiciones farmacéuticas administradas por una diversidad de vías. Más preferentemente, dichas composiciones son para administración oral. En la técnica se conocen dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos para su preparación. Véase, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, y col., eds., 19th ed., Publishing Co., 1995).

La dosificación particular de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo necesaria para constituir una cantidad eficaz de acuerdo con la presente invención dependerá de las circunstancias particulares de las afecciones a tratar. El médico tratante es quien mejor decide consideraciones tales como dosificación, vía de administración y frecuencia de dosificación. Generalmente, los intervalos de dosificación aceptados y eficaces para la administración oral o parenteral serán de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg por día que se traduce en aproximadamente de 6 mg a 600 mg y más típicamente entre 30 mg y 200 mg para pacientes humanos. Dichas dosificaciones se administrarán a un paciente que necesite el tratamiento de una a tres veces al día o tan a menudo como se necesite para tratar eficazmente una enfermedad seleccionada de las descritas en este documento.

Un experto en la materia de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y modo de administración adecuados dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, del trastorno o afección a tratar, del estado del trastorno o afección y de otras circunstancias relevantes (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)). Los compuestos reivindicados en este documento pueden administrarse mediante una diversidad de vías. Al efectuar el tratamiento de un paciente que padece o que está en peligro de desarrollar los trastornos descritos en este documento, puede administrarse un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquier forma o modo que haga que el compuesto sea bio-disponible en una cantidad eficaz, incluyendo la vía oral y parenteral. Por ejemplo, los compuestos activos pueden administrarse por vía rectal, por vía oral, por inhalación o por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, rectal, ocular, tópica, sublingual, bucal u otras vías. Para el tratamiento de los trastornos descritos en este documento, se prefiere la administración oral. En aquellos casos en los que la administración oral no es posible o no se prefiere, la composición puede estar disponible en una forma adecuada para la administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular.

35

40

45

50

55

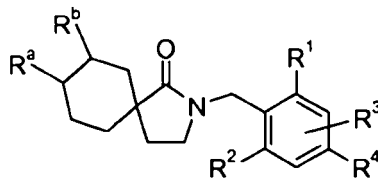
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado estructuralmente por la fórmula:

5



10

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

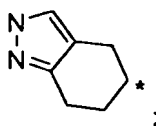
20

R^a es -H o -OH;

R^b es -H; o

R^a y R^b se combinan con el anillo ciclohexilo al que están unidos para formar

25



30

en el que el asterisco representa el átomo de carbono compartido con el anillo lactama;

35

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

40

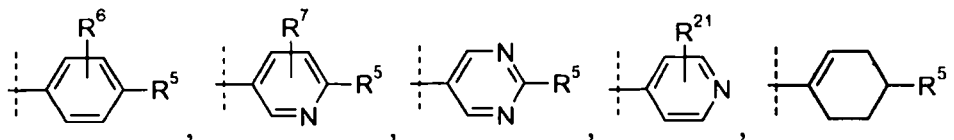
R² es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R³ es -H o -halógeno;

45

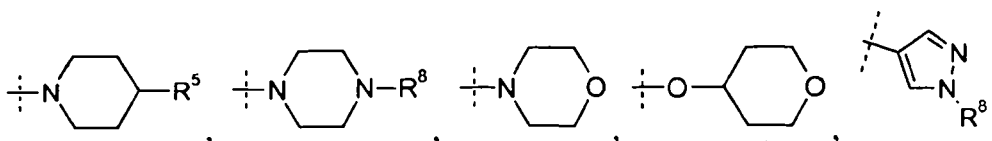
R⁴ es -OH, -halógeno, -CN, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -SCF₃, -C(O)Oalquilo (C₁-C₄), -O-CH₂-C(O)NH₂, -cicloalquilo (C₃-C₈), -O-fenil-C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -CH₂-fenilo, -NHSO₂-alquilo (C₁-C₄), -NHSO₂-fenil(R²¹)(R²¹), -alquil (C₁-C₄)-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹),

