



Organización y
Capitalización CSA Ltda

CF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENTE

INVENTARIO
PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-114172

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PIRROLIDINONAS PIPERIDINILO SUSTITUIDAS COMO
INHIBIDORES DE 11-BETA-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA 1

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN: LILLY CORPORATE CENTER, INDIANAPOLIS, INDIANA 46285
E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTA 23 Octubre de 2008

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-114172- -00000-0000

Fecha: 2008-10-24 17:18:48 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 227

PETITORIO - FORMULARIO

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000165

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense.

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: 1) Owen Brendan WALLACE; 2) Yanping XU ;

3) Jeremy Schulenburg YORK

Dirección: 1) 13297 Mink Lane, Westfield, Indiana 46074 E.U.A; 2) 6676 Pennan
Court, Noblesville, Indiana 46062 E.U.A; 3) 16095 Tenor Way Noblesville, Indiana
46060 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/067597 Fecha Abril 27, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/127901 Fecha Noviembre 8, 2007

6

Título (54) PIRROLIDINONAS PIPERIDINILO SUSTITUIDAS COMO INHIBIDO-
RES DE 11-BETA-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA 1

Clasificación Internacional (51) C07D 401/04, A61K 31/454, A61P 2/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 28, 2006

(31) Número de Solicitud

60/796,112

9

Comprobante de pago No. 08-81,792

Fecha Octubre 15 de 2008

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒Poderes, si fuere el caso. *Ver Expediente No. 07-081.851. Adjunto copia simple.*☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

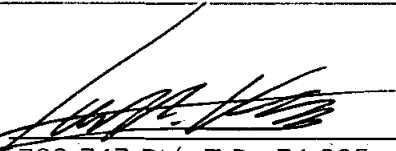
Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 81,792
FECHA : OCTUBRE 15 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-114172- -00000-0000

Fecha: 2008-10-24 17:18:48 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 227

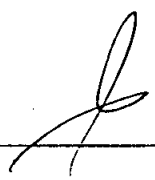
***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81240600	15/10/2008	5,650,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17
de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes
Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita Secretario de Estado

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el
condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado
de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana
6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana
8. No. A2003- 11279
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado
de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3203

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine
Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West
Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director
Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en
Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

Marlén Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

2
El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson
Sello de notario público de Indiana

--
Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

El suscrito,

domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

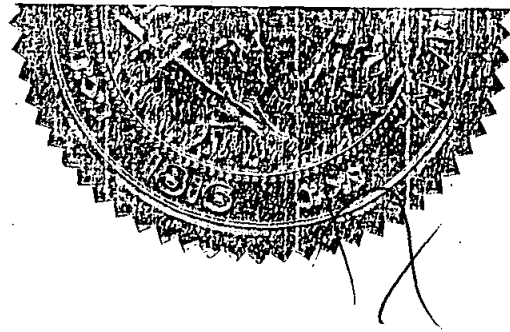
Date/Fecha: 17 July 2003

City/Country/Ciudad,País: Indianapolis, Indiana, United States of America



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



APOSTILLE

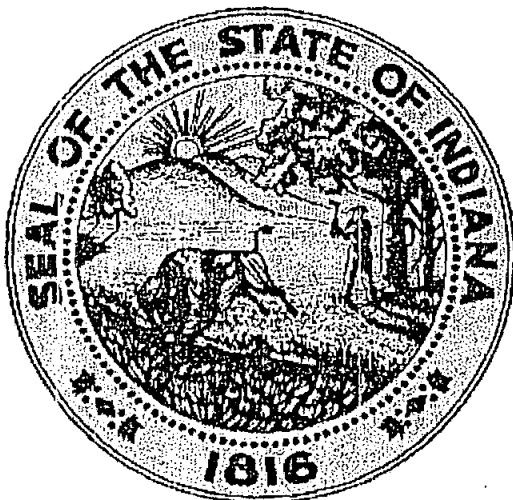
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second* day of *July*, 2003
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2003- 11279
9. Seal/Stamp:

10. Signature:




Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

2

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

/ 7 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director, International
Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of
America

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

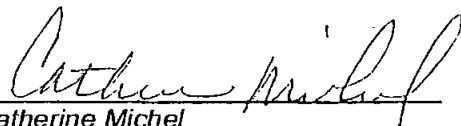
5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):




Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

Secretaria de Estado

Estado de Indiana



APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: Debra E. Smith
3. Que actuó en su calidad de Notario Público en el condado de Marion
4. Lleva el sello del Notario Público del estado de Indiana

Se certifico

5. Indianápolis, Indiana
6. El 15 de octubre de 2008
7. Por parte del secretario de Estado Indianápolis.
8. Bajo el Número **A2008-18262**
9. Lleva el Sello del Estado de Indiana.
10. Firmado por Todd Rokita,
Secretario del Estado de Indiana.

CERTIFICADO DE CONSENTIMIENTO

10

Estado de: Indiana

Condado de Marion

Yo, Debra E. Smith, un Notario Público debidamente comisionado en el Condado de Marion, Estado de Indiana, Estados Unidos de América, por la presente certifico que el documento adjunto identificado como una cesión entre los cedentes Brenda Owen WALLACE, Yanping XU, Jeremy Schulenburg YORK, y el cesionario, ELI LILLY AND COMPANY, es una copia fiel y verdadera del documento original.

Firmado a los 14 días del mes de Octubre de 2008.

(firmado: Debra E. Smith)

Notario Público

DEBRA E. SMITH

Mi comisión vence el 18 de enero de 2009

Residente del condado de Marion

(sello)

CESIÓN

EN VISTA DE QUE,

Yanping XU
6676 Pennan Court
Noblesville, Indiana 46062
USA

Owen Brendan WALLACE
4341 Chase Circle
Zionsville, Indiana 46077
USA

Jeremy Schulenburg YORK
16095 Tenor Way
Noblesville, Indiana 46060
USA

son inventores o co-inventores (con las personas listadas anteriormente) de una invención que es el sujeto de una solicitud de patente ("Solicitud") la cual es titulada INHIBIDORES DE 11-BETA-HIDROXISESTEROIDE DESHIDROGENASA 1, que contiene 72 páginas y 0 láminas de dibujos, y la cual:

☐ es presentada:

☐ fue presentada:

☐ en la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos

☐ en la Oficina de Patentes del Reino Unido

☐ en la Oficina de Patentes Europea

☐ en la Oficina de Patentes Española como una Solicitud Europea

☒ como una solicitud internacional bajo el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes ("PCT"), con la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos que actúa como Oficina Receptora

el 27 Abril de 2007 y de acuerdo al número de serie PCT/US2007/067597

y

EN VISTA DE QUE ELI LILLY AND COMPANY, una corporación de Indiana que tiene su principal lugar de negocios en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285, desea adquirir el interés completo de todas las invenciones descritas en tal Solicitud;

AHORA, POR LO TANTO, en consideración de mi empleo, cualquier acuerdo relacionado a este, u otra consideración atractiva y valiosa, el recibo del cual es reconocido por la presente. Por la presente asigno a Eli Lilly and Company, sus sucesores y asignaciones (colectivamente "Lilly") mi derecho completo, título e interés en, a y bajo la Solicitud, que incluye todos los derechos de prioridad para otros países que surjan de ahí, todos los inventores aquí descritos, y cualquiera y todas las presentes o futuras solicitudes de patente para tales invenciones que puedan ser presentadas en cualquier país, inclusiva de, pero no limitada a, continuaciones, continuaciones en parte, divisiones, sustituciones, reexaminaciones, reemisiones, solicitudes internacionales presentadas bajo el PCT, solicitudes de patente provisional de Estados Unidos, solicitudes de patente provisional de Estados Unidos subsecuentes que reivindican algo o toda esta invención, certificados de adición, modelos de utilidad, patentes insignificantes, así como todas las otras propiedades intelectuales

relacionadas a la Solicitud, inclusiva de, pero no limitada a, certificados de proyección complementaria; y cualquiera de las extensiones de término de patente relacionadas las cuales pueden ser otorgadas para Patentes Escritas con respecto de la Solicitud; todo lo anterior para ser mantenido y beneficiar a Lilly para su propio uso y beneficio para el fin completo del término o términos para lo cual la Patente Escrita y derechos de propiedad intelectual relacionados pueden ser otorgados, total y completamente los mismos han sido mantenidos y disfrutados por mí tomando esta Cesión y no se ha realizado la venta a Lilly.

Por mí y por mis herederos, sucesores y representantes legales, Acuerdo que no se ha realizado o se realizará cesión, venta, acuerdo o gravamen o entrar en cualquier conflicto con esta Cesión.

Por mí y por mis herederos, sucesores y representantes legales, además acuerdo y acepto con Lilly que en la petición yo y ello, sin consideración adicional que es ahora se pagada, pero en los gastos de Lilly: (i) ejecutar original, provisional, sustituta, continuación, división, continuación en parte, reexaminación o reemisión de las solicitudes, especificaciones enmendadas o declaraciones legítimas o juramento para tal solicitud; (ii) comunicar a Lilly cualquier hecho conocido por mí o que hagan con relación a los inventores o la historia de la misma; (iii) ejecutar las declaraciones preliminares y testificar en cualquiera de los procesos de interferencia, procesos descubiertos de litigación y deposiciones, oposiciones, procesos de cancelación, impugnaciones de prioridad, procesos de uso público, procesos de agencia administrativa, litigación y otras acciones de corte y similares; (iv) ejecutar y suministrar cualquiera de los documentos de solicitud, actas notariales, declaraciones, cesiones u otros instrumentos; y (v) hacer todos los otros actos los cuales, en la opinión del consejo de Lilly, puedan ser necesarios o deseables para asegurar la concesión de la Patente Escrita y propiedad intelectual relacionada con Lilly o con sus personas nombradas, en los Estados Unidos y en todos los otros países en donde Lilly puede desear tener tales invenciones, o cualquiera de estas, patentadas, con especificaciones y reivindicaciones de tal forma que deberán ser aprobadas por el consejo de Lilly y conceder y confirmar con Lilly o sus personas nombradas el total y completo título legal y equitativo de toda la Patente Escrita y propiedad intelectual relacionada.

EN FE DE LO CUAL He ejecutado esta cesión en la fecha indicada abajo.

07-24-2007

Fecha

(rúbrica)

Yanping Xu

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

ESTADO DE INDIANA)
) SS:
 CONDADO DE MARION)

Ante mí, un Notario Público para en Condado de Marion, Estado de Indiana, personalmente comparece Yanping Xu y reconoce la ejecución del siguiente instrumento precedente este día 24 de Julio de 2007.

Renee Y. Edwards, Notario Público
 Estado de Indiana, Condado de Hamilton
 Mi Nombramiento Vence:
 27 Febrero 2009

(rúbrica)

Renee Y. Edwards, Notario Público

Nombramiento vence: _____

19 Julio 2007

(rúbrica)

Fecha

Owen Brendan Wallace

13

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

ESTADO DE INDIANA)
) SS:
CONDADO DE MARION)

Ante mí, un Notario Público para en Condado de Marion, Estado de Indiana, personalmente comparece Owen Brendan Wallace y reconoce la ejecución del siguiente instrumento precedente este día 19 de Julio de 2007.

Renee Y. Edwards, Notario Público
Estado de Indiana, Condado de Hamilton
Mi Nombramiento Vence:
27 Febrero 2009

(rúbrica)

Renee Y. Edwards, Notario Público

Nombramiento vence: _____

24 Julio 2007

(rúbrica)

Fecha

Jeremy Schulenburg York

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

ESTADO DE INDIANA)
) SS:
CONDADO DE MARION)

Ante mí, un Notario Público para en Condado de Marion, Estado de Indiana, personalmente comparece Jeremy Schulenburg York y reconoce la ejecución del siguiente instrumento precedente este día 24 de Julio de 2007.

Renee Y. Edwards, Notario Público
Estado de Indiana, Condado de Hamilton
Mi Nombramiento Vence:
27 Febrero 2009

(rúbrica)

Renee Y. Edwards, Notario Público

Nombramiento vence: _____

SECRETARY OF STATE

STATE OF INDIANA



Todd Rokita
Secretary of State

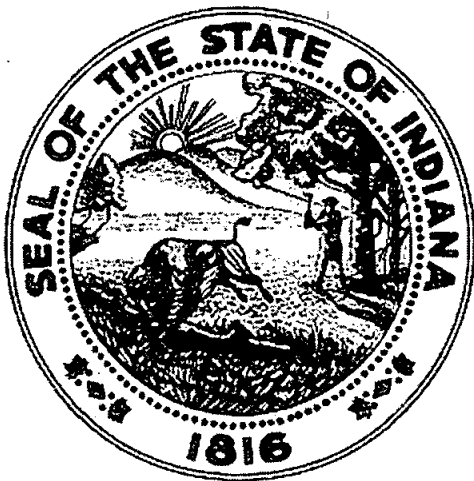
APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Debra E. Smith*
3. acting in the capacity of notary public in & for *Marion* County
4. and bears the seal/stamp of notary public in & for the State of Indiana

CERTIFIED

5. at Indianapolis, Indiana
6. this the *Fifteenth* day of *October, 2008*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2008 - 18262
9. Seal/Stamp:
10. Signature:



Todd Rokita
Indiana Secretary of State

Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

5

CERTIFICATE OF CONFORMITY

STATE OF INDIANA
COUNTY OF MARION

I, Debra E. Smith, a Notary Public duly commissioned in the county of Marion, State of Indiana, United States of America, do hereby certify that the attached document identified as an assignment between assignor Brendan Owen WALLACE, Yanping XU, Jeremy Schulenburg York and assignee, ELI LILLY AND COMPANY, is an exact copy of the original document.

Signed this 14 day of October 2008



NOTARY PUBLIC
Debra E. Smith
My Commission Expires
January 18, 2009
Resident of Marion County

(SEAL)



16

ASSIGNMENT

WHEREAS,

Yanping XU
6676 Pennan Court
Noblesville, Indiana 46062

Owen Brendan WALLACE
4341 Chase Circle
Zionsville, Indiana 46077

Jeremy Schulenburg YORK
16095 Tenor Way
Noblesville, Indiana 46060

are inventors or co-inventors (with the persons listed above) of an invention that is the subject of a patent application ("Application") which is entitled **INHIBITORS OF 11-BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE 1**, containing 72 pages and 2 sheets of drawings, and which:

- ☐ is being filed:
☐ was filed:
- ☐ in the United States Patent and Trademark Office
☐ in the United Kingdom Patent Office
☐ in the European Patent Office
☐ in the Spanish Patent Office as a European Application
☒ as an international application under the Patent Cooperation Treaty ("PCT"), with United States Patent and Trademark Office acting as Receiving Office

on 37 April 2007 and accorded serial number PCT/US2007/067597

and

WHEREAS ELI LILLY AND COMPANY, an Indiana corporation having its principal place of business at Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, wishes to acquire the entire interest in all inventions disclosed in such Application;

NOW, THEREFORE, in consideration of my employment, any agreements related thereto, or other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I hereby assign to Eli Lilly and Company, its successors and assigns (collectively "Lilly") my entire right, title and interest in, to and under the Application, including all priority rights for other countries arising therefrom, all inventions therein disclosed, and any and all present or future patent applications to such inventions that may be filed in any country, inclusive of, but not limited to, continuations, continuations-in-part, divisions, substitutions, reexaminations, reissues, international applications filed under the PCT, United States provisional patent applications, subsequent United States provisional patent applications claiming some or all of this invention, certificates of addition, utility models, petty patents, as well as all other intellectual property related to the Application,

inclusive of, but not limited to, supplementary protection certificates; and any related patent term extensions which may be granted for Letters Patent with respect to the Application; all of the above to be held and enjoyed by Lilly for its own use and enjoyment to the full end of the term or terms for which such Letters Patent and related intellectual property rights may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me had this Assignment and sale to Lilly not been made.

For myself and for my heirs, successors and legal representatives, I covenant that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this Assignment.

For myself and for my heirs, successors and legal representatives, I further covenant and agree with Lilly that upon request I and they will, without further consideration than that now paid, but at the expense of Lilly: (i) execute original, provisional, substitute, continuation, divisional, continuation-in-part, reexamined, or reissued applications, amended specifications, or rightful declarations or oaths for such application; (ii) communicate to Lilly any facts known to me or them relating to such inventions or the history thereof; (iii) execute preliminary statements and testify in any interference proceedings, litigation discovery proceedings and depositions, oppositions, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, administrative agency proceedings, litigation and other court actions and the like; (iv) execute and deliver any application papers, affidavits, declarations, assignments, or other instruments; and (v) do all other acts which, in the opinion of counsel for Lilly, may be necessary or desirable to secure the grant of Letters Patent and related intellectual property to Lilly or its nominees, in the United States and in all other countries where Lilly may desire to have such inventions, or any of them, patented, with specifications and claims in such form as shall be approved by counsel for Lilly and to vest and confirm in Lilly or its nominees the full and complete legal and equitable title to all such Letters Patent and related intellectual property.

IN WITNESS WHEREOF I have executed this assignment on the date indicated below.

07/24/07
Date

Yanping Xu
Yanping Xu

UNITED STATES OF AMERICA

STATE OF INDIANA)
) SS:
COUNTY OF MARION)

Before me, a Notary Public for Marion County, State of Indiana, personally appeared Yanping Xu and acknowledged the execution of the foregoing instrument this 24th day of July, 2007.

Renee Y. Edwards, Notary Public
State of Indiana, County of Hamilton
My Commission Expires:
February 27, 2009

Renee Y. Edwards

Notary Public, Renée Edwards
Commission Expires: _____

19 July 2007

Date

Owen Brendan Wallace
Owen Brendan Wallace

UNITED STATES OF AMERICA

STATE OF INDIANA)
) SS:
COUNTY OF MARION)

Before me, a Notary Public for Marion County, State of Indiana, personally appeared
Owen Brendan Wallace and acknowledged the execution of the foregoing instrument this
19th day of July, 2007.

Renee Y. Edwards, Notary Public
State of Indiana, County of Hamilton
My Commission Expires:
February 27, 2009

7/24/07

Date

Renée Edwards
Notary Public, Renée Edwards
Commission Expires: _____

Jeremy Schulenburg York
Jeremy Schulenburg York

UNITED STATES OF AMERICA

STATE OF INDIANA)
) SS:
COUNTY OF MARION)

Before me, a Notary Public for Marion County, State of Indiana, personally appeared
York and acknowledged the execution of the foregoing instrument this 24th day of _____
July, 2007.

Renee Y. Edwards, Notary Public
State of Indiana, County of Hamilton
My Commission Expires:
February 27, 2009

Renée Edwards
Notary Public, Renée Edwards
Commission Expires: _____



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 November 2007 (08.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/127901 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/04 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/067597

(22) International Filing Date: 27 April 2007 (27.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/796,112 28 April 2006 (28.04.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate
Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(71) Applicant and:

(72) Inventor: YORK, Jeremy, Schulenburg [US/US]; 16095
Tenor Way, Noblesville, Indiana 46060 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WALLACE, Owen,
Brendan [US/US]; 13297 Mink Lane, Westfield, Indiana
46074 (US), XU, Yanping [US/US]; 6676 Pennan Court,
Noblesville, Indiana 46062 (US).

(74) Agents: WOOD, Dan, L. et al.; Eli Lilly and Company,
P.O. Box 6288khohm, Indianapolis, IN 46206-6288 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

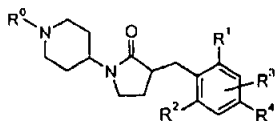
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PIERIDINYL SUBSTITUTED PYRROLIDINONES AS INHIBITORS OF 11-BETA-HYDROXYSTEROID DEHY-
DROGENASE 1



(1)

(57) Abstract: ABSTRACT The present invention discloses novel compounds of Formula I: (I) having 11-Beta-HSD type I an-
tagonist activity, as well as methods for preparing such compounds. In another embodiment, the invention discloses pharmaceutical
compositions comprising compounds of Formula I, as well as methods of using the compounds and compositions to treat diabetes,
hyperglycemia, obesity, hypertension, hyperlipidemia, metabolic syndrome, and other conditions associated with 11-Beta-HSD type
I activity. X-17433 PCT -1-

WO 2007/127901 A1



-1-

PIERIDINYL SUBSTITUTED PYRROLIDINONES AS INHIBITORS OF 11-BETA-HYDROXYSTEROID
DEHYDROGENASE 1

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No.
60/796,112 filed April 28, 2006.

This invention relates to compounds that are inhibitors of 11- β -hydroxysteroid
5 dehydrogenase type 1 ("11- β -HSD1"), and to pharmaceutical compositions thereof, and
the uses of these compounds and compositions in the treatment of the human or animal
body, and to novel intermediates useful in preparation of the inhibitors. The present
compounds show potent and selective inhibition of 11- β -HSD1, and as such are useful in
the treatment of disorders responsive to the modulation of 11- β -HSD1, such as diabetes,
10 metabolic syndrome, cognitive disorders, and the like.

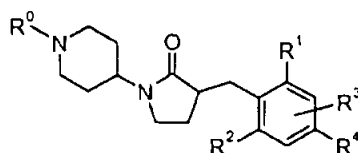
Glucocorticoids acting in the liver, adipose tissue, and muscle, are important
regulators of glucose, lipid, and protein metabolism. Chronic glucocorticoid excess is
associated with insulin resistance, visceral obesity, hypertension, and dyslipidemia, which
also represent the classical hallmarks of metabolic syndrome. 11- β -HSD1 catalyses the
15 conversion of inactive cortisone to active cortisol, and has been implicated in the
development of metabolic syndrome. Evidence in rodents and humans links 11- β -HSD1
to metabolic syndrome. Evidence suggests that a drug which specifically inhibits 11- β -
HSD1 in type 2 diabetic patients will lower blood glucose by reducing hepatic
gluconeogenesis, reduce central obesity, improve atherogenic lipoprotein phenotypes,
20 lower blood pressure, and reduce insulin resistance. Insulin effects in muscle will be
enhanced, and insulin secretion from the beta cells of the islet may also be increased.
Evidence from animal and human studies also indicates that an excess of glucocorticoids
impair cognitive function. Recent results indicate that inactivation of 11- β -HSD1
enhances memory function in both men and mice. The 11- β -HSD inhibitor carbenoxolone
25 was shown to improve cognitive function in healthy elderly men and type 2 diabetics, and
inactivation of the 11- β -HSD1 gene prevented aging-induced impairment in mice.
Selective inhibition of 11- β -HSD1 with a pharmaceutical agent has recently been shown
to improve memory retention in mice.

A number of publications have appeared in recent years reporting agents that
30 inhibit 11- β -HSD1. See International Application WO2004/056744 which discloses
adamantyl acetamides as inhibitors of 11- β -HSD, International Application

-2-

WO2005/108360 which discloses pyrrolidin-2-one and piperidin-2-one derivatives as inhibitors of 11- β -HSD, and International Application WO2005/108361 which discloses adamantyl pyrrolidin-2-one derivatives as inhibitors of 11- β -HSD. In spite of the number of treatments for diseases that involve 11- β -HSD1, the current therapies suffer from one or more inadequacies, including poor or incomplete efficacy, unacceptable side effects, and contraindications for certain patient populations. Thus, there remains a need for an improved treatment using alternative or improved pharmaceutical agents that inhibit 11- β -HSD1 and treat the diseases that could benefit from 11- β -HSD1 inhibition. The present invention provides such a contribution to the art based on the finding that a novel class of compounds has a potent and selective inhibitory activity on 11- β -HSD1. The present invention is distinct in the particular structures and their activities. There is a continuing need for new methods of treating diabetes, metabolic syndrome, and cognitive disorders, and it is an object of this invention to meet these and other needs.

The present invention provides a compound structurally represented by formula I:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^0 is , , or , wherein the dashed line represents the point of attachment to the R^0 position in formula I;

R^a is -H, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₃-C₆)cycloalkyl, or phenyl;

R^b is -(C₁-C₆)alkyl, -(C₃-C₆)cycloalkyl, or phenyl;

R^c is -(C₁-C₆)alkyl, -(C₃-C₆)cycloalkyl, or phenyl;

R^1 is -H, -halogen, -O-CH₃ (optionally substituted with one to three halogens), or -CH₃ (optionally substituted with one to three halogens);

R^2 is -H, -halogen, -O-CH₃ (optionally substituted with one to three halogens), or -CH₃ (optionally substituted with one to three halogens);

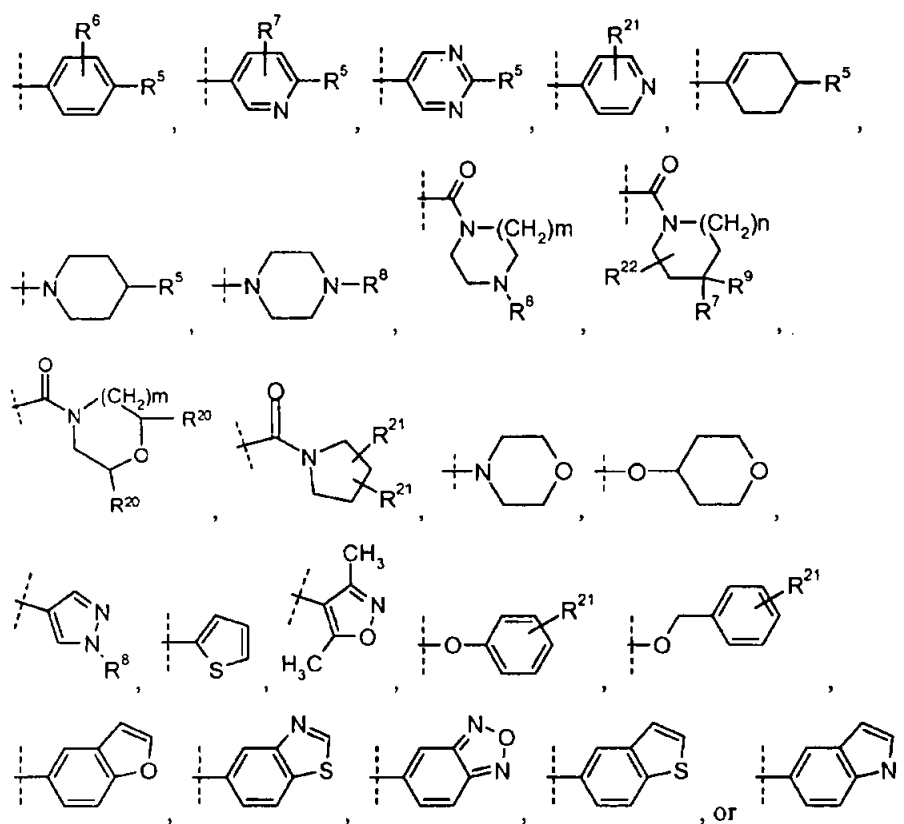
R^3 is -H or -halogen;



-3-

R⁴ is

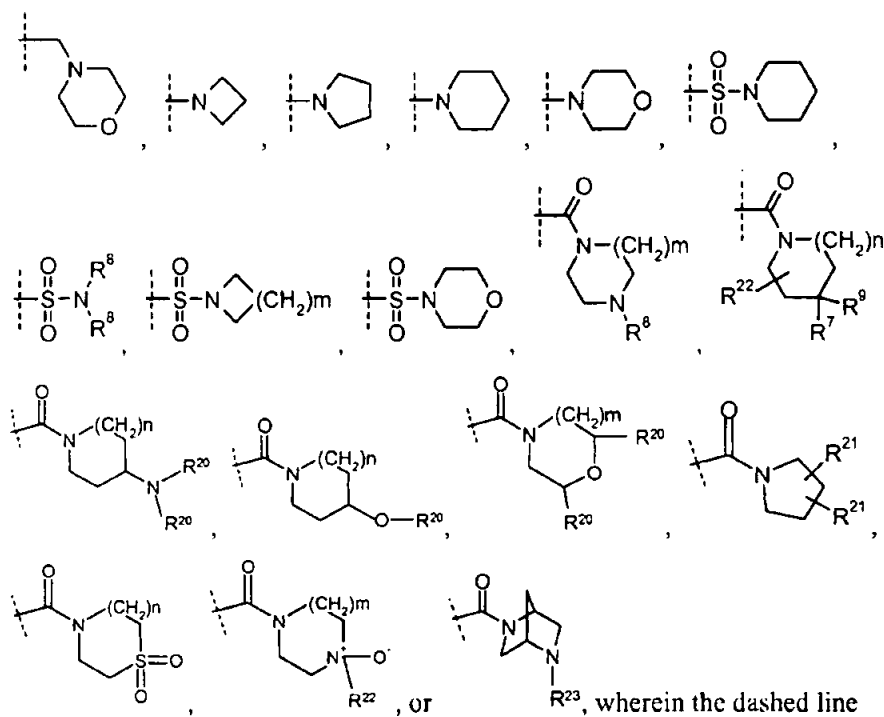
-OH, -halogen, -cyano, -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with one to three halogens), -(C₁-C₆)alkoxy(optionally substituted with one to three halogens), -SCF₃, -C(O)O(C₁-C₄)alkyl, -O-CH₂-C(O)NH₂, -(C₃-C₈)cycloalkyl,
 5 -O-phenyl-C(O)O-(C₁-C₄)alkyl, -CH₂-phenyl, -NHSO₂-(C₁-C₄)alkyl,
 -NHSO₂-phenyl(R²¹)(R²¹), -(C₁-C₄)alkyl-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), -C(O)N(R¹⁰)(R¹¹),



wherein the dashed line represents the point of attachment to the R⁴ position in formula I; wherein m is 1, 2, or 3; wherein n is 0, 1, or 2, and wherein when n is 0, then "(CH₂) n" is a bond;

15 R⁵ is

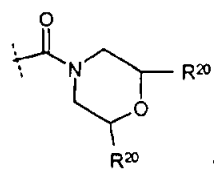
-H, -halogen, -OH, -CN, -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl,
 -O-(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -SO₂-(C₁-C₄)alkyl,
 -N(R⁸)(R⁸), -phenyl(R²¹)(R²¹), -C(O)-NH-(C₃-C₆)cycloalkyl,



5 represents the point of attachment to the position indicated by R⁵;
wherein m is 1, 2, or 3;
wherein n is 0, 1, or 2, and wherein when n is 0, then “(CH₂) n” is a bond;

 $\mathbb{R}^6$ is

-H, -halogen, -CN, -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
-O-(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), or

 $\mathbb{R}^7$ is

-H, -halogen, or -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R^8 is independently at each occurrence

15 -H, -(C₁-C₆)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
 -C(O)(C₁-C₆)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
 -C(O)-(C₃-C₈)cycloalkyl, -S(O₂)-(C₃-C₈)cycloalkyl or

-5-

-S(O₂)-(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R⁹ is -H or -halogen;

R¹⁰ and R¹¹ are each independently

-H or -(C₁-C₄)alkyl, or R¹⁰ and R¹¹ taken together with the nitrogen to which they are attached form piperidinyl, piperazinyl, or pyrrolidinyl;

R²⁰ is independently at each occurrence -H, or -(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R²¹ is independently at each occurrence -H, -halogen, or -(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R²² is independently at each occurrence -H or -(C₁-C₆)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens); and

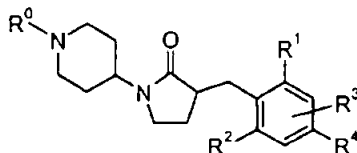
R²³ is independently at each occurrence -H, -(C₁-C₄)alkyl, or -C(O)O-(C₁-C₄)alkyl.

The present invention provides compounds of formula I that are useful as potent and selective inhibition of 11-β-HSD1. The present invention further provides a

pharmaceutical composition which comprises a compound of Formula I, or a pharmaceutical salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient. In addition, the present invention provides a method for the treatment of metabolic syndrome, and related disorders, which comprise administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

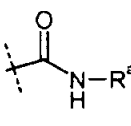
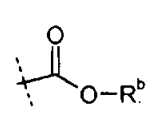
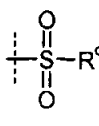
In one embodiment, the present invention provides compounds of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof as described in detail above. While all of the compounds of the present invention are useful, certain of the compounds are particularly interesting and are preferred. The following listings set out several groups of preferred compounds.

In another embodiment the invention provides a compound structurally represented by the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

-6-

R^0 is , , or , wherein the dashed line represents the point of attachment to the R^0 position in formula I;

R^a is $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_3-C_6)$ cycloalkyl, or phenyl;

R^b is $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_3-C_6)$ cycloalkyl, or phenyl;

5 R^c is $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_3-C_6)$ cycloalkyl, or phenyl;

R^1 is $-H$, $-halogen$, $-O-CH_3$ (optionally substituted with one to three halogens), or $-CH_3$ (optionally substituted with one to three halogens);

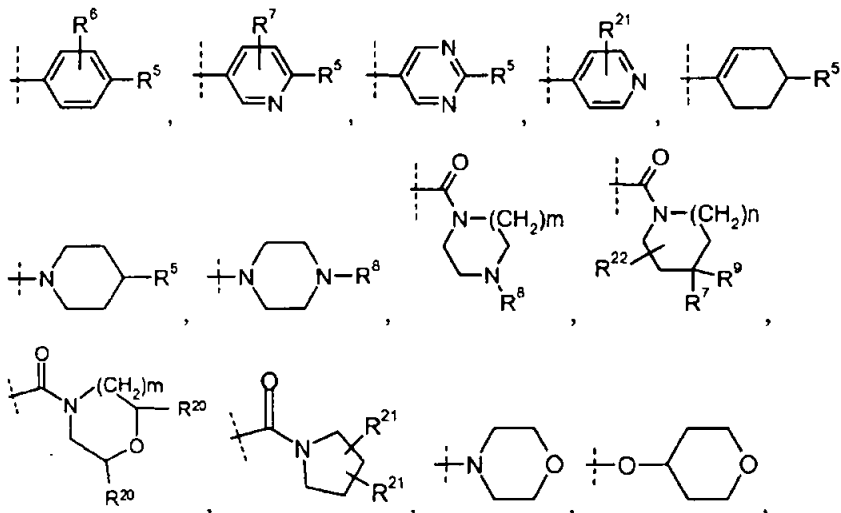
R^2 is $-H$, $-halogen$, $-O-CH_3$ (optionally substituted with one to three halogens), or $-CH_3$ (optionally substituted with one to three halogens);

10 R^3 is $-H$ or $-halogen$;

R^4 is

$-OH$, $-halogen$, $-cyano$, $-(C_1-C_4)$ alkyl (optionally substituted with one to three halogens), $-(C_1-C_6)$ alkoxy (optionally substituted with one to three halogens), $-SCF_3$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ alkyl, $-O-CH_2-C(O)NH_2$, $-(C_3-C_8)$ cycloalkyl,

15 $-O$ -phenyl- $C(O)O$ -(C_1-C_4)alkyl, $-CH_2$ -phenyl, $-NHSO_2$ -(C_1-C_4)alkyl, $-NHSO_2$ -phenyl(R^{21})(R^{21}), $-(C_1-C_4)$ alkyl- $C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$,

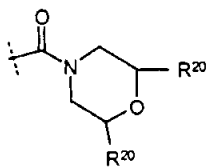


-8-

wherein n is 0, 1, or 2, and wherein when n is 0, then “(CH₂) n” is a bond;

R⁶ is

-H, -halogen, -CN, -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
-O-(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), or



5

R⁷ is

-H, -halogen, or -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R⁸ is independently at each occurrence

-H, -(C₁-C₆)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
-C(O)(C₁-C₆)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
-C(O)-(C₃-C₈)cycloalkyl, -S(O₂)-(C₃-C₈)cycloalkyl or
-S(O₂)-(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

10

R⁹ is -H or -halogen;

R¹⁰ and R¹¹ are each independently

-H or -(C₁-C₄)alkyl, or R¹⁰ and R¹¹ taken together with the nitrogen to which they
are attached form piperidiny, piperaziny, or pyrrolidiny;

15

R²⁰ is independently at each occurrence -H, or -(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1
to 3 halogens);

R²¹ is independently at each occurrence -H, -halogen, or -(C₁-C₃)alkyl(optionally

substituted with 1 to 3 halogens);

20

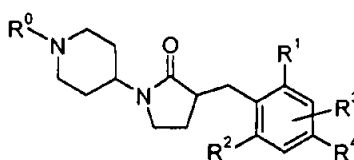
R²² is independently at each occurrence -H or -(C₁-C₆)alkyl(optionally substituted with 1
to 3 halogens); and

R²³ is independently at each occurrence -H, -(C₁-C₄)alkyl, or -C(O)O-(C₁-C₄)alkyl.

In another embodiment the invention provides a compound structurally

represented by formula Ia;

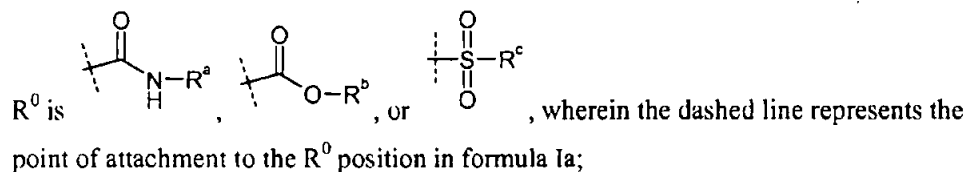
25



-9-

(Ia)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

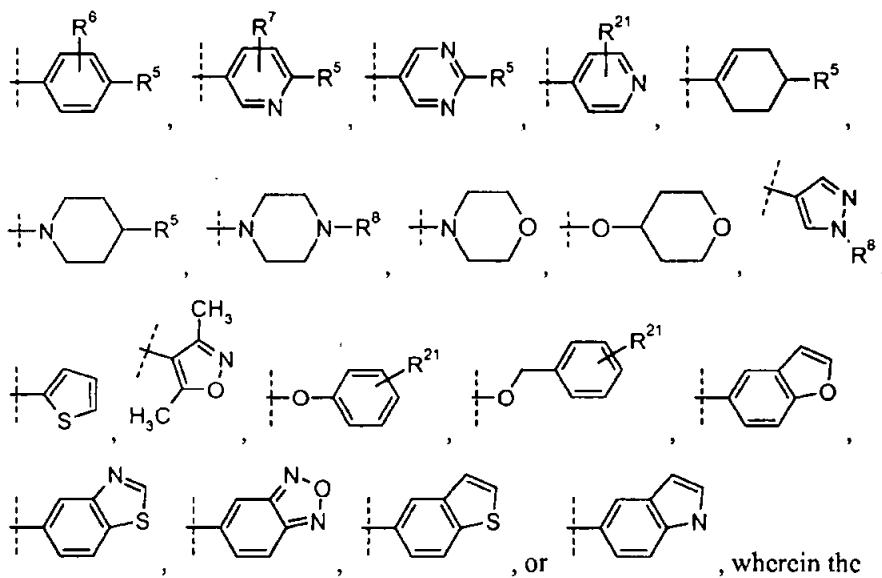


5 R^a is -(C₁-C₃)alkyl; R^b is -(C₁-C₃)alkyl; R^c is -(C₁-C₃)alkyl;

R¹ is -halogen; R² is -halogen; R³ is -H or -halogen;

 $\mathbb{R}^4$ is

-OH, -halogen, -cyano, -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with one to three halogens), -(C₁-C₆)alkoxy(optionally substituted with one to three halogens), -SCF₃, -C(O)O(C₁-C₄)alkyl, -O-CH₂-C(O)NH₂, -(C₃-C₈)cycloalkyl, -O-phenyl-C(O)O-(C₁-C₄)alkyl, -CH₂-phenyl, -NHSO₂-(C₁-C₄)alkyl, -NHSO₂-phenyl(R²¹)(R²¹), -(C₁-C₄)alkyl-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹),

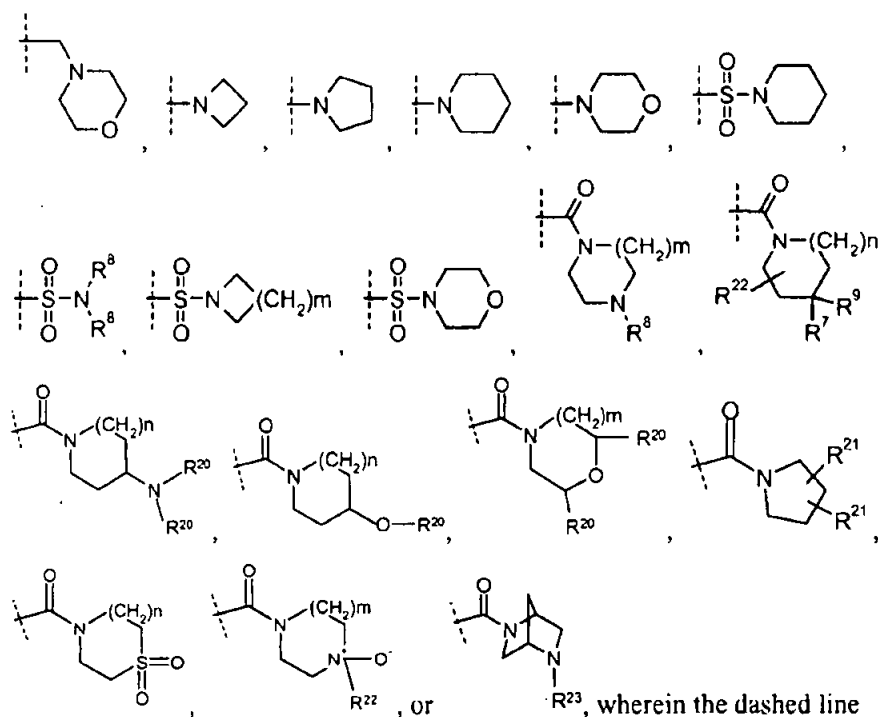


dashed line represents the point of attachment to the R^4 position in formula Ia;

 $\mathbb{R}^5$ is

-H, -halogen, -OH, -CN, -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -O-(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -SO₂-(C₁-C₄)alkyl, -N(R⁸)(R⁸), -phenyl(R²¹)(R²¹), -C(O)-NH-(C₃-C₆)cycloalkyl,

-10-



5 represents the point of attachment to the position indicated by R^5 ;

wherein m is 1, 2, or 3;

wherein n is 0, 1, or 2, and wherein when n is 0, then “ $(CH_2) n$ ” is a bond;

R^6 is

–H, –halogen, –CN, or $-(C_1-C_4)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

10 R^7 is

–H, –halogen, or $-(C_1-C_4)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R^8 is independently at each occurrence

–H, $-(C_1-C_6)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),

–C(O) $-(C_1-C_6)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),

15 –C(O) $-(C_3-C_8)$ cycloalkyl or $-S(O_2)-(C_1-C_3)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R^9 is –H or –halogen;

R^{20} is independently at each occurrence –H, or $-(C_1-C_3)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

70

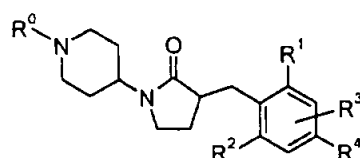
-11-

R^{21} is independently at each occurrence -H, -halogen, or $-(C_1-C_3)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R^{22} is independently at each occurrence -H or $-(C_1-C_3)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens); and

- 5 R^{23} is independently at each occurrence -H, $-(C_1-C_3)$ alkyl, or $-C(O)O-(C_1-C_4)$ alkyl.

In another embodiment the invention provides a compound structurally represented by formula Ia;



(Ia)

- 10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

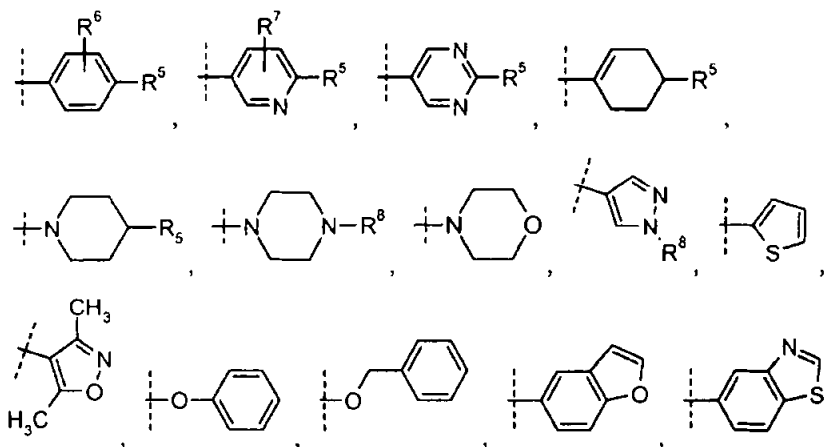
R^0 is , , or , wherein the dashed line represents the point of attachment to the R^0 position in formula Ia;

R^a is $-(C_1-C_3)$ alkyl; R^b is $-(C_1-C_3)$ alkyl; R^c is $-(C_1-C_3)$ alkyl;

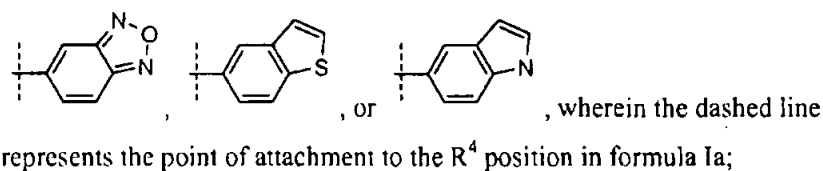
R^1 is -chlorine, -fluorine, or -bromine; R^2 is -chlorine, -fluorine, or -bromine; R^3 is -H or

- 15 -halogen;

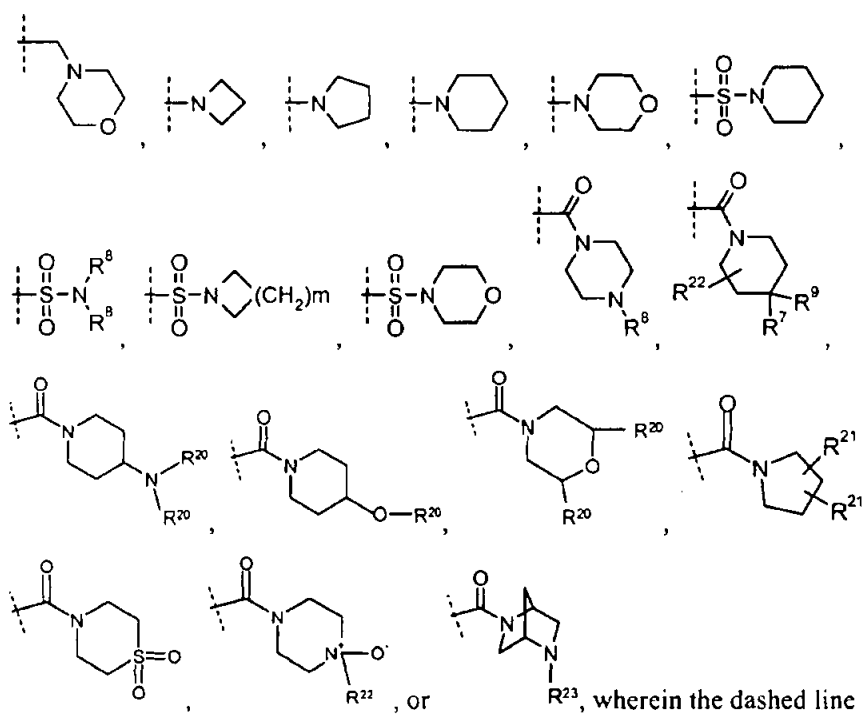
R^4 is



-12-

 R^5 is

-H, -halogen, -OH, -CN, $-(C_1-C_4)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ alkyl, $-C(O)-(C_1-C_4)$ alkyl, $-O-(C_1-C_4)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), $-SO_2-(C_1-C_4)$ alkyl, $-N(R^8)(R^8)$, $-\text{phenyl}(R^{21})(R^{21})$, $-C(O)-NH-(C_3-C_6)$ cycloalkyl,



wherein m is 1, 2, or 3;

 R^6 is

-H, -halogen, -CN, or $-(C_1-C_4)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

 R^7 is

-H, -halogen, or $-(C_1-C_4)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

 R^8 is independently at each occurrence

-H, $-(C_1-C_6)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),

-13-

-C(O)(C₁-C₆)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),

-C(O)-(C₃-C₈)cycloalkyl or -S(O₂)-(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R⁹ is -H or -halogen;

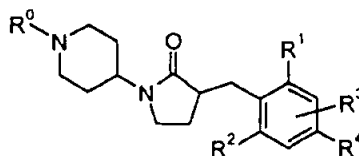
5 R²⁰ is independently at each occurrence -H, or -(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R²¹ is independently at each occurrence -H, -halogen, or -(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

10 R²² is independently at each occurrence -H or -(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens); and

R²³ is independently at each occurrence -H, -(C₁-C₃)alkyl, or -C(O)O-(C₁-C₄)alkyl.