50

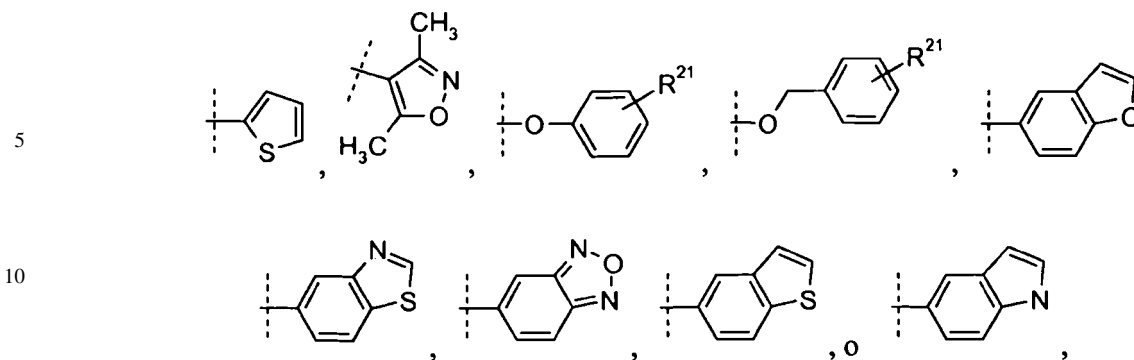


55

60

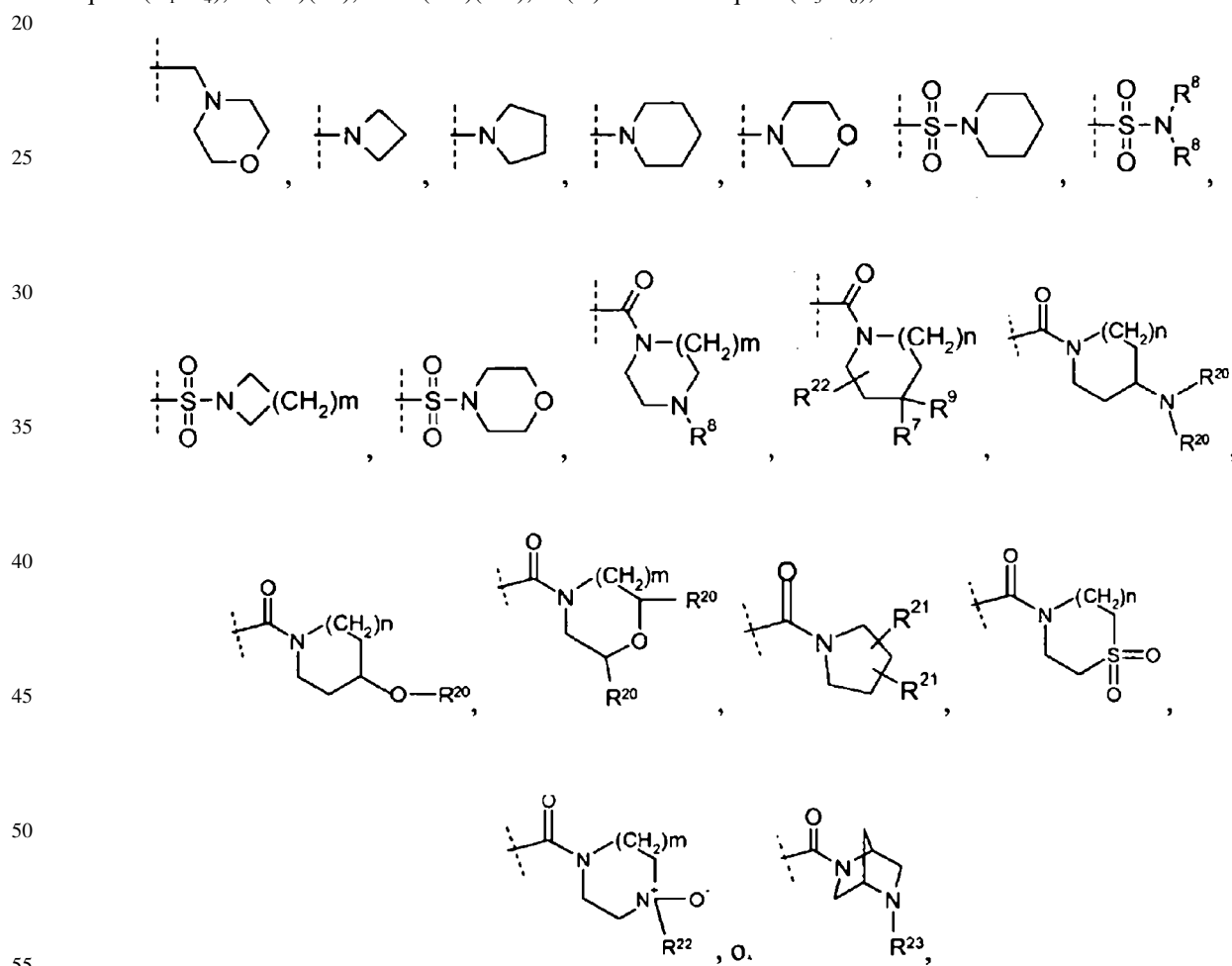


65



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

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

en los que m es 1, 2 ó 3;

en los que n es 0, 1 ó 2, y en los 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 independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C_1 - C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

ES 2 344 616 T3

R⁹ es -H o -halógeno;

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

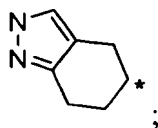
R²⁰ es independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²¹ es independientemente cada vez que