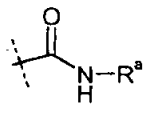
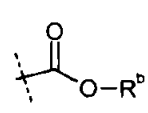
In another embodiment the invention provides a compound structurally represented by formula Ia;



(Ia)

15

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R⁰ is  or , wherein the dashed line represents the point of attachment to the R⁰ position in formula Ia;

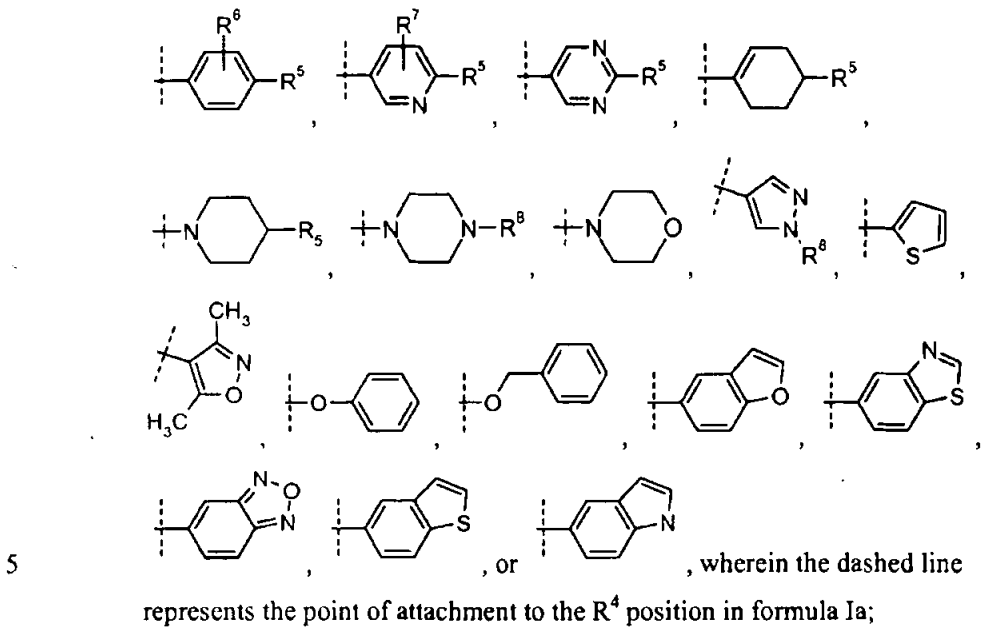
R^a is -(C₁-C₃)alkyl; R^b is -(C₁-C₃)alkyl; R^c is -(C₁-C₃)alkyl;

20 R¹ is -chlorine, -fluorine, or -bromine; R² is -chlorine, -fluorine, or -bromine; R³ is -H or -halogen;

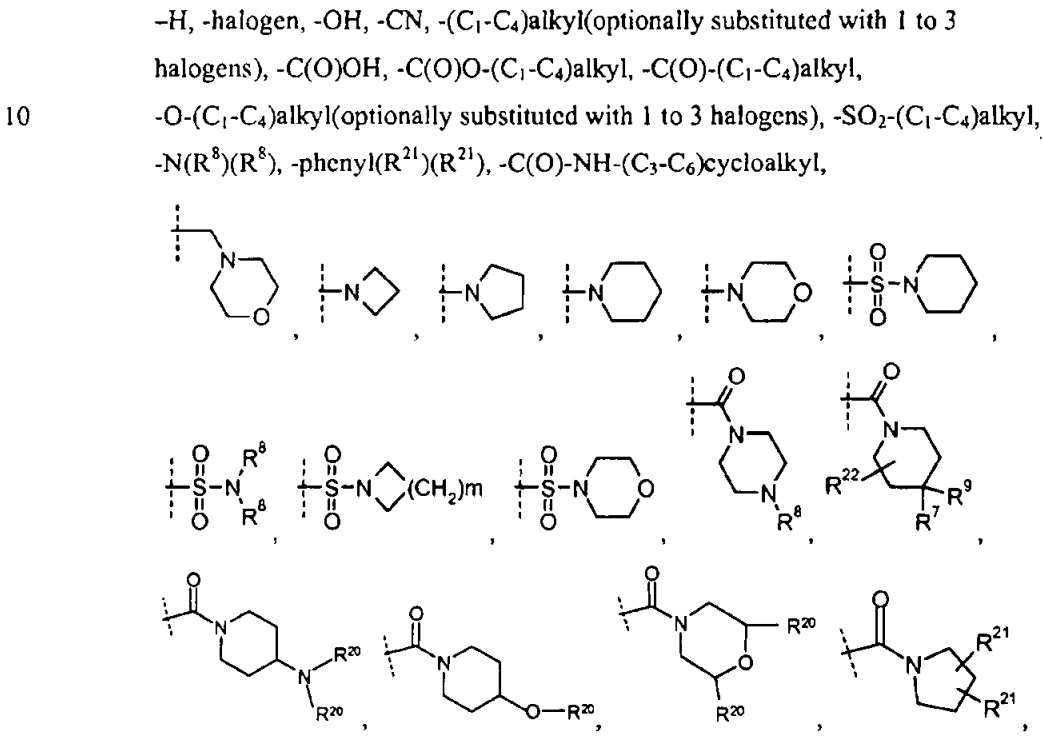


-14-

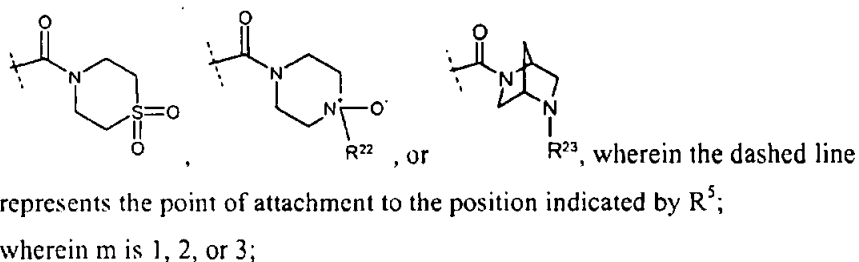
R⁴ is



R⁵ is



-15-

 R^6 is

5 -H, -halogen, -CN, or $-(C_1-C_4)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

 R^7 is

-H, -halogen, or $-(C_1-C_4)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

 R^8 is independently at each occurrence

10 -H, $-(C_1-C_6)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
 $-C(O)(C_1-C_6)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
 $-C(O)-(C_3-C_8)$ cycloalkyl or $-S(O_2)-(C_1-C_3)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

 R^9 is -H or -halogen;

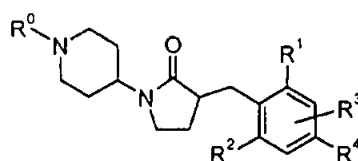
15 R^{20} is independently at each occurrence -H, or $-(C_1-C_3)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R^{21} is independently at each occurrence -H, -halogen, or $-(C_1-C_3)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R^{22} is independently at each occurrence -H or $-(C_1-C_3)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens); and

20 R^{23} is independently at each occurrence -H, $-(C_1-C_3)$ alkyl, or $-C(O)O-(C_1-C_4)$ alkyl

In another embodiment the invention provides a compound structurally represented by formula Ia;



(Ia)

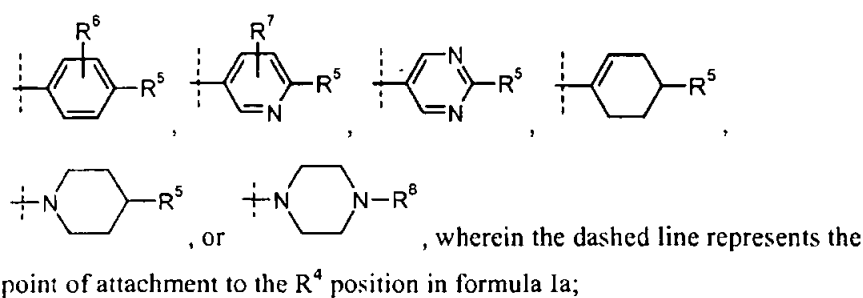
25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

-16-

R^0 is , , or , wherein the dashed line represents the point of attachment to the R^0 position in formula Ia;

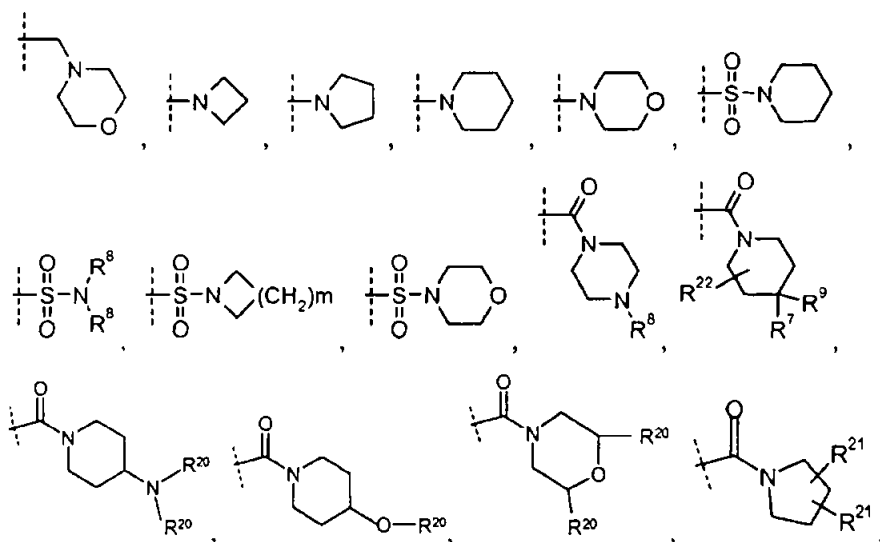
R^a is $-(C_1-C_3)$ alkyl; R^b is $-(C_1-C_3)$ alkyl; R^c is $-(C_1-C_3)$ alkyl;

R¹ is -chlorine, -fluorine, or -bromine; R² is -chlorine, -fluorine, or -bromine; R³ is -H or -halogen;

 $\mathbb{R}^4$ is

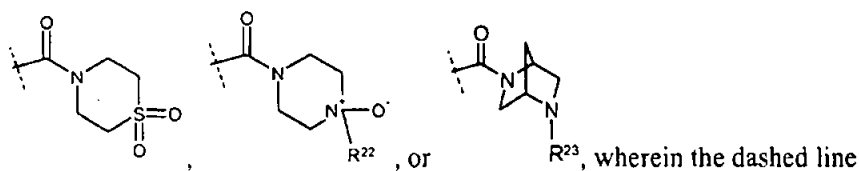
10 $\mathbb{R}^5$ is

-H, -halogen, -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
-C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -O-(C₁-C₄)alkyl(optionally
substituted with 1 to 3 halogens), -SO₂-(C₁-C₄)alkyl, -N(R⁸)(R⁸).



36

-17-



represents the point of attachment to the position indicated by R⁵;

wherein m is 1, 2, or 3;

R⁶ is

5 -H, -halogen, -CN, or -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R⁷ is

-H, -halogen, or -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R⁸ is independently at each occurrence

10 -H, -(C₁-C₆)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
 -C(O)(C₁-C₆)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
 -C(O)-(C₃-C₈)cycloalkyl or -S(O₂)-(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R⁹ is -H or -halogen;

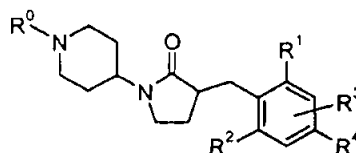
15 R²⁰ is independently at each occurrence -H, or -(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R²¹ is independently at each occurrence -H, -halogen, or -(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R²² is independently at each occurrence -H or -(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens); and

20 R²³ is independently at each occurrence -H, -(C₁-C₃)alkyl, or -C(O)O-(C₁-C₄)alkyl.

In another embodiment the invention provides a compound structurally represented by formula Ia;



(Ia)

25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

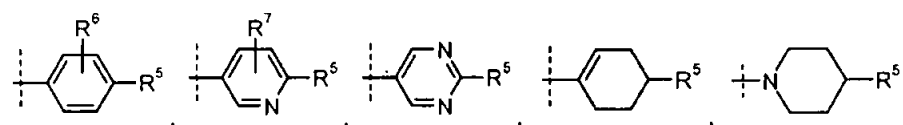
-18-

R^0 is , , or , wherein the dashed line represents the point of attachment to the R^0 position in formula Ia;

R^a is $-(C_1-C_3)alkyl$; R^b is $-(C_1-C_3)alkyl$; R^c is $-(C_1-C_3)alkyl$;

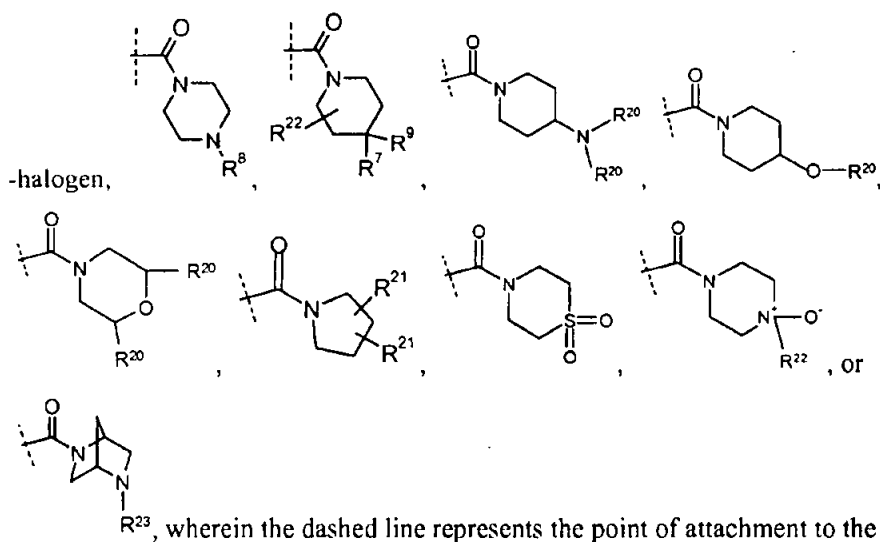
R¹ is -chlorine, -fluorine, or -bromine; R² is -chlorine, -fluorine, or -bromine; R³ is -H or

5 -halogen;

 $\mathbb{R}^4$ is

or , wherein the dashed line represents the point of attachment to the R⁴ position in formula Ia;

10 $\mathbb{R}^5$ is



position indicated by R^5 ;

15 $\mathbb{R}^6$ is

-H, -halogen, -CN, or -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

 R^7 is

-H, -halogen, or -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

96

-19-

R^8 is independently at each occurrence

- H, $-(C_1-C_6)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
- $-C(O)(C_1-C_6)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
- $-C(O)-(C_3-C_8)$ cycloalkyl or $-S(O_2)-(C_1-C_3)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R^9 is -H or -halogen;

R^{20} is independently at each occurrence -H, or $-(C_1-C_3)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R^{21} is independently at each occurrence -H, -halogen, or $-(C_1-C_3)$ alkyl(optionally

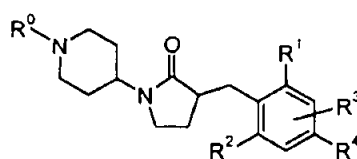
substituted with 1 to 3 halogens);

R^{22} is independently at each occurrence -H or $-(C_1-C_3)$ alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens); and

R^{23} is independently at each occurrence -H, $-(C_1-C_3)$ alkyl, or $-C(O)O-(C_1-C_4)$ alkyl.

In another embodiment the invention provides a compound structurally

represented by formula Ia;



(Ia)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^0 is , wherein the dashed line represents the

point of attachment to the R^0 position in formula Ia;

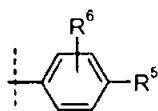
R^a is $-(C_1-C_3)$ alkyl; R^b is $-(C_1-C_3)$ alkyl; R^c is $-(C_1-C_3)$ alkyl;

R^1 is -chlorine, -fluorine, or -bromine; R^2 is -chlorine, -fluorine, or -bromine; R^3 is -H or -halogen;

34

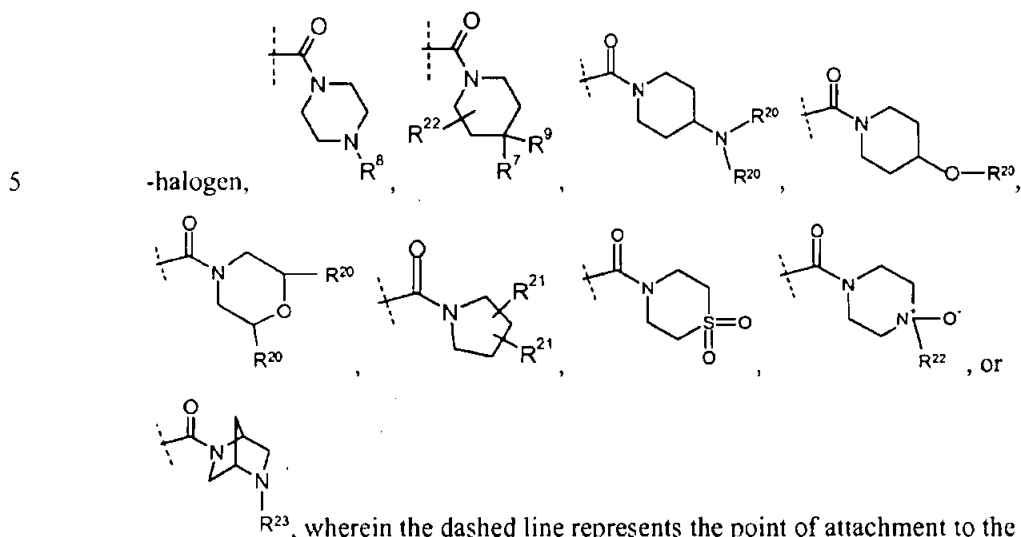
-20-

R⁴ is



, wherein the dashed line represents the point of attachment to the R⁴ position in formula Ia;

R⁵ is



R²³, wherein the dashed line represents the point of attachment to the position indicated by R⁵;

R⁶ is

10 -H, -halogen, -CN, or -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R⁷ is

-H, -halogen, or -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R⁸ is independently at each occurrence

15 -H, -(C₁-C₆)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
 -C(O)(C₁-C₆)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
 -C(O)-(C₃-C₈)cycloalkyl or -S(O₂)-(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R⁹ is -H or -halogen;

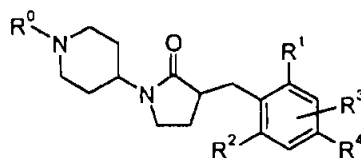
20 R²⁰ is independently at each occurrence -H, or -(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

40

-21-

- R^{21} is independently at each occurrence -H, -halogen, or -(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);
- R^{22} is independently at each occurrence -H or -(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens); and
- 5 R^{23} is independently at each occurrence -H, -(C₁-C₃)alkyl, or -C(O)O-(C₁-C₄)alkyl.

In another embodiment the invention provides a compound structurally represented by formula Ia;



(Ia)

- 10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

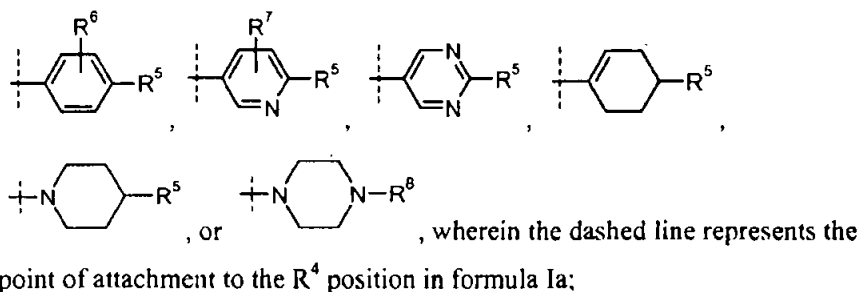
R^0 is , , or , wherein the dashed line represents the point of attachment to the R^0 position in formula Ia;

R^a is -(C₁-C₃)alkyl; R^b is -(C₁-C₃)alkyl; R^c is -(C₁-C₃)alkyl;

R^1 is -chlorine, -fluorine, or -bromine; R^2 is -chlorine, -fluorine, or -bromine; R^3 is -H or

- 15 -halogen;

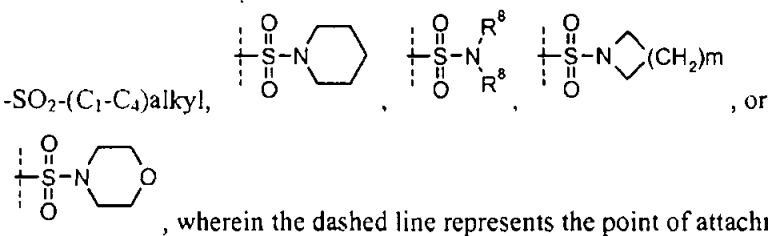
R^4 is



- 20 R^5 is

W

-22-



, wherein the dashed line represents the point of attachment to the position indicated by R⁵; wherein m is 1, 2, or 3;

R⁶ is

5 -H, -halogen, -CN, or -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R⁷ is

-H, -halogen, or -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens); and

R⁸ is independently at each occurrence

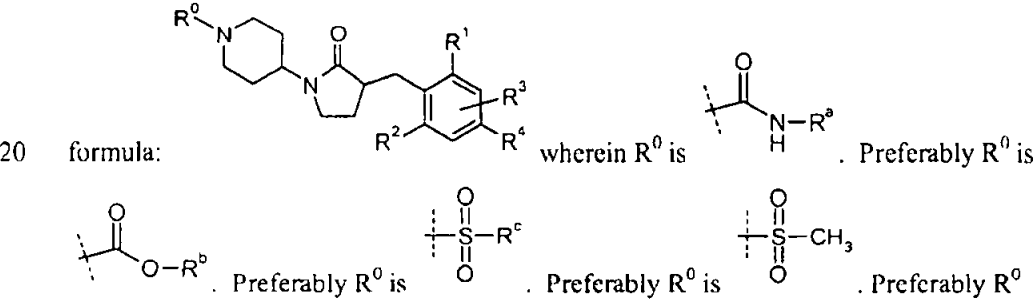
-H, -(C₁-C₆)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),

10 -C(O)(C₁-C₆)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),

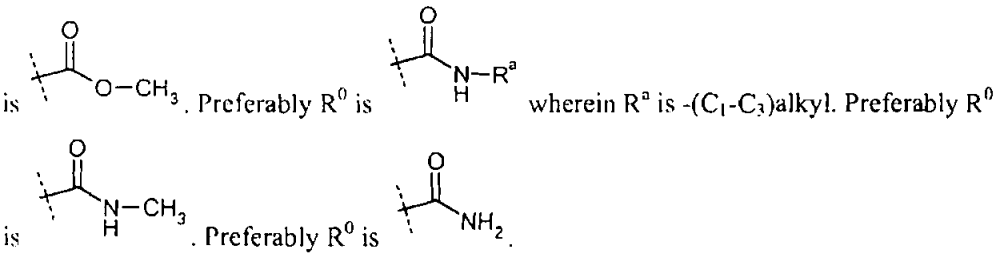
-C(O)-(C₁-C₈)cycloalkyl or -S(O₂)-(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens).

Other embodiments of the invention are provided wherein each of the embodiments described herein above is further narrowed as described in the following preferences. Specifically, each of the preferences below is independently combined with each of the embodiments above, and the particular combination provides another embodiment in which the variable indicated in the preference is narrowed according to the preference.

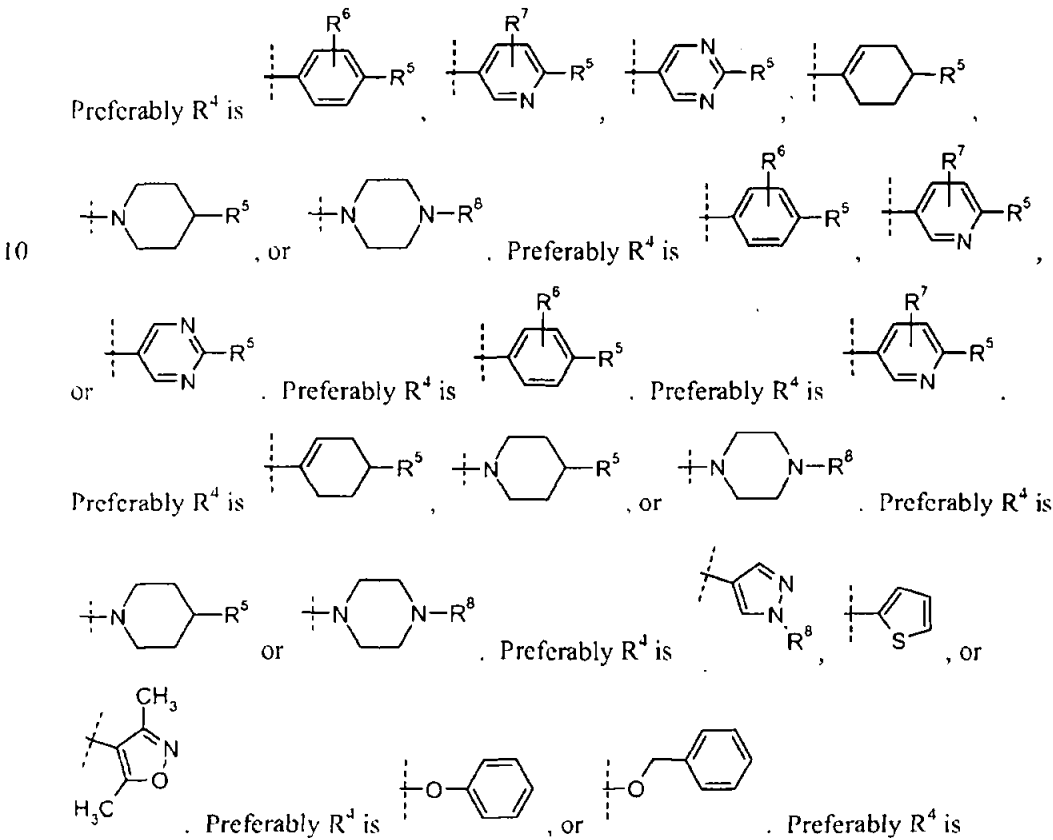
Preferably embodiments of the invention are structurally represented by the



W2

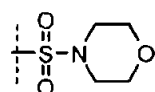
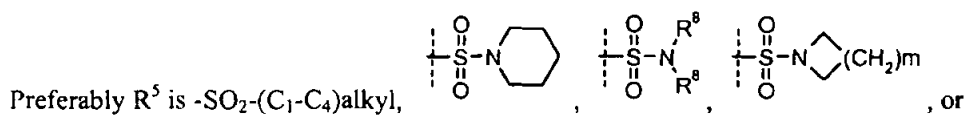
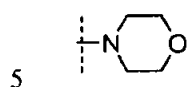
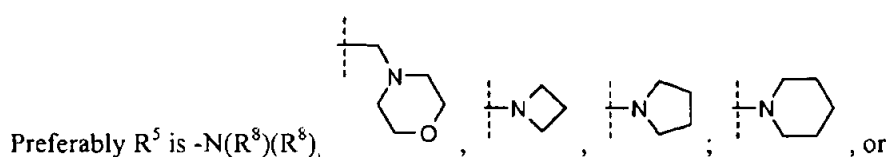
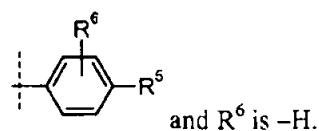
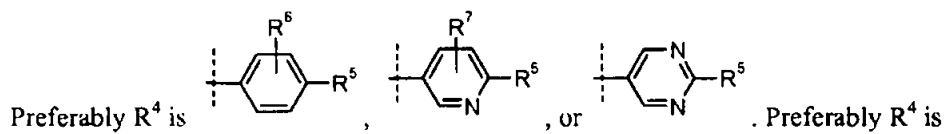
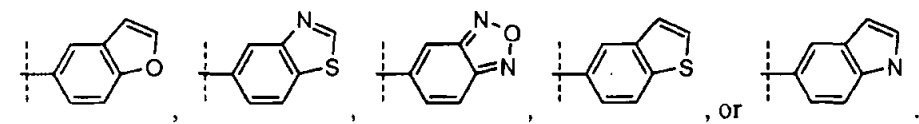


Preferably R¹ is -halogen. Preferably R¹ is -CH₃. Preferably R¹ is -chlorine, -fluorine, or -bromine. Preferably R¹ is -chlorine. Preferably R¹ is -fluorine. Preferably R¹ is -bromine. Preferably R² is -halogen. Preferably R² is -CH₃. Preferably R² is -chlorine, -fluorine, or -bromine. Preferably R² is -chlorine. Preferably R² is -fluorine. Preferably R² is -bromine. Preferably R¹ is -chlorine and R² is -chlorine. Preferably R³ is -H. Preferably R³ is -halogen. Preferably R¹ and R² are chlorine, and R³ is hydrogen.

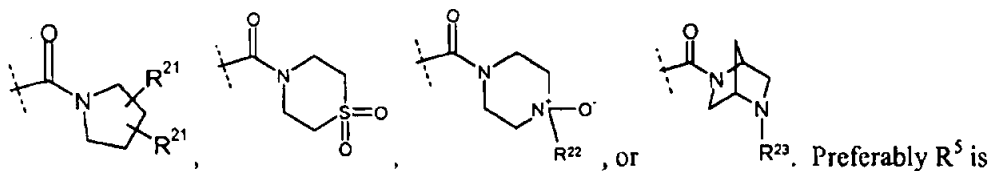
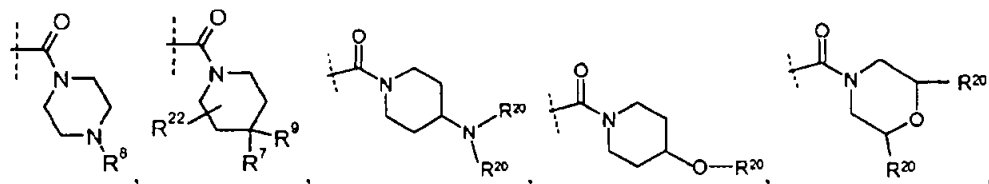


U3

-24-

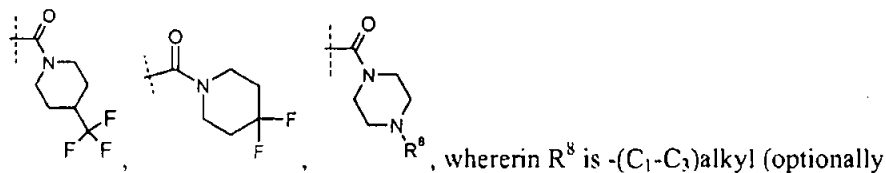


Preferably R^5 is halogen,

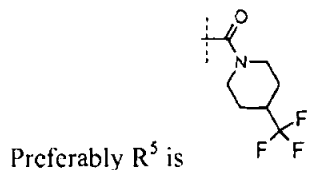
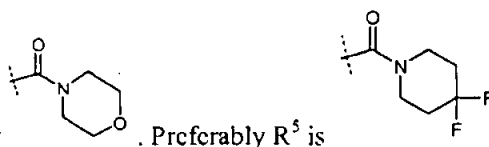


10

-25-



substituted with 1 to 3 halogens), or



Preferably R^5 is Halogen. Preferably R^5 is chlorine or fluorine. Preferably R^6 is $-H$. Preferably R^6 is $-halogen$. Preferably R^6 is

- 5 $-(C_1-C_4)$ alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens). Preferably R^7 is $-H$.
 Preferably R^7 is $-halogen$, or $-(C_1-C_4)$ alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens).
 Preferably R^7 is $-halogen$. Preferably R^7 is $-(C_1-C_4)$ alkyl (optionally substituted with 1 to
 3 halogens). Preferably R^8 is independently at each occurrence $-H$. Preferably R^8 is
 10 independently at each occurrence $-(C_1-C_3)$ alkyl. Preferably R^8 is independently at each
 occurrence $-CH_3$. Preferably R^9 is $-H$. Preferably R^9 is $-halogen$. Preferably R^9 is $-$
 fluorine and R^9 is $-fluorine$.

A preferred embodiment of the invention are compounds of the formula 4- $\{(R)-3-$
 $[3,5-Dichloro-4'-(4-trifluoromethyl-piperidinc-1-carbonyl)-biphenyl-4-ylmethyl]-2-oxo-$
 $pyrrolidin-1-yl\}$ -piperidine-1-carboxylic acid methyl ester and 4- $\{(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-$
 15 $fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl\}$ -piperidine-1-carboxylic acid
 methylamide. A further embodiment of the invention are the novel intermediate
 preparations described herein which are useful for preparing the 11- β -HSD1 inhibitors
 according to formula I and the embodiments described herein. A further embodiment of
 the invention are the novel intermediate preparations described herein which are useful
 20 for preparing 4- $\{(R)-3-[3,5-Dichloro-4'-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-$
 $biphenyl-4-ylmethyl]-2-oxo-pyrrolidin-1-yl\}$ -piperidine-1-carboxylic acid methyl ester
 and 4- $\{(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl\}-$
 piperidine-1-carboxylic acid methylamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

US

-26-

Patients with type 2 diabetes often develop "insulin resistance" which results in abnormal glucose homeostasis and hyperglycemia leading to increased morbidity and premature mortality. Abnormal glucose homeostasis is associated with obesity, hypertension, and alterations in lipid, lipoprotein, and apolipoprotein metabolism. Type 2

5 diabetics are at increased risk of developing cardiovascular complications, e.g., atherosclerosis, coronary heart disease, stroke, peripheral vascular disease, hypertension, nephropathy, neuropathy, and retinopathy. Therefore, therapeutic control of glucose homeostasis, lipid metabolism, obesity, and hypertension are important in the management and treatment of diabetes mellitus. Many patients who have insulin

10 resistance but have not developed type 2 diabetes are also at risk of developing "Syndrome X" or "Metabolic syndrome". Metabolic syndrome is characterized by insulin resistance along with abdominal obesity, hyperinsulinemia, high blood pressure, low HDL, high VLDL, hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease, and chronic renal failure. These patients are at increased risk of developing the cardiovascular

15 complications listed above whether or not they develop overt diabetes mellitus.

Due to their inhibition of 11- β -HSD1, the present compounds are useful in the treatment of a wide range of conditions and disorders in which inhibition of 11- β -HSD1 is beneficial. These disorders and conditions are defined herein as "diabetic disorders" and "metabolic syndrome disorders". One of skill in the art is able to identify "diabetic

20 disorders" and "metabolic syndrome disorders" by the involvement of 11- β -HSD1 activity either in the pathophysiology of the disorder, or in the homeostatic response to the disorder. Thus, the compounds may find use for example to prevent, treat, or alleviate, diseases or conditions or associated symptoms or sequelae, of "Diabetic disorders" and "metabolic syndrome disorders".

25 "Diabetic disorders" and "metabolic syndrome disorders" include, but are not limited to, diabetes, type 1 diabetes, type 2 diabetes, hyperglycemia, hyperinsulinemia, beta-cell rest, improved beta-cell function by restoring first phase response, prandial hyperglycemia, preventing apoptosis, impaired fasting glucose (IFG), metabolic syndrome, hypoglycemia, hyper-/hypokalemia, normalizing glucagon levels, improved

30 LDL/HDL ratio, reducing snacking, eating disorders, weight loss, polycystic ovarian syndrome (PCOS), obesity as a consequence of diabetes, latent autoimmune diabetes in adults (LADA), insulinitis, islet transplantation, pediatric diabetes, gestational diabetes,

yb

-27-

diabetic late complications, micro-/macroalbuminuria, nephropathy, retinopathy, neuropathy, diabetic foot ulcers, reduced intestinal motility due to glucagon administration, short bowel syndrome, antidiarrheic, increasing gastric secretion, decreased blood flow, erectile dysfunction, glaucoma, post surgical stress, ameliorating organ tissue injury caused by reperfusion of blood flow after ischemia, ischemic heart damage, heart insufficiency, congestive heart failure, stroke, myocardial infarction, arrhythmia, premature death, anti-apoptosis, wound healing, impaired glucose tolerance (IGT), insulin resistance syndromes, metabolic syndrome, syndrome X, hyperlipidemia, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, hyperlipoproteinemia, hypercholesterolemia, arteriosclerosis including atherosclerosis, glucagonomas, acute pancreatitis, cardiovascular diseases, hypertension, cardiac hypertrophy, gastrointestinal disorders, obesity, diabetes as a consequence of obesity, diabetic dyslipidemia, etc. Thus the present invention also provides a method of treatment of "Diabetic disorders" and "metabolic syndrome disorders" while reducing and or eliminating one or more of the unwanted side effects associated with the current treatments.

In addition, the present invention provides a compound of Formula I, or a pharmaceutical salt thereof, or a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formula I, or a pharmaceutical salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient: for use in inhibiting 11- β -HSD1 activity; for use in inhibiting a 11- β -HSD1 activity mediated cellular response in a mammal; for use in reducing the glycemic level in a mammal; for use in treating a disease arising from excessive 11- β -HSD1 activity; for use in treating diabetic and other metabolic syndrome disorders in a mammal; and for use in treating diabetes, metabolic syndrome, obesity, hyperglycemia, atherosclerosis, ischemic heart disease, stroke, neuropathy, and wound healing. Thus, the methods of this invention encompass a prophylactic and therapeutic administration of a compound of Formula I.

The present invention further provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutical salt thereof for the manufacture of a medicament for inhibiting 11- β -HSD1 activity; for the manufacture of a medicament for inhibiting 11- β -HSD1 activity mediated cellular response in a mammal; for the manufacture of a medicament for reducing the glycemic level in a mammal; for the manufacture of a medicament for

W7

-28-

treating a disease arising from excessive 11- β -HSD1 activity; for the manufacture of a medicament for treating diabetic and other metabolic syndrome disorders in a mammal; and for the manufacture of a medicament for preventing or treating diabetes, metabolic syndrome, obesity, hyperglycemia, atherosclerosis, ischemic heart disease, stroke, neuropathy, and improper wound healing.

The present invention further provides a method of treating conditions resulting from excessive 11- β -HSD1 activity in a mammal; a method of inhibiting 11- β -HSD1 activity in a mammal; a method of inhibiting a 11- β -HSD1 activity mediated cellular response in a mammal; a method of reducing the glycemic level in a mammal; a method of treating diabetic and other metabolic syndrome disorders in a mammal; a method of preventing or treating diabetes, metabolic syndrome, obesity, hyperglycemia, atherosclerosis, ischemic heart disease, stroke, neuropathy, and improper wound healing; said methods comprising administering to a mammal in need of such treatment a 11- β -HSD1 activity inhibiting amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formula I, or a pharmaceutical salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In addition, the present invention provides a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formula I, or a pharmaceutical salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient: adapted for use in inhibiting 11- β -HSD1 activity; adapted for use in inhibiting 11- β -HSD1 activity mediated cellular responses; adapted for use in reducing the glycemic level in a mammal; adapted for use in treating diabetic and other metabolic syndrome disorders in a mammal; and adapted for use in preventing or treating diabetes, metabolic syndrome, obesity, hyperglycemia, atherosclerosis, ischemic heart disease, stroke, neuropathy, and wound healing.

In a further aspect of the invention the present compounds are administered in combination with one or more further active substances in any suitable ratios. Such further active substances may for example be selected from antidiabetics, antiobesity agents, antihypertensive agents, agents for the treatment of complications resulting from or associated with diabetes and agents for the treatment of complications and disorders resulting from or associated with obesity. The following listing sets out several groups of

-29-

combinations. It will be understood that each of the agents named may be combined with other agents named to create additional combinations.

Thus, in a further embodiment of the invention the present compounds may be administered in combination with one or more antidiabetics.

5 Suitable antidiabetic agents include insulin, insulin analogues and derivatives such as those disclosed in EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), for example N^{εB29}-tetradecanoyl des (B30) human insulin, EP 214 826 and EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), for example Asp^{B28} human insulin, US 5,504,188 (Eli Lilly), for example Lys^{B28} Pro^{B29} human insulin, EP 368 187 (Aventis), for example Lantus®, GLP-I and GLP-I derivatives such as those
10 disclosed in WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), as well as orally active hypoglycemic agents.

 The orally active hypoglycemic agents preferably comprise imidazolines, sulphonylureas, biguanides, meglitinides, oxadiazolidinediones, thiazolidinediones, insulin sensitizers, insulin secretagogues, such as glimepiride, α-glucosidase inhibitors,
15 agents acting on the ATP-dependent potassium channel of the β-cells for example potassium channel openers such as those disclosed in WO 97/26265, WO 99/03861 and WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), or mitiglinide, or a potassium channel blocker, such as BTS-67582, nateglinide, glucagon antagonists such as those disclosed in WO 99/01423 and WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S and Agouron Pharmaceuticals, Inc.), GLP-I
20 antagonists, DPP-IV (dipeptidyl peptidase-IV) inhibitors, PTPase (protein tyrosine phosphatase) inhibitors, inhibitors of hepatic enzymes involved in stimulation of gluconeogenesis and/or glycogenolysis, glucose uptake modulators, activators of glucokinase (GK) such as those disclosed in WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707, and WO 02/08209 (Hoffman-La
25 Roche) or those disclosed in WO 03/00262, WO 03/00267 and WO 03/15774 (AstraZeneca), GSK-3 (glycogen synthase kinase-3) inhibitors, compounds modifying the lipid metabolism such as antilipidemic agents such as HMG CoA inhibitors (statins), compounds lowering food intake, PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor) ligands including the PPAR-alpha, PPAR-gamma and PPAR-delta subtypes, and RXR
30 (retinoid X receptor) agonists, such as ALRT-268, LG-1268 or LG-1069.

 In another embodiment, the present compounds are administered in combination with insulin or an insulin analogue or derivative, such as N^{εB29}-tetradecanoyl des (B30)

-30-

human insulin, Asp^{B28} human insulin, Lys^{B28} Pro^{B29} human insulin, Lantus®, or a mix-preparation comprising one or more of these.

In a further embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with a sulphonylurea such as glibenclamide, glipizide, tolbutamide, chloropamide, tolazamide, glimepiride, glicazide and glyburide.

In another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with a biguanide, for example, metformin.

In yet another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with a meglitinide, for example, repaglinide or nateglinide.

In still another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with a thiazolidinedione insulin sensitizer, for example, troglitazone, ciglitazone, pioglitazone, rosiglitazone, isaglitazone, darglitazone, englitazone, CS-011/CI-1037 or T 174 or the compounds disclosed in WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 and WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation).

In still another embodiment of the invention the present compounds may be administered in combination with an insulin sensitizer, for example, such as 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 or the compounds disclosed in WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 such as ragaglitazar (NN 622 or (-)-DRF 2725) (Dr. Reddy's Research Foundation) and 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 and WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S).

In a further embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with an α -glucosidase inhibitor, for example, voglibose, emiglitate, miglitol or acarbose.

In another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with an agent acting on the ATP-dependent potassium channel of the β -cells, for example, tolbutamide, glibenclamide, glipizide, glicazide, BTS-67582 or repaglinide.

90

-31-

In yet another embodiment of the invention the present compounds may be administered in combination with nateglinide.

In still another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with an antilipidemic agent or antihyperlipidemic agent for example cholestyramine, colestipol, clofibrate, gemfibrozil, lovastatin, pravastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, probucol, dextrothyroxine, fenofibrate or atorvastatin.

In still another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with compounds lowering food intake.

10 In another embodiment of the invention, the present compounds are administered in combination with more than one of the above-mentioned compounds for example in combination with metformin and a sulphonylurea such as glyburide; a sulphonylurea and acarbose; nateglinide and metformin; repaglinide and metformin, acarbose and metformin; a sulphonylurea, metformin and troglitazone; insulin and a sulphonylurea; insulin and metformin; insulin, metformin and a sulphonylurea; insulin and troglitazone; insulin and lovastatin; etc.

General terms used in the description of compounds herein described bear their usual meanings.

As used herein, the terms "(C₁-C₃)alkyl", "(C₁-C₄)alkyl" or "(C₁-C₆)alkyl" refer to 20 straight-chain or branched-chain saturated aliphatic groups of the indicated number of carbon atoms, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, and the like. The term "(C₁-C₆)alkoxy" represents a C₁-C₆ alkyl group attached through an oxygen and include moieties such as, for example, methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, and the like. The term "halogen" refers to fluoro, chloro, bromo, 25 and iodo. The term "(C₃-C₈) cycloalkyl" refers to a saturated or partially saturated carbocycle ring of from 3 to 8 carbon atoms, typically 3 to 7 carbon atoms. Examples of (C₃-C₈) cycloalkyl include but are not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and the like.

The term "optionally substituted," or "optional substituents," as used herein, 30 means that the groups in question are either unsubstituted or substituted with one or more of the substituents specified. When the groups in question are substituted with more than one substituent, the substituents may be the same or different. Furthermore, when using

-32-

the terms "independently," "independently are," and "independently selected from" mean that the groups in question may be the same or different. Certain of the herein defined terms may occur more than once in the structural formulae, and upon such occurrence each term shall be defined independently of the other.

5 It is understood that guinea pigs, dogs, cats, rats, mice, hamsters, and primates, including humans, are examples of patients within the scope of the meaning of the term "patient". Preferred patients include humans. The term "patient" includes livestock animals. Livestock animals are animals raised for food production. Ruminants or "cud-chewing" animals such as cows, bulls, heifers, steers, sheep, buffalo, bison, goats and
10 antelopes are examples of livestock. Other examples of livestock include pigs and avians (poultry) such as chickens, ducks, turkeys and geese. The patient to be treated is preferably a mammal, in particular a human being.

The terms "treatment", "treating" and "treat", as used herein, include their generally accepted meanings, i.e., the management and care of a patient for the purpose of
15 preventing, reducing the risk in incurring or developing a given condition or disease, prohibiting, restraining, alleviating, ameliorating, slowing, stopping, delaying, or reversing the progression or severity, and holding in check and/or treating existing characteristics, of a disease, disorder, or pathological condition, described herein, including the alleviation or relief of symptoms or complications, or the cure or
20 elimination of the disease, disorder, or condition. The present method includes both medical therapeutic and/or prophylactic treatment, as appropriate.

As used herein, the term "therapeutically effective amount" means an amount of compound of the present invention that is capable of alleviating the symptoms of the various pathological conditions herein described. The specific dose of a compound
25 administered according to this invention will, of course, be determined by the particular circumstances surrounding the case including, for example, the compound administered, the route of administration, the state of being of the patient, and the pathological condition being treated.

"Composition" means a pharmaceutical composition and is intended to encompass
30 a pharmaceutical product comprising the active ingredient(s) including compound(s) of Formula I, and the inert ingredient(s) that make up the carrier. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made

92

-33-

by admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 The term "suitable solvent" refers to any solvent, or mixture of solvents, inert to the ongoing reaction that sufficiently solubilizes the reactants to afford a medium within which to effect the desired reaction.

The term "unit dosage form" means physically discrete units suitable as unitary dosages for human subjects and other non-human animals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical carrier.

10 The compounds of the present invention may have one or more chiral centers and may exist in a variety of stereoisomeric configurations. As a consequence of these chiral centers the compounds of the present invention can occur as racemates, as individual enantiomers or mixtures of enantiomers, as well as diastereomers and mixtures of diastereomers. All such racemates, enantiomers, diastereomers and mixtures are within
15 the scope of the present invention, whether pure, partially purified, or unpurified mixtures. For the examples provided herein, when a molecule which contains a chiral center or centers of known configuration is presented, its stereochemistry is designated in the name and in the structural representation of the molecule. If the stereochemistry is unknown or undefined its stereochemistry is not designated in the name or in the
20 structural representation of the molecule. Embodiments of the invention include the Examples provided herein, and although the Example provided may be of one chiral or conformational form, or a salt thereof, further embodiments of the invention include all other stereoisomeric and or conformational forms of the examples described, as well as pharmaceutically acceptable salts thereof. These embodiments include any isolated
25 enantiomers, diastereomers, and or conformers of these structures, as well as any mixtures containing more than one form.

Furthermore, when a double bond or a fully or partially saturated ring system or more than one center of asymmetry or a bond with restricted rotatability is present in the molecule diastereomers may be formed. It is intended that any diastereomers, as
30 separated, pure or partially purified diastereomers or mixtures thereof are included within the scope of the invention. Furthermore, some of the compounds of the present invention

-34-

may exist in different tautomeric forms and it is intended that any tautomeric forms which the compounds are able to form are included within the scope of the present invention.

The term "enantiomeric enrichment" as used herein refers to the increase in the amount of one enantiomer as compared to the other. A convenient method of expressing the enantiomeric enrichment achieved is the concept of enantiomeric excess, or "ee", which is found using the following equation:

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

wherein E^1 is the amount of the first enantiomer and E^2 is the amount of the second enantiomer. Thus, if the initial ratio of the two enantiomers is 50:50, such as is present in a racemic mixture, and an enantiomeric enrichment sufficient to produce a final ratio of 70:30 is achieved, the ee with respect to the first enantiomer is 40%. However, if the final ratio is 90:10, the ee with respect to the first enantiomer is 80%. An ee of greater than 90% is preferred, an ee of greater than 95% is most preferred and an ee of greater than 99% is most especially preferred. Enantiomeric enrichment is readily determined by one of ordinary skill in the art using standard techniques and procedures, such as gas or high performance liquid chromatography with a chiral column. Choice of the appropriate chiral column, eluent and conditions necessary to effect separation of the enantiomeric pair is well within the knowledge of one of ordinary skill in the art. In addition, the specific stereoisomers and enantiomers of compounds of formula I can be prepared by one of ordinary skill in the art utilizing well known techniques and processes, such as those disclosed by J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), and European Patent Application No. EP-A-838448, published April 29, 1998. Examples of resolutions include recrystallization techniques or chiral chromatography.

The compounds of Formula I, can be prepared by one of ordinary skill in the art following a variety of procedures, some of which are illustrated in the procedures and schemes set forth below. The particular order of steps required to produce the compounds of Formula I is dependent upon the particular compound to being synthesized, the starting compound, and the relative lability of the substituted moieties. The reagents or starting materials are readily available to one of skill in the art, and to the

-35-

extent not commercially available, are readily synthesized by one of ordinary skill in the art following standard procedures commonly employed in the art, along with the various procedures and schemes set forth below.

5 The following Schemes, Preparations, Examples and Procedures are provided to better elucidate the practice of the present invention and should not be interpreted in any way as to limit the scope of the same. Those skilled in the art will recognize that various modifications may be made while not departing from the spirit and scope of the invention. All publications mentioned in the specification are indicative of the level of those skilled in the art to which this invention pertains.

10 The optimal time for performing the reactions of the Schemes, Preparations, Examples and Procedures can be determined by monitoring the progress of the reaction via conventional chromatographic techniques. Furthermore, it is preferred to conduct the reactions of the invention under an inert atmosphere, such as, for example, argon, nitrogen. Choice of solvent is generally not critical so long as the solvent employed is
15 inert to the ongoing reaction and sufficiently solubilizes the reactants to effect the desired reaction. The compounds are preferably isolated and purified before their use in subsequent reactions. Some compounds may crystallize out of the reaction solution during their formation and then collected by filtration, or the reaction solvent may be removed by extraction, evaporation, or decantation. The intermediates and final products
20 of Formula I may be further purified, if desired by common techniques such as recrystallization or chromatography over solid supports such as silica gel or alumina.

The skilled artisan will appreciate that not all substituents are compatible with all reaction conditions. These compounds may be protected or modified at a convenient point in the synthesis by methods well known in the art.