está presente -H, -halógeno o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²² es independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R²³ es independientemente cada vez que está presente -H, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄).

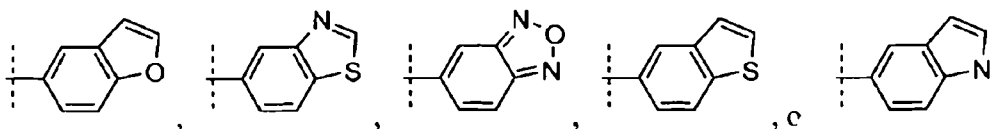
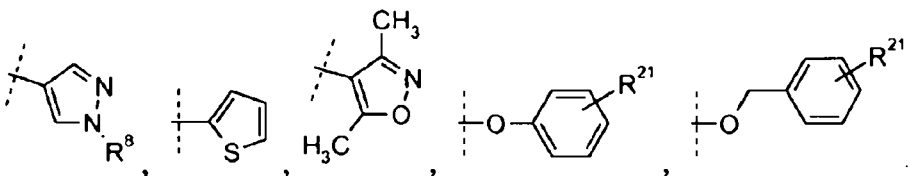
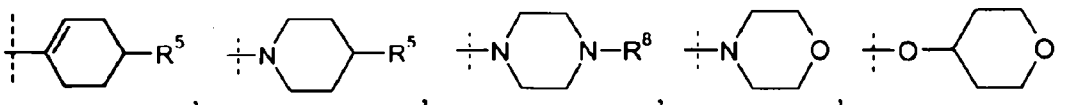
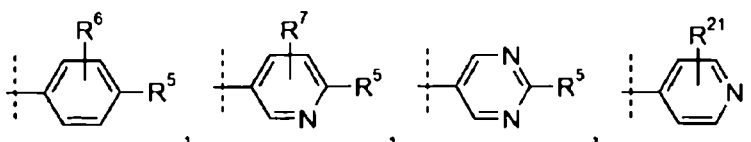
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^a es -H o -OH; R^b es -H; o R^a y R^b se combinan con el anillo ciclohexilo al que están unidos para formar



en el que el asterisco representa el átomo de carbono compartido con el anillo lactama de fórmula I;