25 The terms and abbreviations used in the instant Schemes, Preparations, Examples and Procedures have their normal meanings unless otherwise designated. For example, as used herein, the following terms have the meanings indicated: "psi" refers to pounds per square inch; "TLC" refers to thin layer chromatography; "HPLC" refers to high performance liquid chromatography; "R_f" refers to retention factor; "R_t" refers to
30 retention time; "δ" refers to part per million down-field from tetramethylsilane; "MS" refers to mass spectrometry, Observed Mass indicates [M+H] unless indicated otherwise. "MS(APCI)" refers to atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry, "UV"



-36-

refers to ultraviolet spectrometry, "¹H NMR" refers to proton nuclear magnetic resonance spectrometry. "LCMS" refers to liquid chromatography-mass spectrometry, "GC/MS" refers to gas chromatography/mass spectrometry. "IR" refers to infra red spectrometry, and the absorption maxima listed for the IR spectra are only those of interest and not all of the maxima observed. "RT" refers to room temperature.

"THF" refers to tetrahydrofuran, "LAH" refers to lithium aluminum hydride, "LDA" refers to lithium diisopropylamide, "DMSO" refers to dimethylsulfoxide, "DMF" refers to dimethylformamide, "EtOAc" refers to ethyl acetate, "Pd-C" refers to palladium on carbon, "DCM" refers to dichloromethane, "DMAP" refers to dimethylaminopyridine, "LiHMDS" refers to Lithium Hexamethyldisilane, "TFA" refers to trifluoroacetic acid, "EDAC" refers to *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, "HOBT" refers to 1-Hydroxy benzotriazole, "Bn-9-BBN" refers to Benzyl -9-borabicyclo[3.3.1]nonane, "Pd(dppf)Cl₂" refers to [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium(II), "EDCI" refers to *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, "DBU" refers to 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecene-7, "TBSCl" refers to tert-butyl-dimethyl-silyloxymethyl chloride, "NBS" refers to N-Bromosuccinimide, "TsOH" refers to p-toluenesulfonic acid, "DCE" refers to dichloroethane, "DAST" refers to (Diethylamino)sulfur trifluoride, "EA/H" refers to ethyl acetate/hexanes mixture, "Pd₂(dba)₃" refers to Bis(dibenzylideneacetone)palladium, "BINAP" refers to 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene, "NMP" refers to N-Methylpyrrolidine, "TMSCN" refers to Trimethylsilyl cyanide, "TBAF" refers to Tetrabutylammonium fluoride, "Tf₂O" refers to trifluoromethanesulfonic anhydride, "TBSO" refers to tert-butyl-dimethyl-silyloxy, "OTf" refers to trifluoromethanesulfonate, MeTi(Oi-Pr)₃ refers to methyltitanium triisopropoxide, "BBr₃" refers to boron tribromide, "PBr₃" refers to phosphorous tribromide, "Pd(PPh₃)₄" refers to tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), "OAc" refers to acetate, "DME" refers to dimethylethane, "Et₂O" refers to diethyl ether, "(Ph₃P)₄Pd" refers to tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), "DMFDMA" refers to N,N-dimethylformamide dimethyl acetal, "Et₃N" refers to triethylamine, "tBu" refers to t-butyl, "DIPEA" refers to diisopropylethyl amine, "EDC" refers to -(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, "HOAc" refers to acetic acid, "boc" refers to t-butoxycarbonyl. In a structure, "Ph" refers to phenyl, "Me" refers to

96

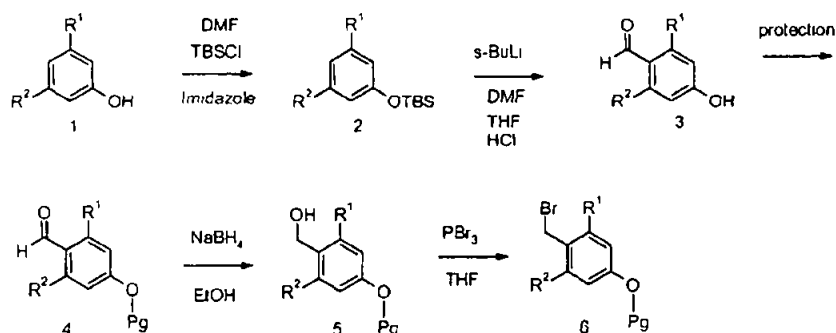
-37-

methyl, "Et" refers to ethyl, "Bn" refers to benzyl, "MeOH" refers to methanol, "OTf" refers to trifluoromethanesulfonate, "TIPSO" refers to triisopropylsilanyloxy, "TBSO" refers to tert-butyl-dimethyl-silanyloxy.

The Examples provided herein are illustrative of the invention claimed herein and are not intended to limit the scope of the claimed invention in any way. The preparations and examples are named using AutoNom 2.2 in ChemDraw Ultra, or AutoNom 2000 in MDL ISIS/Draw version 2.5 SP1 from MDL Information Systems, Inc., or are provided by Chemical Abstracts Services.

A Varian INOVA 400 MHz spectrometer is used to obtain ^1H NMR Spectra the in the solvent indicated. An Agilent HP1100 instrument equipped with a Mass Spectrometer (Agilent MSD SL) is used to obtain LCMS. A Waters Xterra C18 (2.1 X 50 mm, 3.5 micron) is used as stationary phase and a standard method is a gradient of 5-100 % acetonitrile/methanol (50:50) with 0.2 % ammonium formate over 3.5 minutes then held at 100 % B for 0.5 minutes at a column temperature of 50 °C and a flow rate of 1.0 mL/min. Another standard method is a gradient of 5-100 % acetonitrile/methanol (50:50) with 0.2 % ammonium formate over 7.0 minutes then held at 100 % B for 1.0 minutes at a column temperature of 50°C and a flow rate of 1.0 mL/min. Additional MS analysis via Agilent MSD (loop machine) is standard Flow injection Analysis (FLA), no column is present and flow is 0.5 ml/min of 80% MeOH with 6.5mM Ammonium Acetate for 30secs run time.

Scheme A



In Scheme A, an optionally substituted phenol (1) is protected (e.g, with TBSCl) to form compound 2, and then compound 2 is converted to the aldehyde (3). Compound 3 is reacted with a compound containing a protecting group (Pg) and leaving group (Lg)

2457

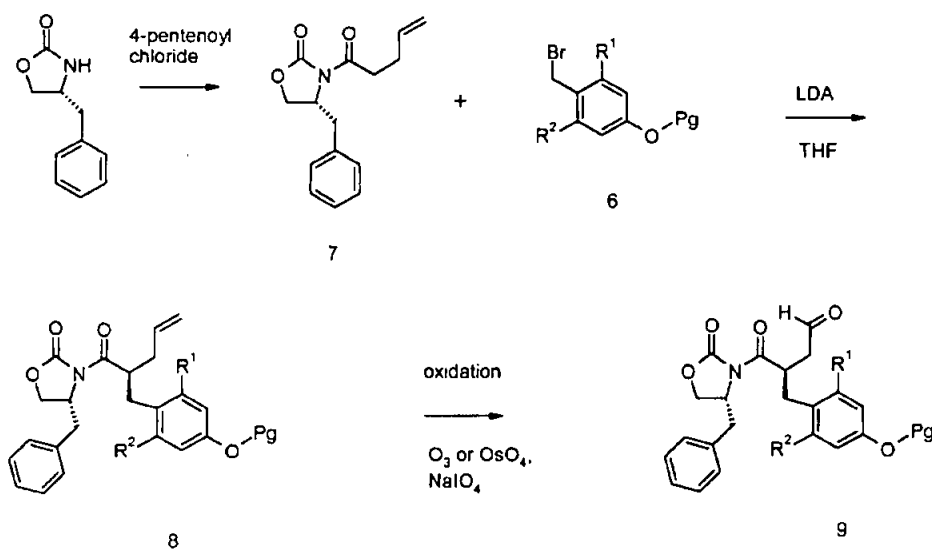
-38-

to give the ether compound 4. Pg can be $-\text{CH}_3$ or $-\text{CH}_2\text{-phenyl}$ and Lg can be mesylate or halo. Preferably, the Lg-Pg compound is I-CH_3 or $\text{Br-CH}_2\text{-phenyl}$. The aldehyde is reduced to form the alcohol (5) and then converted to compound 6. Preferably, compound 5 is halogenated with PBr_3 to give the 2-bromo-methyl compound.

5 Protection and deprotection of the compounds to form compounds of formula I and others are well known to the skilled artisan and are described in the literature. (For example, see: Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley and Sons Inc., 1999).

10

Scheme B

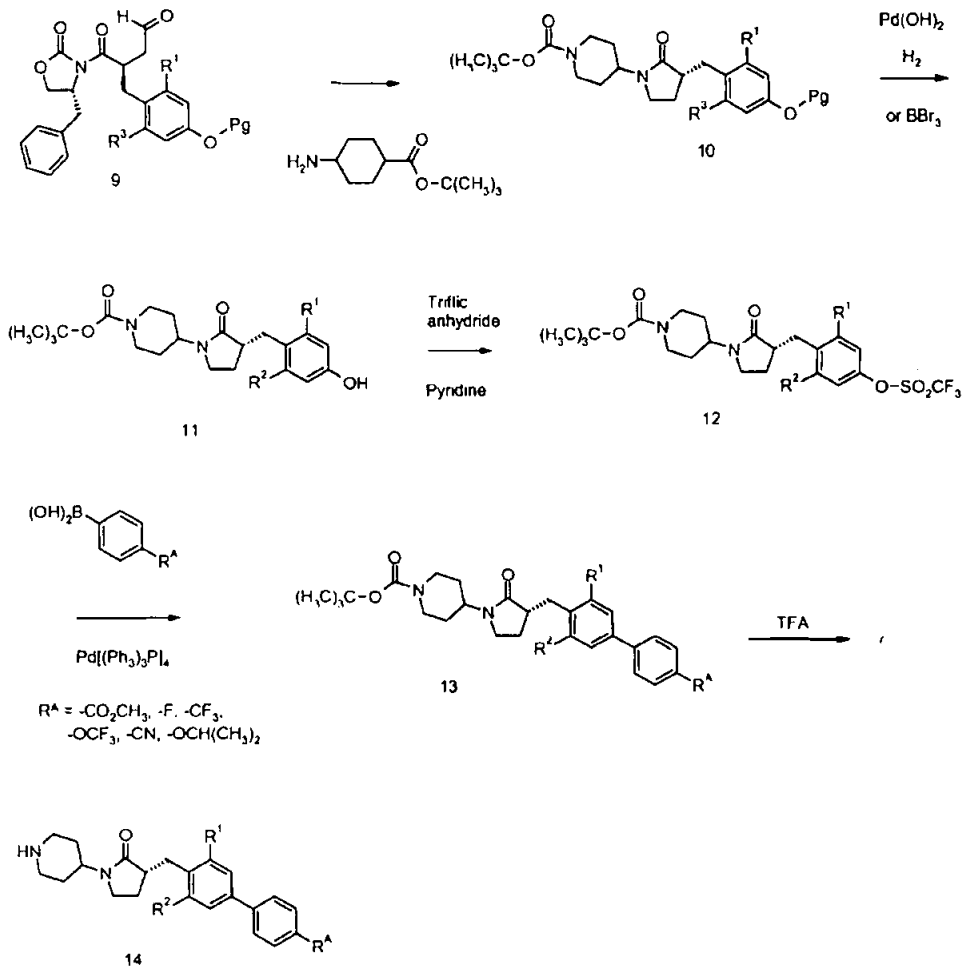


Scheme B shows the stereo specific synthesis to form the intermediate compound 9. Compound 7 is formed by acylating commercially available (R)-4-benzyl-oxazolidin-2-one with 4-pentenoyl chloride. It is then alkylated with an optionally substituted benzene ring (6) (see Scheme A) to give compound of 8. Compound 8 is oxidized to form the aldehyde intermediate compound 9 using ozone and triphenylphosphine or osmium tetroxide and an oxidant such as sodium metaperiodate.

58

-39-

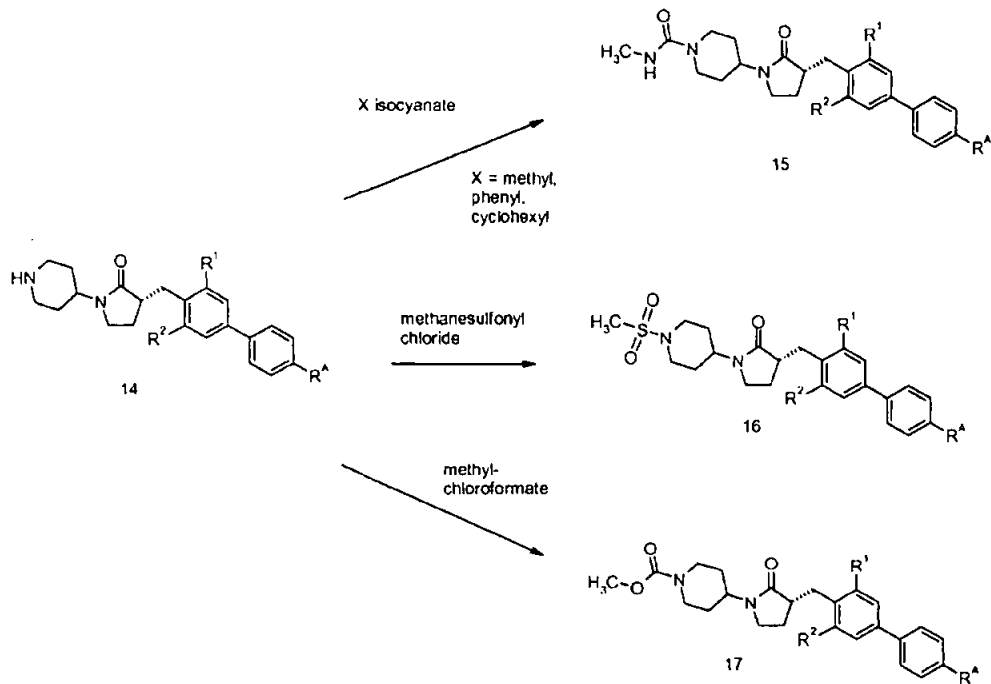
Scheme C



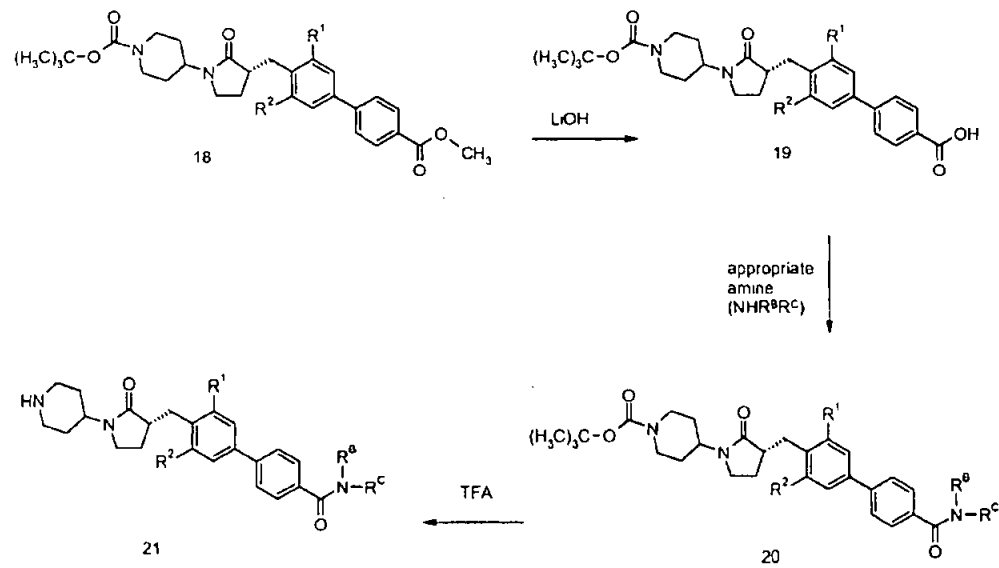
9

-40-

Scheme D

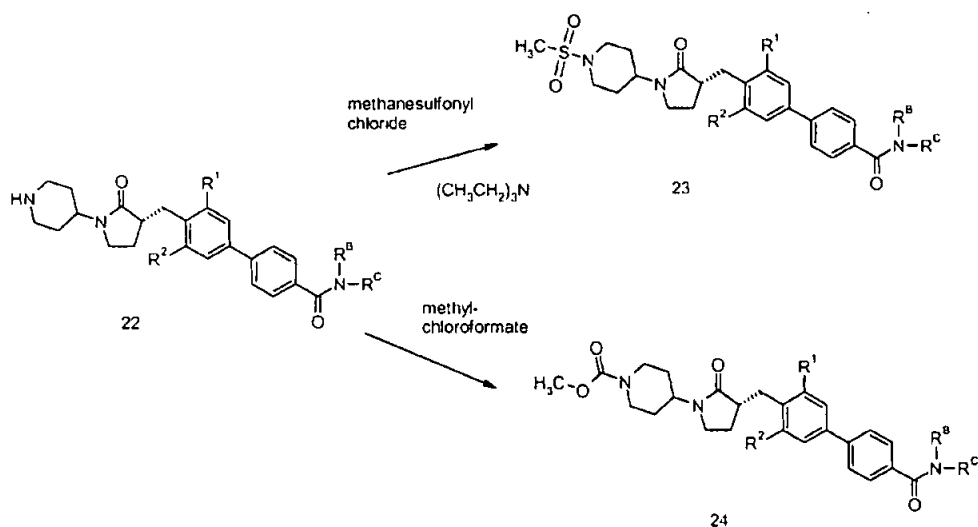


Scheme E



-41-

Scheme F

Preparation 1

5

2,6-dichloro-4-hydroxy-benzaldehyde

Dissolve 3,5 dichlorophenol (1 kg, 6.13 mol) in 3 L dimethylformamide (DMF) and cool to 0°C. Add imidazole (918.74 g, 6.75 mol), followed by tertbutyldimethylsilyl chloride (1017.13g, 6.75 mol). Warm the mixture to room temperature and stir for 15 minutes. Pour into water (6 L) and extract with ether (4 L). Wash the organic layer with water 2 times, 10% aqueous lithium chloride solution then brine before drying over sodium sulfate. Filter and concentrate under vacuum to obtain tert-butyl-(3,5-dichloro-phenoxy)-dimethyl-silane (1700 g) as an oil.

Dissolve tert-butyl-(3,5-dichloro-phenoxy)-dimethyl-silane (425 g, 1.5 mol) in 4 L dry tetrahydrofuran and cool to -68°C. Slowly add 1.1 equivalents of sec-butyl lithium (103.1 g, 1.61 mol) at -68°C (~1.75 hr). After addition is complete stir the reaction at -70°C for 30 min. Add dimethylformamide (168.5 g, 2.3 mol) and stir the reaction at -70°C for 1 hr. Add 1 M hydrochloric acid in water (3.5 L) and allow the reaction to warm to room temperature.

Pour the reaction mixture into ether (5 L), wash with water then brine. Dry over sodium sulfate and concentrate under vacuum to an orange solid. Triturate with cold dichloromethane and filter to recover 250 g (80 %) pale yellow solid.

61

-42-

Preparation 2

2,6-dichloro-4-methoxy-benzaldehyde

Combine 2,6-dichloro-4-hydroxy-benzaldehyde (120 g, 628.24 mmol) and potassium carbonate (173.65 g, 1256.5 mmol) in 900 mL dimethylformamide and treat with iodomethane (107 g, 753.9 mmol). Stir the reaction at room temperature for 3 hours. Filter off solids and pour into 6 L of water. Filter solids, wash several times with water, air dry and dissolve in ethyl acetate. Wash with water, followed by brine and then dry over sodium sulfate. Filter and concentrate under vacuum to ~100 mL volume, at which point, solids start to crash out. Filter then concentrate down the filtrate to yield a second crop. Wash with hexane, combine all solids and vacuum dry to yield 112.3 g of off-white, solid: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.41 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

Preparation 3

2,6-dichloro-4-benzyloxy-benzaldehyde

Treat a mixture of 2,6-dichloro-4-hydroxy-benzaldehyde (250 g, 1.3 mol) and potassium carbonate (361.8 g, 2.62 mol) in 2 L dimethylformamide with benzyl bromide (268.64 g, 1.57 mol). Stir the reaction at room temperature for 1 hour. Filter off solids and pour into 12 L of water. Filter off solid, wash several times with water, air dry and dissolve in ethyl acetate. Dry over magnesium sulfate, filter and concentrate under vacuum to ~1.5 L. Allow to sit overnight then filter. Wash solid with minimal amount of hexane and vacuum dry. Concentrate the filtrate under vacuum and triturate with hexane to yield a second crop of product which when combined with the first crop equals 245 g white crystals. Repeat to obtain a 3rd crop of 80 g as a light-tan powder (88% overall yield): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.26 (s, 1H), 7.43 (m, 5H), 7.28 (s, 2H), 5.25 (s, 2H).

Preparation 4

(2,6-dichloro-4-methoxy-phenyl)-methanol

Suspend 2,6-dichloro-4-methoxy-benzaldehyde (112 g, 546 mmol) in 1500 mL ethanol and cool in an ice bath to 7°C. Add sodium borohydride (20.67, 546 mmol) portionwise to obtain a solution. Remove the ice bath and stir for 2 hours. Carefully add reaction mixture to saturated ammonium chloride solution (~4L) and stir until fully quenched. Extract with dichloromethane (3 x 1L) and dry the combined organic extracts

62

-43-

over sodium sulfate. Filter and concentrate under vacuum to yield 113 g of a light-tan solid: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.07 (s, 1H).

Preparation 5

(2,6-dichloro-4-benzyloxy-phenyl)-methanol

- 5 Prepare the title compound essentially as prepared by the method of Preparation 4. NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.38 (m, 4H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.05 (t, 1H), 4.59 (d, 2H).

Preparation 6

2-bromomethyl-1,3-dichloro-5-methoxy-benzene

- 10 Dissolve (2,6-dichloro-4-methoxy-phenyl)-methanol (113 g, 545.76 mmol) in 1200 mL dry THF and cool to 0 deg under nitrogen. Add PBr_3 (59.1 g, 218.3 mmol) under nitrogen and stir at 0°C for 30 minutes. Pour into saturated aqueous NaHCO_3 and extract with EtOAc. Dry and concentrate under vacuum to obtain 129.4 g product as an off-white solid. NMR (CDCl_3) δ 6.88 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

- 15 Preparation 7

2-bromomethyl-1,3-dichloro-5-benzyloxy-benzene

Prepare the title compound essentially as prepared by the method of Preparation 6 in an 89% yield. ES MS (m/z): 347 ($M + 1$).

Preparation 8

- 20 (R)-4-benzyl-3-pent-4-enoyl-oxazolidin-2-one

- Flush with nitrogen a 12 L 3-neck round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, internal temperature probe/ N_2 inlet, and 1L addition funnel for 20 min and then add (R)-4-benzyl-2-oxazolidinone (250 g, 1.41 mol). Dilute with tetrahydrofuran (THF) (1.8 L) and cool in a dry ice/acetone bath until the internal temperature is -74°C. Transfer a 1.6M hexanes solution of n-butyllithium (970 mL, 1.552 mol) to the addition funnel via cannula, and add to the oxazolidinone solution at a rate such that the internal temperature does not reach above -65°C. After the addition is complete, allow the reaction to stir in the cooling bath 30 min. Transfer 4-pentenoyl chloride (175 mL, 1.585 mol) to the addition funnel and add dropwise to the anion solution over a 25 min period. Stir the reaction for 45 min in the cooling bath. Remove the cooling bath and stir the reaction 18 hr as it slowly reaches room temperature. Dilute the mixture with 1N aqueous
- 25
- 30

63

-44-

- hydrochloric acid (1.5L) and diethyl ether (1 L). Separate the layers and wash the organic phase with water (2X 1L) then brine (1 L). Extract the combined aqueous washes with ether (1 L). Dry the combined organic phases over anhydrous magnesium sulfate, filter, and concentrate to 390 g of a light tan oil. Purify this material by silica gel chromatography using hexanes:ethyl acetate to obtain 345 g (94.5%) of a clear, yellow oil.

Preparation 9

- (R)-4-benzyl-3-[(S)-2-(4-benzyloxy-2,6-dichloro-benzyl)-pent-4-enoyl]-oxazolidin-2-one
- Stir a mixture of (R)-4-benzyl-3-pent-4-enoyl-oxazolidin-2-one (345 g, 1.33 mol) and THF (1.8 L) in a 12 L 3-neck round bottom flask, with internal temperature probe/nitrogen inlet and addition funnel, under a nitrogen atmosphere and cool to -75°C. Transfer 1 M LiHMDS (1.6 L) to the addition funnel and add at a rate such that the internal temperature does not reach above -60°C. After the addition is complete, allow the reaction to stir at -25°C for 30 min then cool to about -60°C. At this point add solid 2-bromomethyl-1,3-dichloro-5-benzyloxy-benzene portionwise over 5 min. After the addition is complete, transfer the reaction vessel to a -10°C acetone bath and maintain the internal reaction temperature below 10°C for 1 hr. Cool the mixture to 0°C then quench with 2 L aqueous 1N hydrochloric acid. Transfer the mixture to a 22 L separatory funnel and dilute with 2.5 L water and 2 L ether. Separate the layers and extract the aqueous layer with ether. Dry the combined organic phase over anhydrous magnesium sulfate, filter and concentrate to 800 g of a thick oil. Purify by silica gel chromatography using hexanes:ethyl acetate to obtain 597 g, (86 %) of a colorless oil.