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

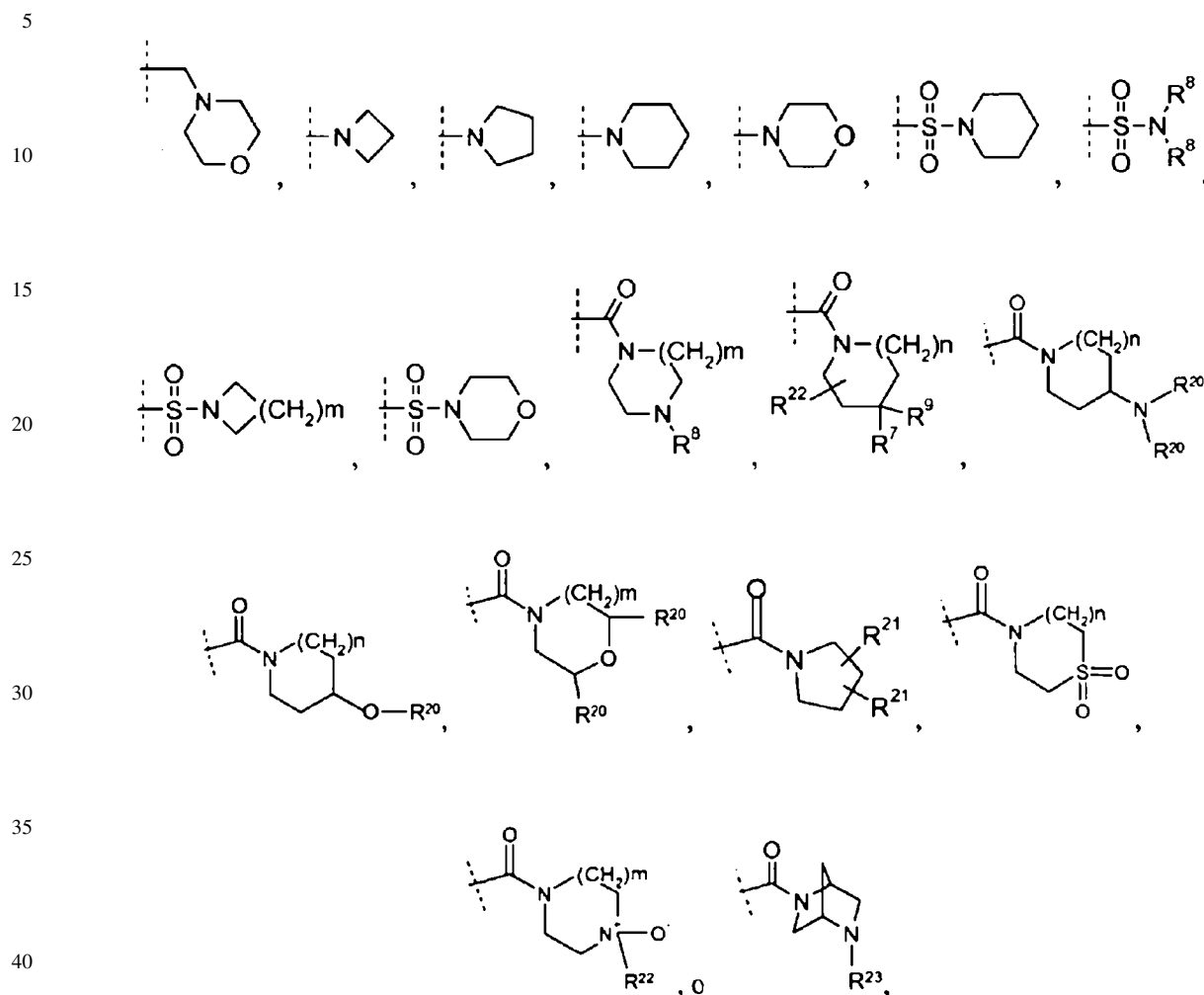
R⁴ es -OH, -halógeno, -CN, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -SCF₃, -C(O)Oalquilo (C₁-C₄), -O-CH₂-C(O)NH₂, -cicloalquilo (C₃-C₈), -O-fenil-C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -CH₂-fenilo, -NHSO₂-alquilo (C₁-C₄), -NHSO₂-fenil(R²¹)(R²¹), -alquil (C₁-C₄)-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹),



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

ES 2 344 616 T3

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

en los que m es 1, 2 ó 3;

en los que n es 0, 1 ó 2, y en los 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 independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C_1 - C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^9 es -H o -halógeno;

cada uno de R^{10} y R^{11} es independientemente -H o -alquilo (C_1 - C_4), o R^{10} y R^{11} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo;