Preparation 10

- (R)-4-((R)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-3-(4-benzyloxy-2,6-dichloro-benzyl)-4-oxo-butyraldehyde

- Cool a mixture of (R)-4-benzyl-3-[(S)-2-(4-benzyloxy-2,6-dichloro-benzyl)-pent-4-enoyl]-oxazolidin-2-one (100 g, 190.68 mmol) and dichloromethane (800 mL) to -74°C. Bubble ozone, produced via the A-113 ozone generator at a rate of 75%, through the reaction via carrier air at a rate of 5 CFM until the solution takes on a blue color (approx 3 hr). Add triphenylphosphine (60 g, 228.8 mmol) as a solution in 200 mL dichloromethane and allow the reaction to stir while reaching room temperature over

64

-45-

night. Concentrate the solution under vacuum and purify by silica gel chromatography using a gradient of 20-50% ethyl acetate in hexanes to obtain 82.1 g (82 %) of the product as a white foam: MS (m/z): 526 (M+).

Alternate procedure for making (R)-4-((R)-4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-3-(4-benzyloxy-2,6-dichloro-benzyl)-4-oxo-butyaldehyde:

Treat a mixture of (R)-4-benzyl-3-[(S)-2-(4-benzyloxy-2,6-dichloro-benzyl)-pent-4-enoyl]-oxazolidin-2-one (0.96 g, 1.8 mmol), THF (21 mL) and water (7 mL) with 2.5% osmium tetroxide in t-butanol (46 mg, 0.18 mmol). Add sodium periodate (1.17 g, 5.5 mmol) and stir the reaction 4 hr at room temperature. Quench the reaction with water and extract with ethyl acetate. Wash the organic phase with aqueous 1N sodium thiosulfate then brine. Dry the organic layer over magnesium sulfate, filter, and concentrate under vacuum. Purify the crude material by silica gel chromatography using hexanes: ethyl acetate to elute the pure product. Concentrate the fractions containing product under vacuum to afford 0.46 g (48%) of desired product. MS (m/z): 526 (M+).

Preparation 11

(R)-4-benzyl-3-[(S)-2-(4-methoxy-2,6-dichloro-benzyl)-pent-4-enoyl]-oxazolidin-2-one

Stir a mixture of (R)-4-benzyl-3-pent-4-enoyl-oxazolidin-2-one (5.0 g, 19.3 mmol) and tetrahydrofuran (75 mL) in a 250 mL round bottom flask at -75°C. Transfer 2 M LDA (14.5 mL) to the flask via syringe and add at a rate such that the internal temperature does not reach above -60°C. After the addition is complete, allow the reaction to stir at -25°C for 30 min then cool to about -60°C. At this point, add a solution of 2-bromomethyl-1,3-dichloro-5-methoxy-benzene (7.76 g, 28.96 mmol) in THF (25 mL). After the addition is complete, the reaction vessel is allowed to slowly warm up to 0°C, and maintain the internal reaction temperature at 0°C for 4 hr. Quench the reaction with 30 mL aqueous 1N hydrochloric acid. Transfer the mixture to a 500 mL separatory funnel and dilute with 100 mL water and 100 mL ether. Separate the layers and extract the aqueous layer with ether. Dry the combined organic phase over anhydrous sodium sulfate, filter and concentrate to give a thick oil. Purify by silica gel chromatography using hexanes:ethyl acetate to obtain 6.65 g, (76 %) of a pale yellow oil.

-46-

Preparation 12

(R)-4-((R)-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-3-(4-methoxy-2,6-dichloro-benzyl)-4-oxo-butyaldehyde

Treat a mixture of (R)-4-benzyl-3-[(S)-2-(4-methoxy-2,6-dichloro-benzyl)-pent-4-enoyl]-oxazolidin-2-one (6.65 g, 14.87 mmol), tetrahydrofuran (140 mL) and water (45 mL) with 2.5% osmium tetroxide in t-butanol (378 mL, 1.487 mmol). Add sodium periodate (9.55 g, 44.63 mmol) and stir the reaction 4 hr at room temperature. Quench the reaction with water and extract with ethyl acetate. Wash the organic phase with aqueous 1N sodium thiosulfate then brine. Dry the organic layer over magnesium sulfate, filter, and concentrate under vacuum. Purify the crude material by silica gel chromatography using hexanes: ethyl acetate to elute the pure product. Concentrate the fractions containing product under vacuum to afford 3.35 g (49%) of desired product. MS (m/z): 451 (M+).

Preparation 13

4-[(R)-3-(4-Benzyloxy-2,6-dichloro-benzyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Treat a solution of (R)-4-((R)-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-3-(4-benzyloxy-2,6-dichloro-benzyl)-4-oxo-butyaldehyde (Preparation 10) (4.0 g, 7.6 mmol) and 4-Amino-1N-Boc-piperidine (1.5 g, 7.6 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) with acetic acid (0.4 mL, 7.6 mmol) and stir the reaction 1 hr at room temperature. Treat the reaction with sodium triacetoxyborohydride (3.2 g, 15 mmol) and stir overnight at room temperature. Quench the reaction with water and separate the organic layer. Wash the organic with brine, dry over MgSO₄, filter, and remove the solvent. Purify the crude by silica gel column chromatography using Hexanes:EtOAc to elute the pure product. Remove the solvent to afford 2.35 g (58%) of desired product. MS (m/e): 555 (M + Na⁺).

Preparation 14

4-[(R)-3-(2,6-Dichloro-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Treat a solution of 4-[(R)-3-(4-Benzyloxy-2,6-dichloro-benzyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Preparation 13) (2.2 g, 4.1 mmol) in EtOAc (50 mL) with Palladium Hydroxide on carbon (0.1 g). Purge the solution with Hydrogen and stir the reaction overnight under 1 atm of hydrogen. Filter the reaction

66

-47-

through celite to remove the catalyst. Remove the solvent to afford 1.6 g (87%) of desired product. MS (m/e): 441 (M-1).

Preparation 15

5 4-[(R)-3-(2,6-Dichloro-4-trifluoromethanesulfonyloxy-benzyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Cool a solution of 4-[(R)-3-(2,6-Dichloro-4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Preparation 14) (1.5 g, 3.3 mmol) in Pyridine (15 mL) to 0°C and treat with trifluoromethanesulfonic anhydride (0.8 mL, 4.9 mmol). Allow the reaction to warm to room temperature. After stirring for 2 hr at room
10 temperature, quench the reaction with 1N HCl and extract with EtOAc. Wash the organic with brine, dry over MgSO₄, and filter. Remove the solvent to afford 1.6 g (86%) of desired product. MS (m/e): 597 (M + Na⁺).

Preparation 16

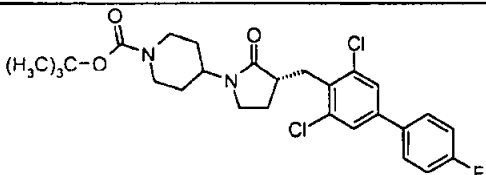
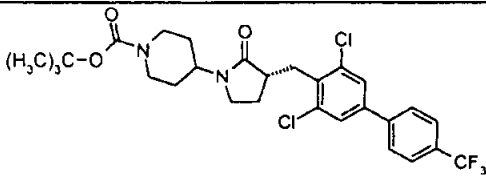
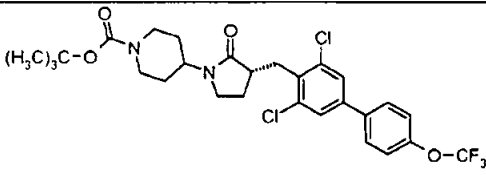
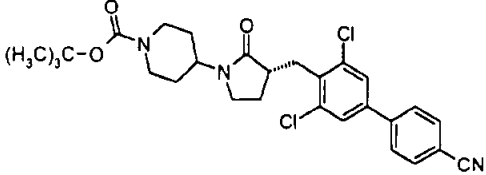
15 4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-methoxycarbonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Treat a solution of 4-[3-(2,6-Dichloro-4-trifluoromethanesulfonyloxy-benzyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Preparation 15) (0.5 g, 0.9 mmol), 4-methoxycarbonylphenylboronic acid (0.31 g, 1.7 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.1 g, 0.1 mmol) in DME (5 mL) with 2M
20 aqueous K₂CO₃ (1.3 mL), heat the reaction to 80°C, and stir overnight. Cool the reaction and quench with 1N HCl. Extract the aqueous with EtOAc. Wash the organic with brine, dry over MgSO₄, and filter. Purify the crude by silica gel column chromatography using Hexanes:EtOAc to elute the pure product. Remove the solvent to afford 0.43 g (88%) of desired product. MS (m/e): 583 (M + Na⁺).

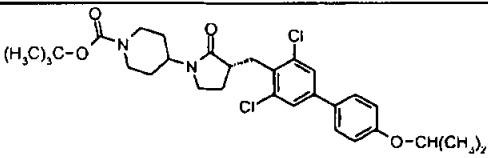
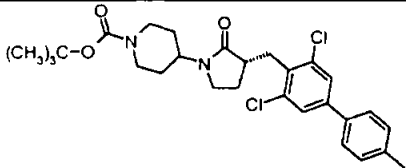
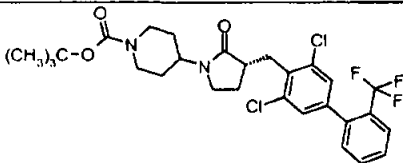
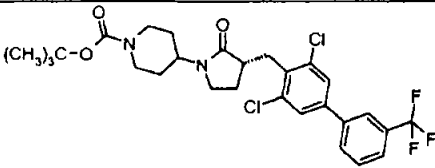
25

62

Table 1: Prepare the Preparations in Table 1 essentially as described in Preparation 16 except for 4-methoxycarbonylphenylboronic acid is replaced by the reagent as indicated in column 3.

Preparation	Structure and name	Reagent	Mass Spec
17	 4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	4-Fluoro-phenyl boronic acid	MS (m/z): 421 (M-BOC ⁺)
18	 4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	4-(Trifluoro-methyl)phenyl boronic acid	MS (m/z): 471 (M-BOC ⁺)
19	 4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	4-(Trifluoro-methoxy)-phenyl boronic acid	MS (m/z): 487 (M-BOC ⁺)
20	 4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	4-Cyano-phenyl boronic acid	MS (m/z): 428 (M-BOC ⁺)

68

	4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester		
21	 4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-isopropoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	4-Isopropoxyphenyl boronic acid	MS (m/z): 461 (M-BOC ⁺)
22	 4-[3-(3,5-Dichloro-4'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	4-Methylboronic acid	MS (m/z): 418 (M-BOC ⁺)
23	 4-[3-(3,5-Dichloro-2'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	2-Trifluoromethylboronic acid	MS (m/z): 428 (M-BOC ⁺)
24	 4-[3-(3,5-Dichloro-3'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-	3-Trifluoromethylboronic acid	MS (m/z): 428 (M-BOC ⁺)

-50-

	yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester		
--	---	--	--

Preparation 25

4-[(R)-3-(4'-Carboxy-3,5-dichloro-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

- 5 Treat a solution of 4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-methoxycarbonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Preparation 16) (0.4 g, 0.7 mmol) in THF (5 mL) with 1N aqueous LiOH (3.6 mL). Stir the reaction overnight at room temperature. Quench the reaction with 1N HCl and extract with EtOAc. Wash the organic with brine, dry over MgSO₄, and filter. Remove the solvent to afford 0.37 g (96%) of desired product. MS (m/e): 569 (M + Na⁺).
- 10

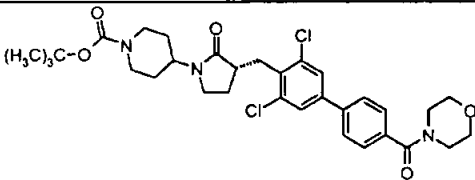
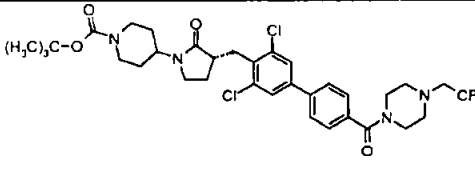
Preparation 26

4-{(R)-3-[3,5-Dichloro-4'-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-biphenyl-4-ylmethyl]-2-oxo-pyrrolidin-1-yl}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

- 15 Stir a solution of 4-[(R)-3-(4'-Carboxy-3,5-dichloro-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Preparation 25) (0.1 g, 0.18 mmol), 4-(Trifluoromethyl)piperidine Hydrochloride (42 mg, 0.22 mmol), N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide hydrochloride (42 mg, 0.22 mmol), 1-Hydroxybenzotriazole (73 mg, 0.22 mmol) and 4-Methylmorpholine (0.08 mL, 0.73 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) at room temperature for 6 hr. Quench the reaction with 1N HCl and extract with EtOAc. Wash the organic with brine, dry over MgSO₄, and filter. Purify the crude by silica gel column chromatography using Hexanes:EtOAc to elute the pure product. Remove the solvent to afford 0.10 g (80%) of desired product. MS (m/e): 582 (M-BOC⁺).
- 20

-51-

Table 2: Prepare the Preparations in Table 2 essentially as described in Preparation 26 except for 4-(Trifluoromethyl)piperidine Hydrochloride is replaced by the reagent as indicated in column 3.

Preparation	Structure and name	Reagent	Mass Spec
27	 4-((R)-3-((3,5-Dichloro-4'-(morpholine-4-carbonyl)-biphenyl-4-yl)methyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	Morpholine	MS (m/z): 516 (M-BOC ⁺)
28	 4-((R)-3-((3,5-Dichloro-4'-(4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazine-1-carbonyl)-biphenyl-4-yl)methyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	1-(2,2,2-Trifluoro-ethyl)-piperazine trifluoroacetic acid*	MS (m/z): 597 (M-BOC ⁺)

*Journal of Organic Chemistry, vol 31, no 11, pg 3867 (1966).

5

Preparation 29

(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid

Treat a solution of 4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Preparation 17) (0.85 g, 0.18 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) with Trifluoroacetic acid (2 mL). Stir the reaction 1 hr at room temperature. Concentrate the reaction *in vacuo*. Purify the crude on a SCX column using 2M NH₄ in MeOH to elute the pure product. Remove the solvent to afford 0.59 g (85%) of product. MS (m/e): 421 (M+1).

-52-

Table 3: Prepare the Preparations in Table 3 essentially as described in Preparation 29 except for 4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester is replaced by the Preparation listed in column 3.

Preparation	Structure and name	Reagent Preparation	Mass Spec
30	(R)-3-[3,5-Dichloro-4'-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-biphenyl-4-ylmethyl]-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid	26	MS (m/z): 582 (M+1)
31	(R)-3-[3,5-Dichloro-4'-(morpholine-4-carbonyl)-biphenyl-4-ylmethyl]-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid	27	MS (m/z): 516 (M+1)
32	(R)-3-[3,5-Dichloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-biphenyl-4-ylmethyl]-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one	28	MS (m/z): 597 (M+1)
33	(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid	19	MS (m/z): 487 (M+1)
34	(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid	20	MS (m/z): 428 (M+1)
35	(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-isopropoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid	21	MS (m/z): 461 (M+1)
36	(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid	18	MS (m/z): 471 (M+1)
37	3-(3,5-Dichloro-4'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid	22	MS (m/z): 418 (M+1)

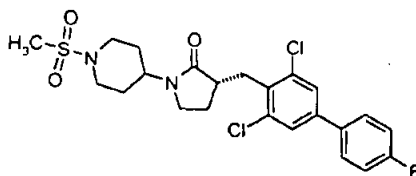
72

-53-

38	3-(3,5-Dichloro-2'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid	23	MS (m/z): 428 (M+1)
39	3-(3,5-Dichloro-3'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid	24	MS (m/z): 428 (M+1)

Example 1

(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-1-(1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-pyrrolidin-2-one



5

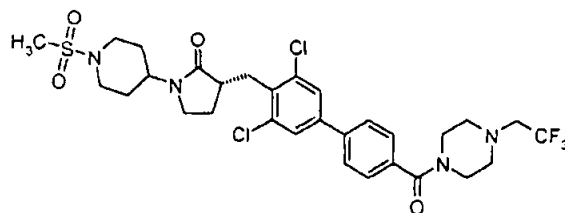
Treat a solution of (R)-3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid (Preparation 29) (0.10 g, 0.19 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) with methanesulfonyl chloride (0.02 mL, 0.28 mmol) and triethylamine (0.07 mL, 0.48 mmol) and stir the reaction for 1 hr at room temperature. Quench the reaction with 1N HCl and extract with Et₂O. Wash the organic with brine, dry over MgSO₄, and filter. Remove the solvent to afford 0.07 g (73%) of product. MS (m/e): 500 (M+1).

10

Example 2

3-{3,5-Dichloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-biphenyl-4-ylmethyl}-1-(1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-pyrrolidin-2-one

15

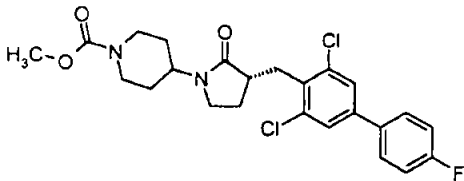


Prepare Example 2 essentially as described in Example 1 except for use (R)-3-{3,5-Dichloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazine-1-carbonyl]-biphenyl-4-ylmethyl}-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one (Preparation 28). MS (m/z): 675 (M+1).

23

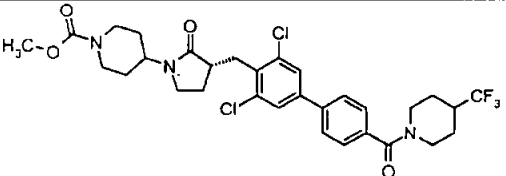
Example 3

4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid methyl ester

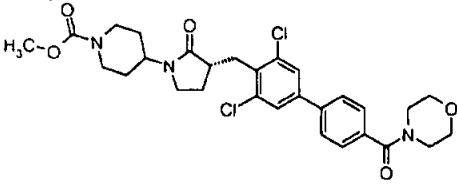


5 Treat a solution of (R)-3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid (Preparation 29) (0.10 g, 0.19 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) with methyl chloroformate (0.03 mL, 0.36 mmol) and triethylamine (0.07 mL, 0.48 mmol). Stir the reaction for 1 hr at room temperature. Quench the reaction with 1N HCl and extract with Et₂O. Wash the organic with brine, dry over
10 MgSO₄, and filter. Remove the solvent to afford 0.085 g (74%) of product. MS (m/e): 479 (M+1).

Table 4: Prepare the Examples in Table 4 essentially as described in Example 3 except for
15 (R)-3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid is replaced by the Preparation listed in column 3.

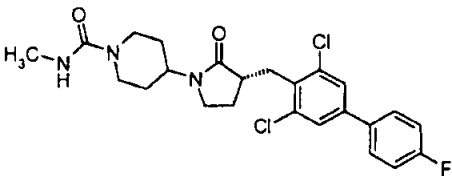
Example or Prepara- tion	Structure and name	Reagent Preparation	Mass Spec
4	 4-[(R)-3-[3,5-Dichloro-4'-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-biphenyl-4-ylmethyl]-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid methyl ester	30	MS (m/z): 640 (M+1)

54

Prepara- tion 5a		31	MS (m/z): 574 (M+1)
---------------------	---	----	---------------------------

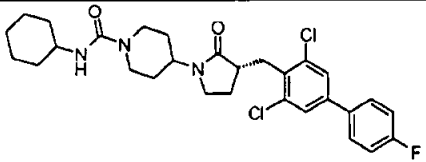
Example 6

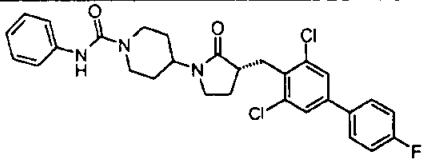
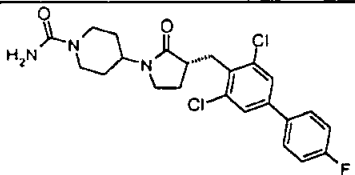
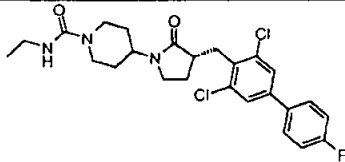
4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid methylamide



- 5 Treat a solution of (R)-3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid (Preparation 29) (0.10 g, 0.19 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) with methyl isocyanate (21 mg, 0.36 mmol) and triethylamine (0.07 mL, 0.48 mmol). Stir the reaction overnight at room temperature. Quench the reaction with 1N HCl and extract with Et₂O. Wash the organic with brine, dry over MgSO₄, and
- 10 filter. Purify the crude by silica gel column chromatography using Hexanes:EtOAc to elute pure product. Remove the solvent to afford 0.097 g (84%) of product. MS (m/e): 478 (M+1).

- Table 5: Prepare the Examples in Table 5 essentially as described in Example 6 except for
- 15 methyl isocyanate is replaced by the reagent as indicated in column 3.

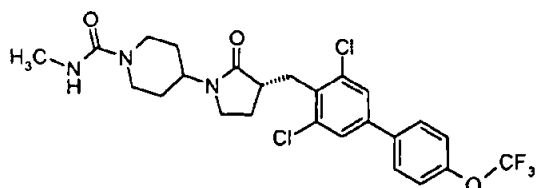
Example	Structure and name	Reagent	Mass Spec
7		Cyclohexyl isocyanate	MS (m/z): 546 (M+1)

	4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid cyclohexylamide		
8	 4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid phenylamide	Phenyl isocyanate	MS (m/z): 540 (M+1)
9	 4-[3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxamide	Trimethyl- silyl- isocyanate	MS (m/z): 465 (M+1)
10	 4-[3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethylamide	Ethyl Isocyanate	MS (m/z): 493 (M+1)

Example 11

4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid methylamide

-57-



- 5 Treat a solution of (R)-3-(3,5-Dichloro-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid (Preparation 33) (85 mg, 0.17 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) with methyl isocyanate (11 mg, 0.19 mmol). Stir the reaction overnight at room temperature. Quench the reaction with 1N HCl and extract with Et₂O. Wash the organic with brine, dry over MgSO₄, and filter. Purify the crude by silica gel column chromatography using Hexanes:EtOAc to elute pure product. Remove the solvent to afford 0.035 g (37%) of product. MS (m/e): 544 (M+1).

- 10 Table 6: Prepare the Examples in Table 6 essentially as described in Example 11 except for (R)-3-(3,5-Dichloro-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid is replaced by the Preparation listed in column 3.

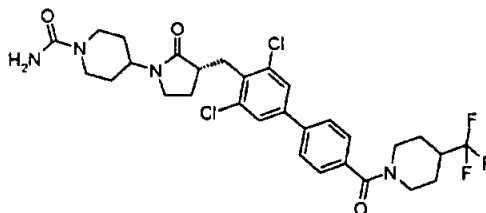
Example	Structure and name	Reagent Preparation	Mass Spec
12	4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid methylamide	34	MS (m/z): 485 (M+1)
13	4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid methylamide	36	MS (m/z): 540 (M+1)

	piperidine-1-carboxylic acid methylamide		
14	4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-isopropoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid methylamide	35	MS (m/z): 518 (M+1)
15	4-[3-(3,5-Dichloro-4'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid methylamide	37	MS (m/z): 475 (M+1)
16	4-[3-(3,5-Dichloro-2'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid methylamide	38	MS (m/z): 529 (M+1)
17	4-[3-(3,5-Dichloro-3'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid methylamide	39	MS (m/z): 529 (M+1)

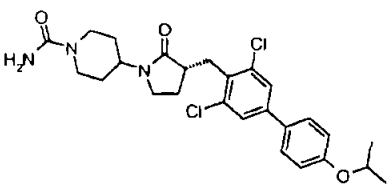
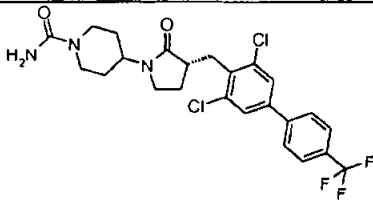
-59-

Example 18

(R)-4-{3-[3,5-Dichloro-4'-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-biphenyl-4-ylmethyl]-2-oxo-pyrrolidin-1-yl}-piperidine-1-carboxylic acid methylamide



- 5 A solution of (R)-3-[3,5-Dichloro-4'-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-
biphenyl-4-ylmethyl]-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid (Preparation
30) (112 mg, 0.16 mmol) and potassium carbonate (40 mg, 0.32 mmol) in Acetone (5
mL) is treated with Trimethylsilyl-isocyanate (30 mg, 0.24 mmol). The reaction is stirred
overnight at room temperature. The reaction is quenched with 1N HCl and extracted with
10 Et₂O. The organic is washed with brine, dried over MgSO₄, and filtered. The crude is
purified by silica gel column chromatography using Hexanes:EtOAc to elute pure
product. The solvent is removed to afford 0.038 g (38%) of product. MS (m/e): 626
(M+1).
- 15 Table 7: Prepare the examples in Table 7 essentially as described in Example 18 except
for (R)-3-[3,5-Dichloro-4'-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-biphenyl-4-
ylmethyl]-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid is replaced by the
preparation indicated in Column 3.

Example	Structure	Reagent Preparation	Physical data
19	 4-[3-(3,5-Dichloro-4'-isopropoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid methylamide	35 (R)-3-(3,5-Dichloro-4'-isopropoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid	MS (m/z): 504 (M+1)
20	 4-[3-(3,5-Dichloro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid methylamide	36 (R)-3-(3,5-Dichloro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-1-piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-one trifluoroacetic acid	MS (m/z): 514 (M+1)

In the following section enzyme and functional assays are described which are useful for evaluating the compounds of the invention.

11β-HSD type 1 enzyme assay

Human 11β-HSD type 1 activity is measured by assaying NADPH production by fluorescence assay. Solid compounds are dissolved in DMSO to a concentration of 10 mM. Twenty microliters of each are then transferred to a column of a 96-well polypropylene Nunc plate where they are further diluted 50-fold followed by subsequent two-fold titration, ten times across the plate with additional DMSO using a Tecan Genesis 200 automated system. Plates are then transferred to a Tecan Freedom 200 system with

-61-

an attached Tecan Temo 96-well head and an Ultra 384 plate reader. Reagents are supplied in 96-well polypropylene Nunc plates and are dispensed individually into black 96-well Molecular Devices High Efficiency assay plates (40 μ L/ well capacity) in the following fashion: 9 μ L/well of substrate (2.22 mM NADP, 55.5 μ M Cortisol, 10 mM

5 Tris, 0.25% Prionex, 0.1% Triton X100), 3 μ L/well of water to compound wells or 3 μ L to control and standard wells, 6 μ L/well recombinant human 11 β -HSD type 1 enzyme, 2 μ L/well of compound dilutions. For ultimate calculation of percent inhibition, a series of wells are added that represent assay minimum and maximum: one set containing substrate with 667 μ M carbenoxolone (background), and another set containing substrate and

10 enzyme without compound (maximum signal). Final DMSO concentration is 0.5% for all compounds, controls and standards. Plates are then placed on a shaker by the robotic arm of the Tecan for 15 seconds before being covered and stacked for a three hour incubation period at room temperature. Upon completion of this incubation, the Tecan robotic arm removes each plate individually from the stacker and places them in position for addition

15 of 5 μ L/well of a 250 μ M carbenoxolone solution to stop the enzymatic reaction. Plates are then shaken once more for 15 seconds then placed into an Ultra 384 microplate reader (355EX/460EM) for detection of NADPH fluorescence.

Compounds of the invention can also tested for selectivity against 11- β HSD2 in an assay similar to that described for 11- β HSD1, but using the 11- β HSD2 enzyme. The

20 assay using the 11- β HSD2 enzyme can be carried out by the methods described herein and supplemented by methods known in the art.

Human aortic smooth muscle cell assay

Primary human aortic smooth muscle cells (AoSMC) are cultured in 5% FBS

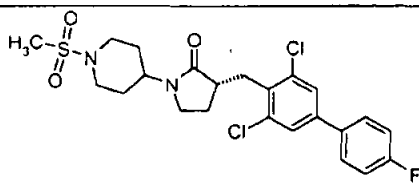
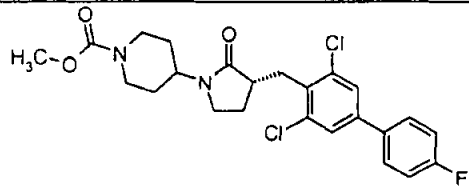
25 growth medium to a passage number of 6, then pelleted by centrifugation and resuspended at a density of 9×10^4 cells/mL in 0.5% FBS assay medium containing 12 ng/mL hTNF α to induce expression of 11 β -HSD1. Cells are seeded into 96-well tissue culture assay plates at 100 μ L/well (9×10^3 cells/well) and incubated for 48 hours at 37°C, 5% CO₂. Following induction, cells are incubated for 4 hours at 37°C, 5% CO₂ in assay

30 medium containing test compounds then treated with 10 μ L/well of 10 μ M cortisone solubilized in assay medium, and incubated for 16 hours at 37°C, 5% CO₂. Medium from

-62-

each well is transferred to a plate for subsequent analysis of cortisol using a competitive fluorescence resonance time resolved immunoassay. In solution, an allophycocyanin (APC)-cortisol conjugate and free cortisol analyte compete for binding to a mouse anti-cortisol antibody/Europium (Eu)-anti mouse IgG complex. Higher levels of free cortisol result in diminishing energy transfer from the Europium-IgG to the APC-cortisol complex resulting in less APC fluorescence. Fluorescent intensities for Europium and APC are measured using a LJJ Analyst AD. Europium and APC excitation is measured using 360 nm excitation and 615 nm and 650 nm emission filters respectively. Time resolved parameters for Europium were 1000 μ s integration time with a 200 μ s delay. APC parameters are set at 150 μ s integration time with a 50 μ s delay. Fluorescent intensities measured for APC are modified by dividing by the Eu fluorescence (APC/Eu). This ratio is then used to determine the unknown cortisol concentration by interpolation using a cortisol standard curve fitted with a 4-parameter logistic equation. These concentrations are then used to determine compound activity by plotting concentration versus % inhibition, fitting with a 4-parameter curve and reporting the IC₅₀.

All of the examples disclosed herein demonstrate activity in the human aortic smooth muscle cell assay with IC₅₀ of less 300 nM. Data for example compounds in the human aortic smooth muscle cell assay are shown below:

Example	Structure	IC ₅₀ (nM)
1		85
3		84.5

4		231
6		73
8		159

Acute In Vivo Cortisone Conversion Assay

In general, compounds are dosed orally into mice, the mice are challenged with a subcutaneous injection of cortisone at a set timepoint after compound injection, and the blood of each animal is collected some time later. Separated serum is then isolated and analyzed for levels of cortisone and cortisol by LC-MS/MS, followed by calculation of mean cortisol and percent inhibition of each dosing group. Specifically, male C57BL/6 mice are obtained from Harlan Sprague Dawley at average weight of 25 grams. Exact weights are taken upon arrival and the mice randomized into groups of similar weights. Compounds are prepared in 1% w-w HEC, 0.25% w-w polysorbate 80, 0.05% w-w Dow Corning antifoam #1510-US at various doses based on assumed average weight of 25 grams. Compounds are dosed orally, 200 µl per animal, followed by a subcutaneous dose, 200 µl per animal, of 30 mg/kg cortisone at 1 to 24 hours post compound dose. At 10 minutes post cortisone challenge, each animal is euthanized for 1 minute in a CO₂ chamber, followed by blood collection via cardiac puncture into serum separator tubes. Once fully clotted, tubes are spun at 2500 x g, 4°C for 15 minutes, the serum transferred to wells of 96-well plates (Corning Inc, Costar #4410, cluster tubes, 1.2 ml, polypropylene), and the plates are frozen at -20°C until analysis by LC-MS/MS. For analysis, serum samples are thawed and the proteins are precipitated by the addition of acetonitrile containing d4-cortisol internal standard. Samples are vortex mixed and



centrifuged. The supernatant is removed and dried under a stream of warm nitrogen. Extracts are reconstituted in methanol/water (1:1) and injected onto the LC-MS/MS system. The levels of cortisone and cortisol are assayed by selective reaction monitoring mode following positive ACPI ionization on a triple quadrupole mass spectrophotometer.

5 Data for example compounds in the acute in vivo cortisone conversion assay are shown below:

Example	Structure	% Inhibition after 16 hours (dose of 10 (mg/kg))
4		92
6		65

Pharmaceutically acceptable salts and common methodology for preparing them are well known in the art. See, e.g., P. Stahl, *et al.*, HANDBOOK OF
10 PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, January 1977. The compounds of the present invention are preferably formulated as pharmaceutical compositions administered by a variety of routes. Most preferably, such compositions are for oral administration. Such
15 pharmaceutical compositions and processes for preparing same are well known in the art. See, e.g., REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, *et al.*, eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995).

The particular dosage of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof required to constitute an effective amount according to this
20 invention will depend upon the particular circumstances of the conditions to be treated. Considerations such as dosage, route of administration, and frequency of dosing are best

-65-

decided by the attending physician. Generally, accepted and effective dose ranges for oral or parenteral administration will be from about 0.1 mg/kg/day to about 10 mg/kg/day which translates into about 6 mg to 600 mg, and more typically between 30 mg and 200 mg for human patients. Such dosages will be administered to a patient in need of

5 treatment from one to three times each day or as often as needed to effectively treat a disease selected from those described herein.

One skilled in the art of preparing formulations can readily select the proper form and mode of administration depending upon the particular characteristics of the compound selected, the disorder or condition to be treated, the stage of the disorder or

10 condition, and other relevant circumstances. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)). The compounds claimed herein can be administered by a variety of routes. In effecting treatment of a patient afflicted with or at risk of developing the disorders described herein, a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof can be administered in any form or mode that

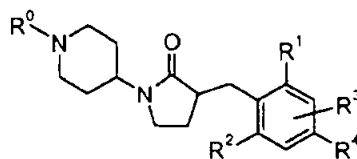
15 makes the compound bioavailable in an effective amount, including oral and parenteral routes. For example, the active compounds can be administered rectally, orally, by inhalation, or by the subcutaneous, intramuscular, intravenous, transdermal, intranasal, rectal, ocular, topical, sublingual, buccal, or other routes. Oral administration may be preferred for treatment of the disorders described herein. In those instances where oral

20 administration is impossible or not preferred, the composition may be made available in a form suitable for parenteral administration, e.g., intravenous, intraperitoneal or intramuscular.

-66-

WE CLAIM:

1. A compound structurally represented by the formula:



wherein

5 R^0 is , , or , wherein the dashed line represents the point of attachment to the R^0 position;

 R^a is -H, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₃-C₆)cycloalkyl, or phenyl; R^b is -(C₁-C₆)alkyl, -(C₃-C₆)cycloalkyl, or phenyl; R^c is -(C₁-C₆)alkyl, -(C₃-C₆)cycloalkyl, or phenyl;

10 R^1 is -H, -halogen, -O-CH₃ (optionally substituted with one to three halogens), or -CH₃ (optionally substituted with one to three halogens);

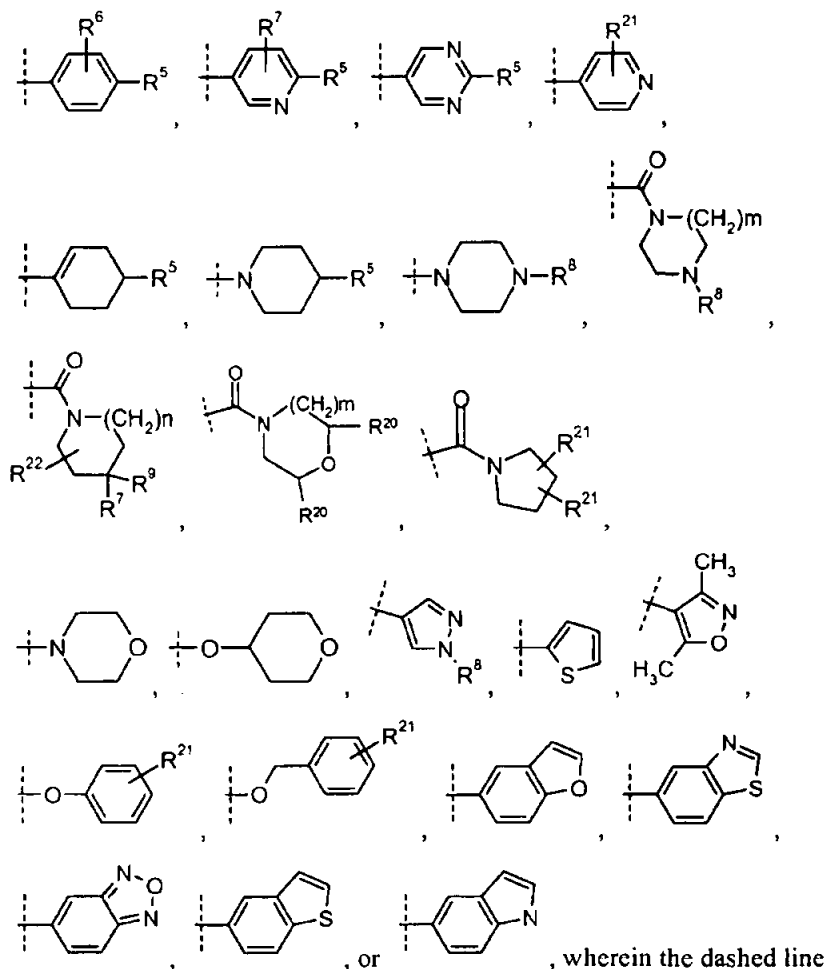
R^2 is -H, -halogen, -O-CH₃ (optionally substituted with one to three halogens), or -CH₃ (optionally substituted with one to three halogens);

 R^3 is -H or -halogen;15 R^4 is

-OH, -halogen, -cyano, -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with one to three halogens), -(C₁-C₆)alkoxy(optionally substituted with one to three halogens), -SCF₃, -C(O)O(C₁-C₄)alkyl, -O-CH₂-C(O)NH₂,
 -(C₃-C₈)cycloalkyl, -O-phenyl-C(O)O-(C₁-C₄)alkyl, -CH₂-phenyl,
 20 -NHSO₂-(C₁-C₄)alkyl, -NHSO₂-phenyl(R^{21})(R^{21}),
 -(C₁-C₄)alkyl-C(O)N(R^{10})(R^{11}), -C(O)N(R^{10})(R^{11}),

66

-67-

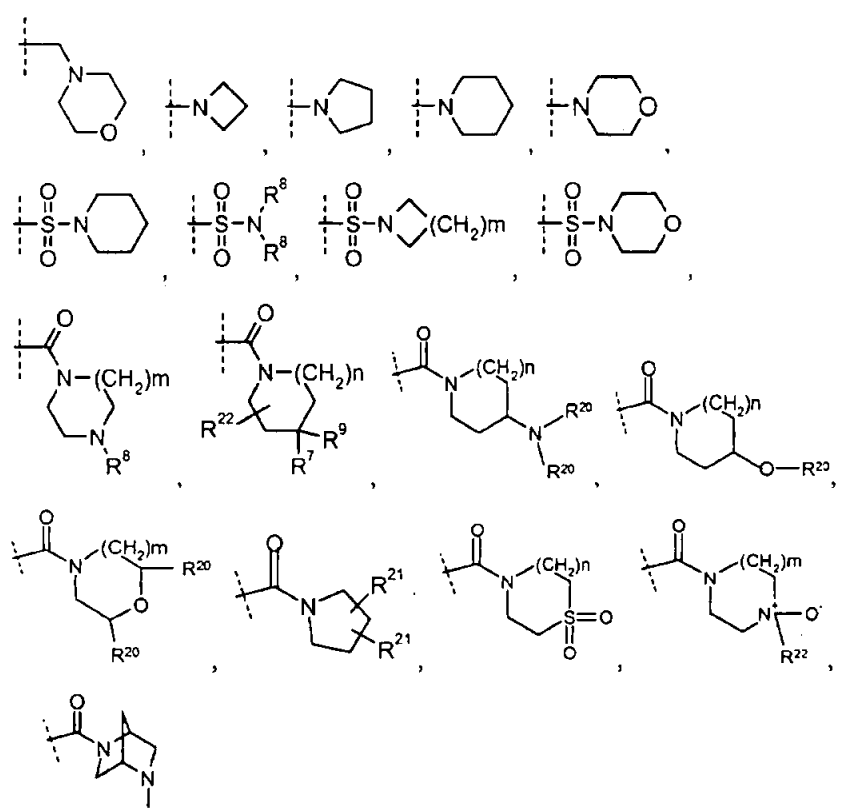


, wherein the dashed line represents the point of attachment to the R^4 position; wherein m is 1, 2, or 3; wherein n is 0, 1, or 2, and wherein when n is 0, then " $(CH_2)_n$ " is a bond;

10 R^5 is

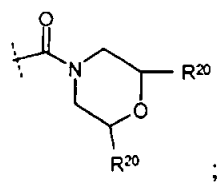
-H, -halogen, -OH, -CN, $-(C_1-C_4)alkyl$ (optionally substituted with 1 to 3 halogens), $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)alkyl$, $-C(O)-(C_1-C_4)alkyl$,
 $-O-(C_1-C_4)alkyl$ (optionally substituted with 1 to 3 halogens),
 $-SO_2-(C_1-C_4)alkyl$, $-N(R^8)(R^8)$, $-phenyl(R^{21})(R^{21})$,
 15 $-C(O)-NH-(C_3-C_6)cycloalkyl$,

67



5 or R²³, wherein the dashed line represents the point of attachment to the position indicated by R⁵;
wherein m is 1, 2, or 3;
wherein n is 0, 1, or 2, and wherein when n is 0, then “(CH₂) n” is a bond;

R⁶ is
10 -H, -halogen, -CN, -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -O-(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), or



R⁷ is
-H, -halogen, or -(C₁-C₄)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);
15 R⁸ is independently at each occurrence
-H, -(C₁-C₆)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),

68

-69-

-C(O)(C₁-C₆)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
-C(O)-(C₃-C₈)cycloalkyl, -S(O₂)-(C₃-C₈)cycloalkyl or
-S(O₂)-(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R⁹ is -H or -halogen;

5 R¹⁰ and R¹¹ are each independently

-H or -(C₁-C₄)alkyl, or R¹⁰ and R¹¹ taken together with the nitrogen to
which they are attached form piperidinyl, piperazinyl, or pyrrolidinyl;

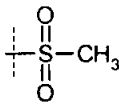
R²⁰ is independently at each occurrence -H, or -(C₁-C₃)alkyl(optionally substituted
with 1 to 3 halogens);

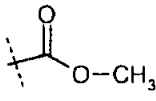
10 R²¹ is independently at each occurrence -H, -halogen, or -(C₁-C₃)alkyl(optionally
substituted with 1 to 3 halogens);

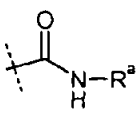
R²² is independently at each occurrence -H or -(C₁-C₆)alkyl(optionally substituted
with 1 to 3 halogens); and

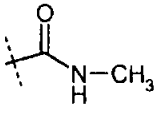
15 R²³ is independently at each occurrence -H, -(C₁-C₄)alkyl, or
-C(O)O-(C₁-C₄)alkyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of Claim 1 wherein R⁰ is , or a pharmaceutically
acceptable salt thereof.

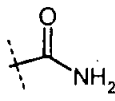
3. A compound of Claim 1 wherein R⁰ is , or a pharmaceutically
20 acceptable salt thereof.

4. A compound of Claim 1 wherein R⁰ is , wherein R^a is
-(C₁-C₃)alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

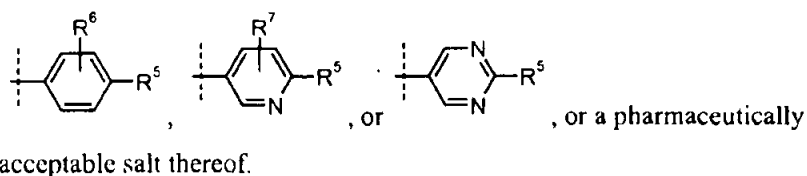
5. A compound of Claim 1 wherein R⁰ is , or a pharmaceutically
acceptable salt thereof.

89

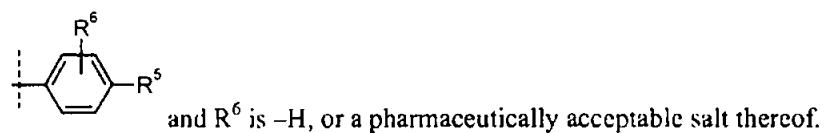
-70-

6. A compound of Claim 1 wherein R^0 is , or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
7. A compound as claimed by any one of Claims 1 through 6 wherein R^1 and R^2 are chlorine, and R^3 is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

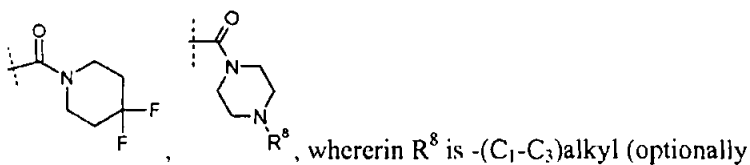
- 5 8. A compound as claimed by any one of Claims 1 through 7 wherein R^4 is

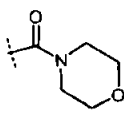


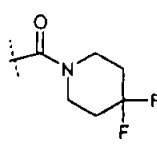
9. A compound as claimed by any one of Claims 1 through 7 wherein R^4 is



- 10 10. A compound as claimed by Claim 8 or 9 wherein R^5 is

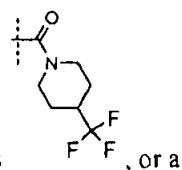


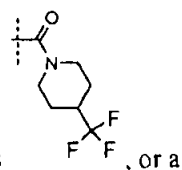
substituted with 1 to 3 halogens), or , or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. A compound as claimed by Claim 8 or 9 wherein R^5 is , or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

-71-

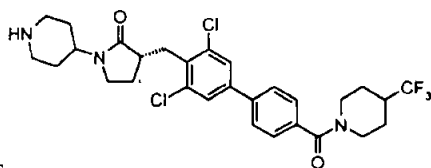


12. A compound as claimed by Claim 8 or 9 wherein R^5 is , or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
13. A compound as claimed by Claim 8 or 9 wherein R^5 is chlorine or fluorine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
14. A compound that is 4-[(R)-3-[3,5-Dichloro-4'-(4-trifluoromethyl-piperidine-1-carbonyl)-biphenyl-4-ylmethyl]-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid methyl ester or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
15. A compound that is 4-[(R)-3-(3,5-Dichloro-4'-fluoro-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-piperidine-1-carboxylic acid methylamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
16. A pharmaceutical composition which comprises a compound or salt as claimed by any one of Claims 1 through 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.
17. A compound, or a salt thereof, as claimed in any one of claims 1-15, for use in therapy.
18. A compound as claimed by any one of Claims 1-15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the preparation of a medicament.
19. A method for treating type 2 diabetes in a patient in need thereof which comprises administering to said patient an effective amount of a compound as claimed by any one of Claims 1-15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
20. A method for treating atherosclerosis in a patient in need thereof which comprises administering to said patient an effective amount of a compound as claimed by any one of Claims 1-15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

al

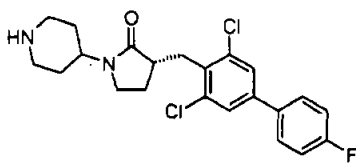
-72-

21. An intermediate for preparing a compound of claim 14 wherein the



intermediate is

22. An intermediate for preparing a compound of claim 15 wherein the



intermediate is

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

8 Noviembre 2007 (08.11.2007)



PCT



(10) Número de Publicación Internacional:

WO 2007/127901 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07D 401/04 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2007/067597

(22) Fecha de Presentación Internacional:

27 Abril 2007 (27.04.2007)

(25) Lenguaje de presentación: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Fecha de Prioridad:

60/796,112

28 Abril 2006 (28.04.2006)

US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US):

ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285 (US)

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): WALLACE,
Owen, Brendan [US/US]; 13297 Mink Lane, Westfield, Indiana
46074 (US). XU, Yanping [US/US]; 6676 Pennan Court,
Noblesville, Indiana 46062 (US).

(74) Agentes: WOOD, Dan, L.; Patent Division, Eli Lilly and
Company, P.O. Box 6288, Indianápolis, Indiana 46285-6288
(US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma,
para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL,
AM.

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique de otra forma, para

cada tipo de protección nacional disponible): Patente ARIPO (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente
Europea (AT, BE, BG, CH, CY, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR). Patente OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

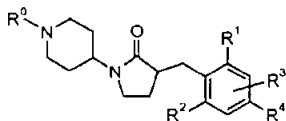
- el derecho del solicitante para aplicar y ser otorgada una patente (Regla 4.17(ii))
- el derecho del solicitante para reivindicar la prioridad de la primera solicitud (Regla 4.17(iii))

Publicada:

- con el reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del tiempo límite para enmendar las reivindicaciones y ser publicada en el evento de recepción de las enmiendas

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a las
"Notas de dirección sobre códigos y abreviaturas" que aparecen al
inicio de cada publicación regular de la Gaceta del PCT

(54) Título: PIRROLIDINONAS PIPERIDINILO SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE 11-BETA-HIDROXISTEROIDE
DESHIDROGENASA 1



(1)

(57) Resumen: La presente invención describe nuevos compuestos de fórmula I: (I) que tienen actividad antagonista de 11 β -HSD tipo 1, así como también métodos para preparar tales compuestos. En otra modalidad, la invención describe composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I, así como también métodos para usar los compuestos y composiciones para tratar diabetes, hiperglicemia, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, síndrome metabólico, trastornos cognitivos y otras condiciones asociadas con la actividad de 11 β -HSD tipo 1.