R^{20} es independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C_1 - C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^{21} es independientemente cada vez que está presente -H, -halógeno o -alquilo (C_1 - C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

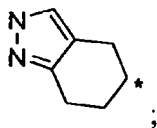
R^{22} es independientemente cada vez que está presente -H o -alquilo (C_1 - C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

ES 2 344 616 T3

R²³ es independientemente cada vez que está presente -H, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄),

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
 5 R^a es -H o -OH; R^b es -H; o R^a y R^b se combinan con el anillo ciclohexilo al que están unidos para formar

10



15

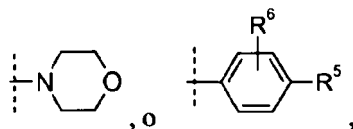
en el que el asterisco representa el átomo de carbono compartido con el anillo lactama de fórmula I;

R¹ es -cloro; R² es -cloro; R³ es -H;

20

R⁴ es -halógeno,

25

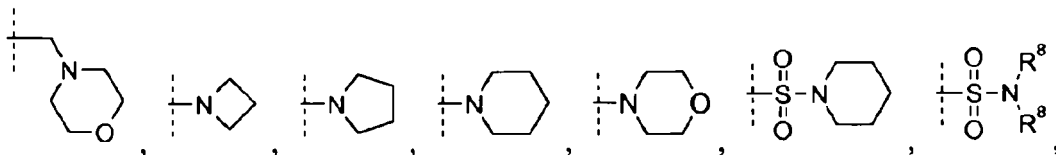


30

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

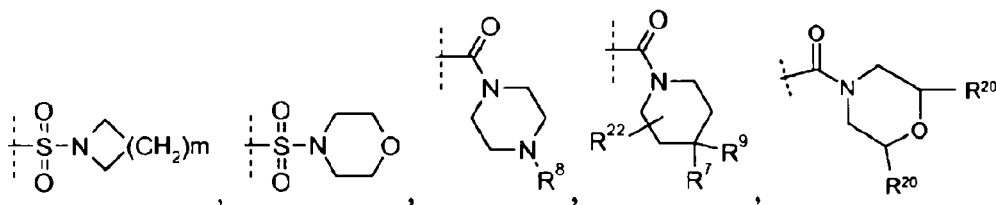
R⁵ es -H, -cloro, -flúor, -CH₃, -CF₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₂-C(O)O-CH₃, -N(CH₃)(-CH₃),

35



40

45



50

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

55

en los que m es 1, 2 ó 3;

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

60

R⁷ es -H, -cloro, -flúor, -bromo;

R⁸ es independientemente cada vez que está presente -H o -CH₃, -CH₂-CH₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂;

R⁹ es -H o -cloro, -flúor, -bromo;

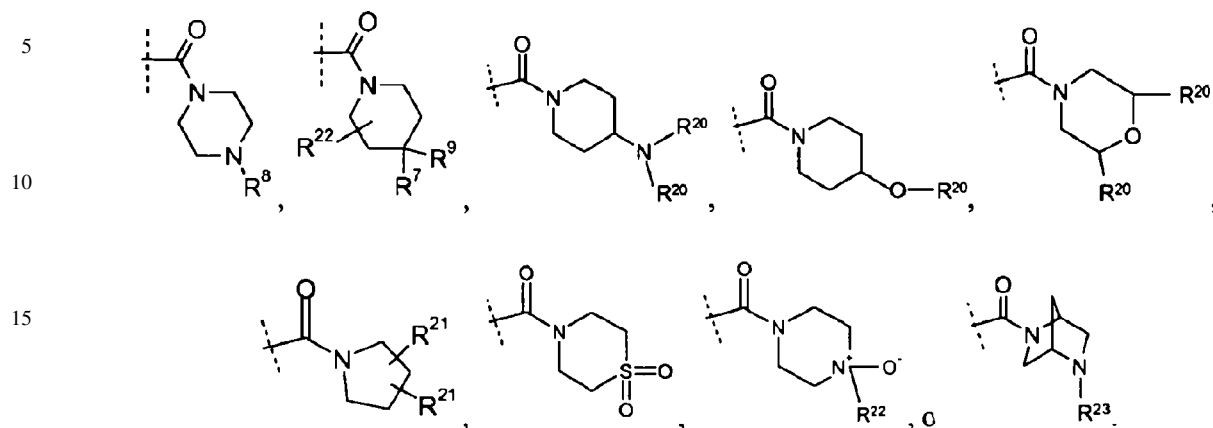
65

R²⁰ es independientemente cada vez que está presente -H, -CH₃; y

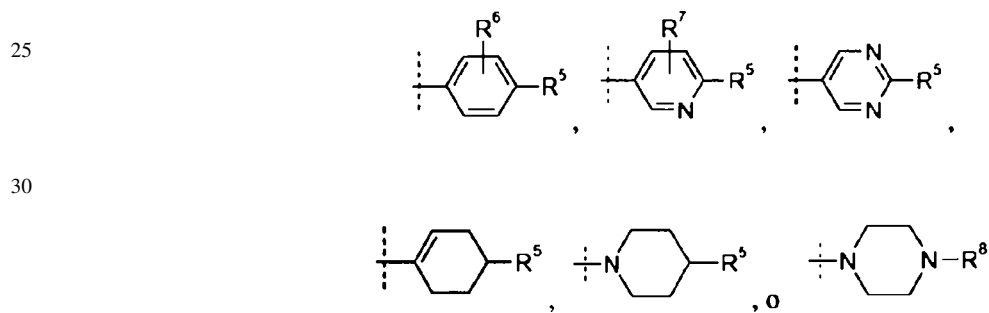
R²² es independientemente cada vez que está presente -H.

ES 2 344 616 T3

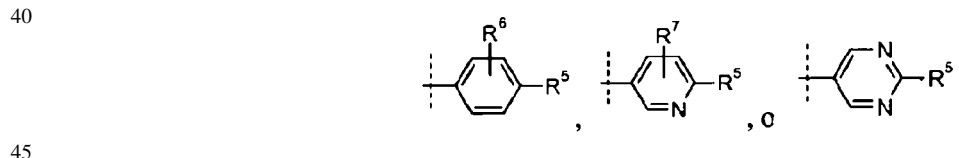
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es



5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es



6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es



7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es



8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre:

- 60 2-(4-Bromo-2,6-dicloro-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
2-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
65 Éster metílico del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-2-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
Ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-oxo-2-aza-espiro[4.5]dec-2-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;

ES 2 344 616 T3

2-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{3,5-Dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil}-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

5 2-(2,6-Dicloro-4-morfolin-4-il-bencil)-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

trans-2-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-8-hidroxi-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

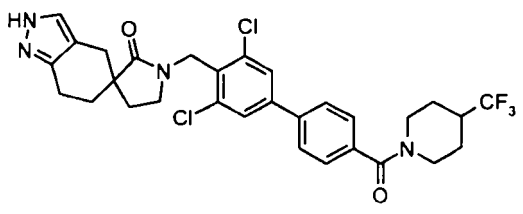
10 *cis*-2-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-8-hidroxi-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

cis-[3,5-Dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-8-hidroxi-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

15 *trans*-[3,5-Dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-8-hidroxi-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

cis-2-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-8-hidroxi-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

20

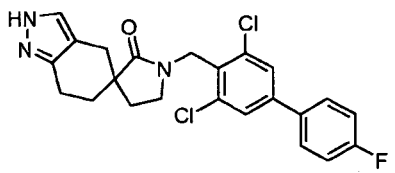


25

30

o

35



40

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 que es 2-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 que es 2-{3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoroetil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil}-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

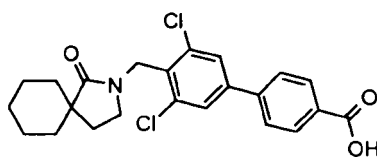
50 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

55 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

14. Un intermedio para preparar un compuesto de la reivindicación 9 en el que el intermedio es

60



65