INHIBIDORES DE 11-BETA-HIDROXISTEROIDE DESHIDROGENASA 1

CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los glucocorticoides que actúan en el hígado,
tejido adiposo y músculo, son reguladores importantes del
20 metabolismo de glucosa, lípido y proteína. El exceso de
glucocorticoide crónico está asociado con la resistencia a la
insulina, obesidad visceral, hipertensión y dislipidemia, los
cuales también representan la marca clásica de síndrome
metabólico. La 11- β -HSD1 cataliza la conversión de cortisona
25 inactiva a cortisol activo, y se ha implicado en el



desarrollo del síndrome metabólico. Evidencia en roedores y humanos ligan 11- β -HSD1 al síndrome metabólico. La evidencia sugiere que un fármaco el cual inhibe específicamente a 11- β -HSD1 en pacientes diabéticos tipo 2, reducirán la glucosa sanguínea reduciendo la gluconeogénesis hepática, reducen la obesidad central, mejoran los fenotipos de lipoproteína aterogénica, reducen la presión sanguínea y reducen la resistencia a insulina. Efectos de insulina en el músculo se intensificarán, y la secreción de insulina a partir de las células beta de la isleta puede también ser reducida. Evidencia a partir de estudios animales y humanos también indican que un exceso de glucocorticoides deteriora la función cognitiva. Estudios recientes indican que la activación de 11- β -HSD1 intensifica la función de memoria en tanto hombres como ratones. El inhibidor de 11 β -HSD1 carbenoxolona, se mostró por mejorar la función cognitiva en hombres de edad avanzada sanos y en diabéticos tipo 2, y la inactivación del gen 11- β -HSD1, previene el deterioro inducido por envejecimiento en ratones. La inhibición selectiva de 11- β -HSD1 con un agente farmacéutico ha mostrado recientemente, mejorar la retención de memoria en ratones.

Un número de publicaciones han aparecido en años recientes, reportando agentes que inhiben a 11- β -HSD1. Véase Solicitud Internacional WO2004/056774, la cual describe adamantil acetamidas como inhibidores de 11- β -HSD1, Solicitud

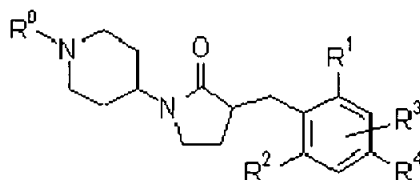
US

Internacional WO2005/108360, la cual describe derivados de pirrolidin-2-ona y piperidin-2-ona como inhibidores de 11- β -HSD1, y Solicitud Internacional WO2005/108361, la cual describe derivados de adamantil pirrolidin-2-ona como inhibidores de 11- β -HSD1. En vista del número de tratamientos para enfermedad que involucran 11- β -HSD1, las terapias actuales sufren de uno o más defectos, que incluyen eficacia escasa o incompleta, efectos colaterales inaceptables, y contraindicaciones para ciertas poblaciones de paciente. De este modo, permanece una necesidad de un tratamiento mejorado usando agentes farmacéuticos mejorados o alternativos que inhiben a 11- β -HSD1, y tratar las enfermedades que podrían beneficiarse de la inhibición de 11- β -HSD1. La presente invención proporciona tal contribución en la técnica, basada en el hallazgo que una nueva clase de compuestos tiene una actividad inhibidora potente y selectiva sobre 11- β -HSD1. La presente invención es distinta en las estructuras particulares y sus actividades. Existe una necesidad continua de nuevos métodos para tratar diabetes, síndrome metabólico y trastornos cognitivos, y es un objeto de esta invención, cubrir estas y otras necesidades.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

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

46

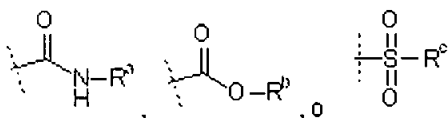


(I)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde

R^0 es

10



, en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición R^0 en la fórmula I;

15

R^a es -H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), o fenilo;

R^b es -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), o fenilo;

R^c es -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), o fenilo;

20

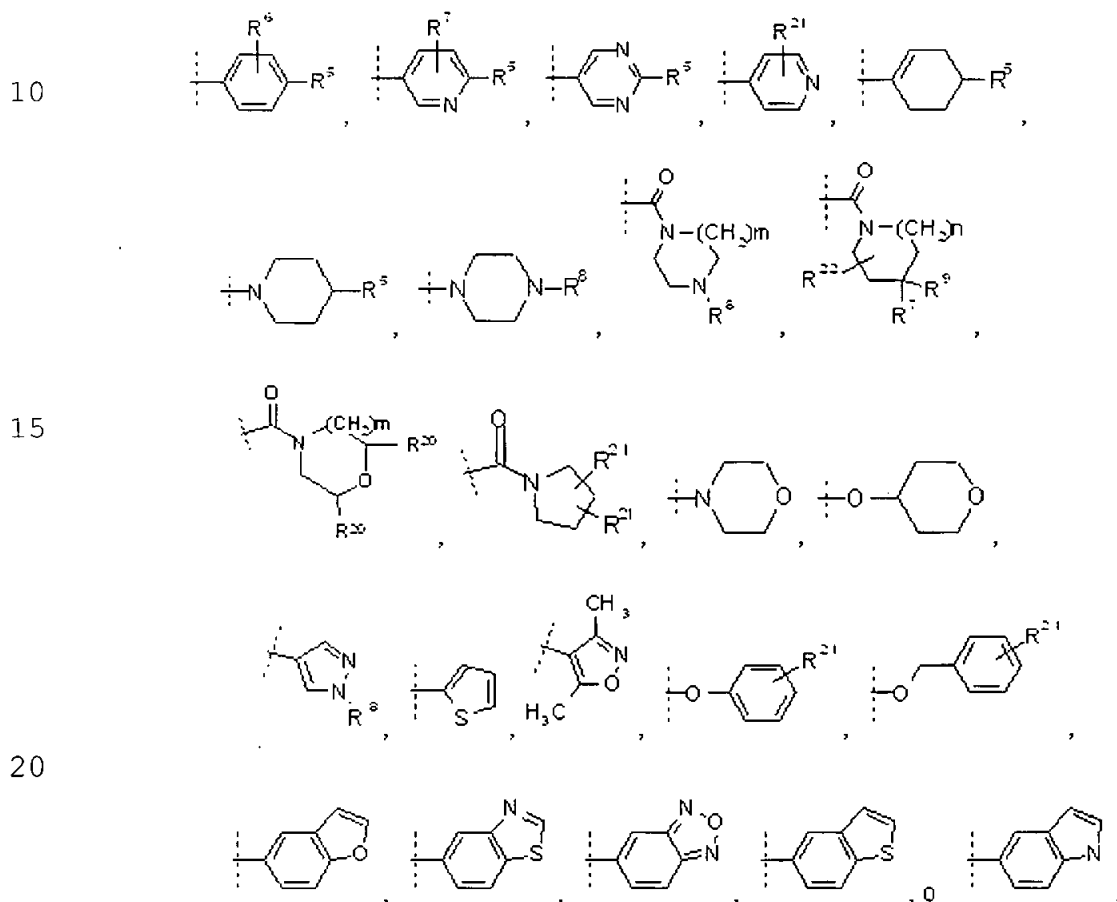
R^1 es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos); o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

25

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

R^3 es -H ó -halógeno;

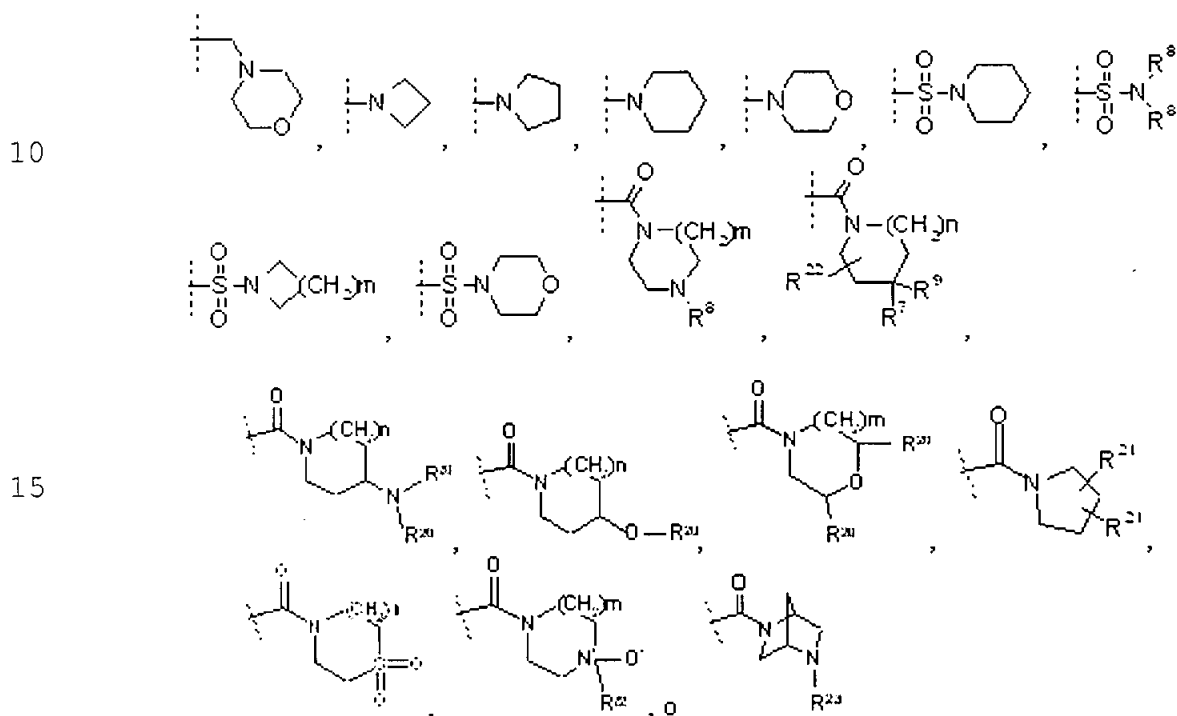
R^4 es - OH, -halógeno, -ciano, -alquilo (C_1-C_4)
 (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi
 (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos),
 5 -SCF₃, -C(O)Oalquilo (C_1-C_4), -O-CH₂-C(O)NH₂, -cicloalquilo
 (C_3-C_8), -O-fenilo-C(O)O-alquilo (C_1-C_4), -CH₂-fenilo,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



en donde la línea punteada representa el punto de
 unión a la posición R^4 en la fórmula I; en donde m es 1, 2 o
 25 3; en donde n es 0, 1 o 2, y en donde cuando n es 0, entonces

"(CH₂)_n" es un enlace;

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),



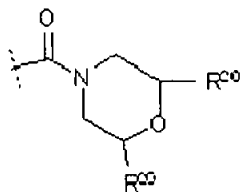
20 en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición indicada por R⁵;

en donde m es 1, 2 ó 3;

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

25 R⁶ es -H, -halógeno, -CN, o -alquilo (C₁-C₄)

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



5

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

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

R⁹ es -H o -halógeno;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente, -H o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo;

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

R²¹ es independientemente en cada caso -H, -halógeno, alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

R²² es independientemente en cada caso -H o -alquilo

(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

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

COO

5

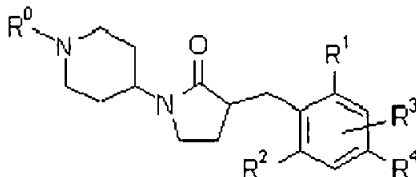
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I que son empleados como inhibición potente y selectiva de 11-β-HSD1. La presente invención además proporciona una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, farmacéutica, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de síndrome metabólico, y trastornos relacionados, los cuales comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable como se describe en detalle anteriormente. Mientras todos los compuestos de la presente invención son útiles, ciertos de los compuestos son particularmente interesantes y son preferidos. El siguiente listado expone varios grupos de compuestos preferidos.

En otra modalidad, la presente invención

proporciona un compuesto estructuralmente representado por la fórmula:

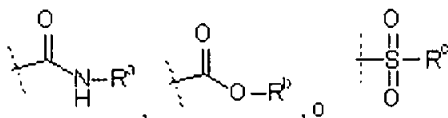


5

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde

R^0 es

10



, en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición R^0 en la fórmula I;

15

R^a es -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), o fenilo;

R^b es -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), o fenilo;

R^c es -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), o fenilo;

20

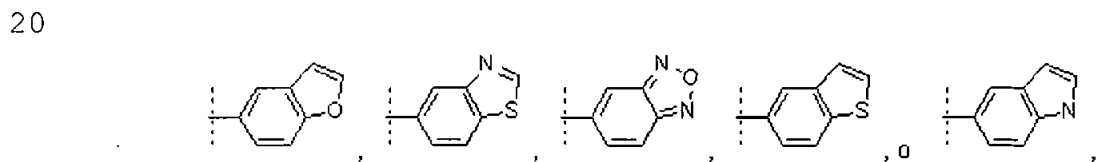
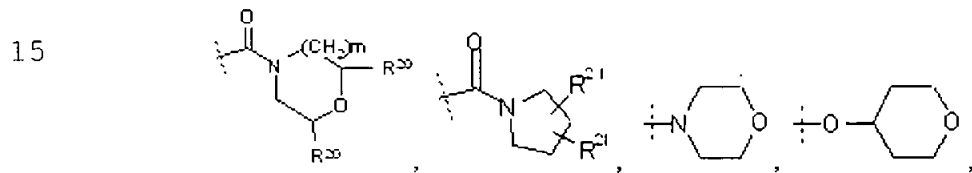
R^1 es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos); o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

25

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

R⁴ es - OH, -halógeno, -ciano, -alquilo (C₁-C₄)

5 -SCF₃, -C(O)Oalquilo (C₁-C₄), -O-CH₂-C(O)NH₂, -cicloalquilo
 (C₃-C₈), -O-fenilo-C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -CH₂-fenilo, -NHSO₂-
 alquilo (C₁-C₄), -NHSO₂-fenilo (R²¹)(R²¹), -alquilo (C₁-C₄)-
 C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), -C(O)N(R¹⁰)(R¹¹),

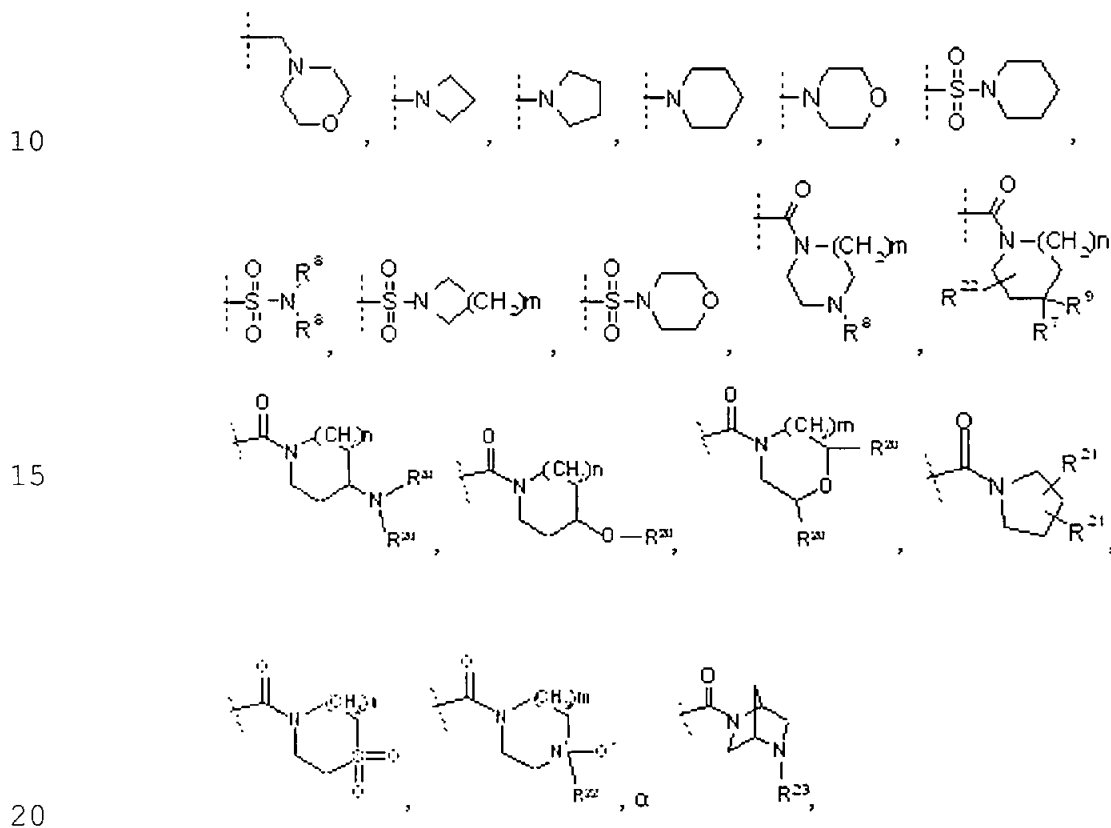


en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición R^4 en la fórmula I; en donde m es 1, 2 o 3; en
25 donde n es 0, 1 o 2, y en donde n es 0, entonces " $(CH_2)_n$ " es

103

un enlace;

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



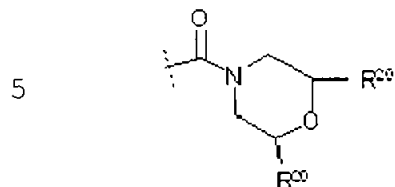
en donde la línea punteada representa el punto de
 unión a la posición indicada por R^5 ;

en donde m es 1, 2 ó 3;

en donde n es 0, 1 ó 2, y en donde cuando n es 0,

25 entonces " $(CH_2)_n$ " es un enlace;

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



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

10 R^8 es independientemente en cada caso -H o -alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); -C(O)alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C_3-C_8), -S(O₂)-cicloalquilo (C_3-C_8) o -S(O₂)-alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente
15 sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^9 es -H o -halógeno;

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente, -H o -alquilo (C_1-C_4), o R^{10} y R^{11} tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman piperidinilo, piperazinilo o
20 pirrolidinilo;

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

R^{21} es independientemente en cada caso -H,
25 -halógeno, alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3

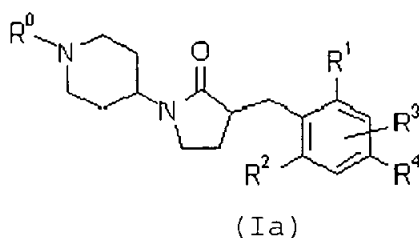
LOS

halógenos);

R^{22} es independientemente en cada caso -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

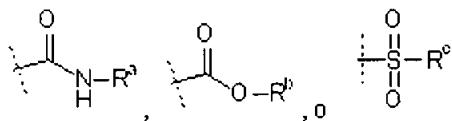
R^{23} es independientemente en cada caso -H, -alquilo (C₁-C₄) o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄).

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



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde

15 R^0 es



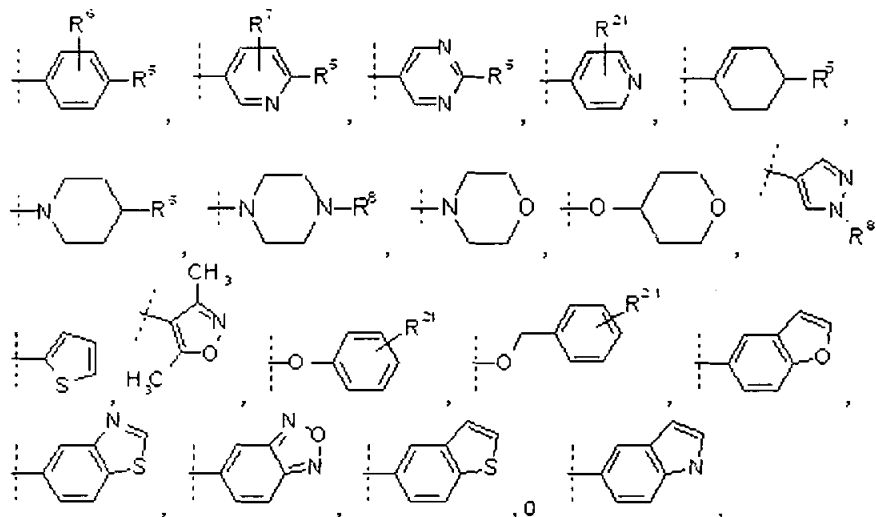
, en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición R^0 en la fórmula I;

20 R^a es -alquilo (C₁-C₃); R^b es -alquilo (C₁-C₃); R^c es -alquilo (C₁-C₃);

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

25 R^4 es -OH, -halógeno, -ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi

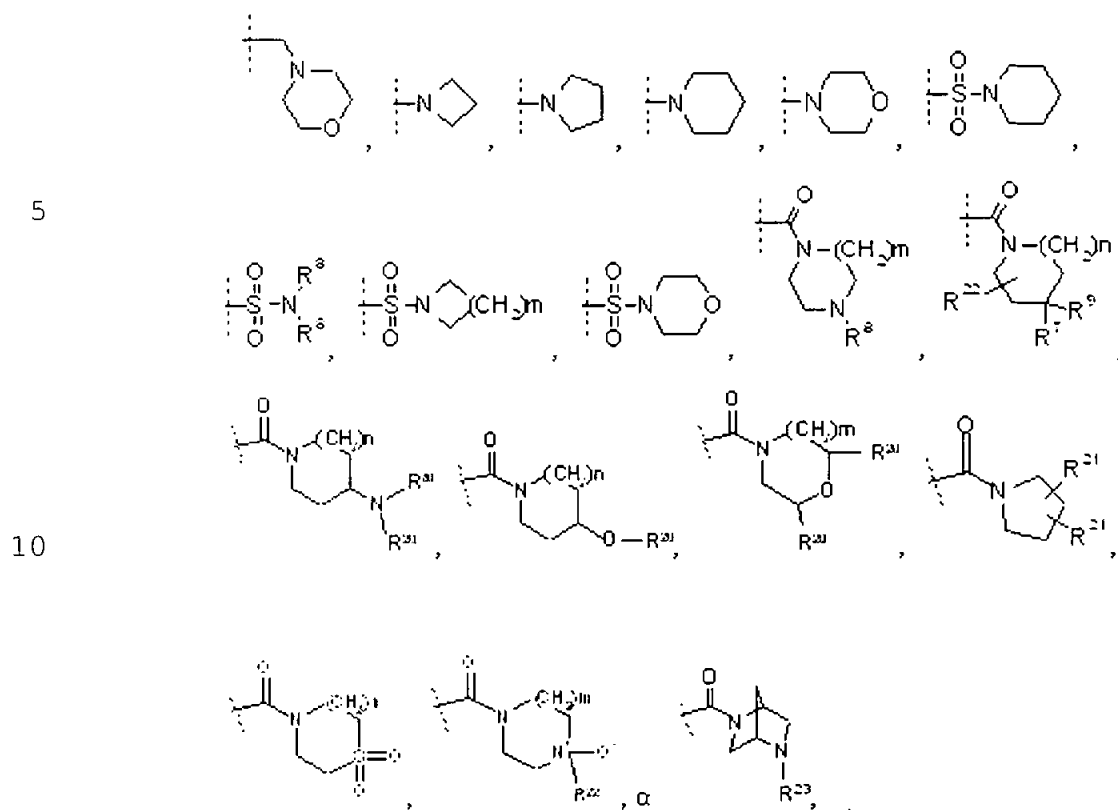
(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos),
 -SCF₃, -C(O)Oalquilo (C₁-C₄), -O-CH₂-C(O)NH₂, -cicloalquilo
 (C₃-C₈), -O-fenilo-C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -CH₂-fenilo, -NHSO₂-
 alquilo (C₁-C₄), -NHSO₂-fenilo (R²¹)(R²¹), -alquilo (C₁-C₄)-
 5 C(O)N(R¹⁰)(R¹¹),



10

en donde la línea punteada representa el punto de
 15 unión a la posición R⁴ en la fórmula Ia;

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-
 20 alquilo (C₁-C₄), -N(R⁸)(R⁸), -fenilo(R²¹)(R²¹), -C(O)-NH-
 cicloalquilo (C₃-C₆),



15 en donde la línea punteada representa el punto de
unión a la posición indicada por R^5 ;

en donde m es 1, 2 ó 3;

en donde n es 0, 1 ó 2, y en donde cuando n es 0,
entonces " $(CH_2)_n$ " es un enlace;

20 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 en cada caso -H o -
25 alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3

V08

halógenos); -C(O)alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C_3-C_8), -S(O₂)-cicloalquilo (C_3-C_8) o -S(O₂)-alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

5 R^9 es -H o -halógeno;

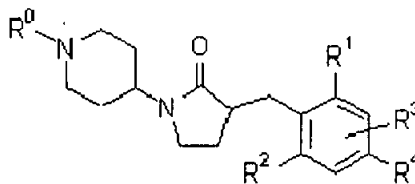
R^{20} es independientemente en cada caso -H, o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

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

R^{22} es independientemente en cada caso -H o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R^{23} es independientemente en cada caso -H, -alquilo (15 C_1-C_3) o -C(O)O-alquilo (C_1-C_4).

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

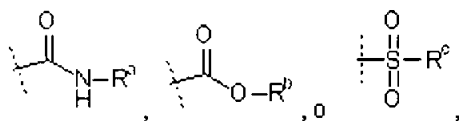


20

(Ia)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde

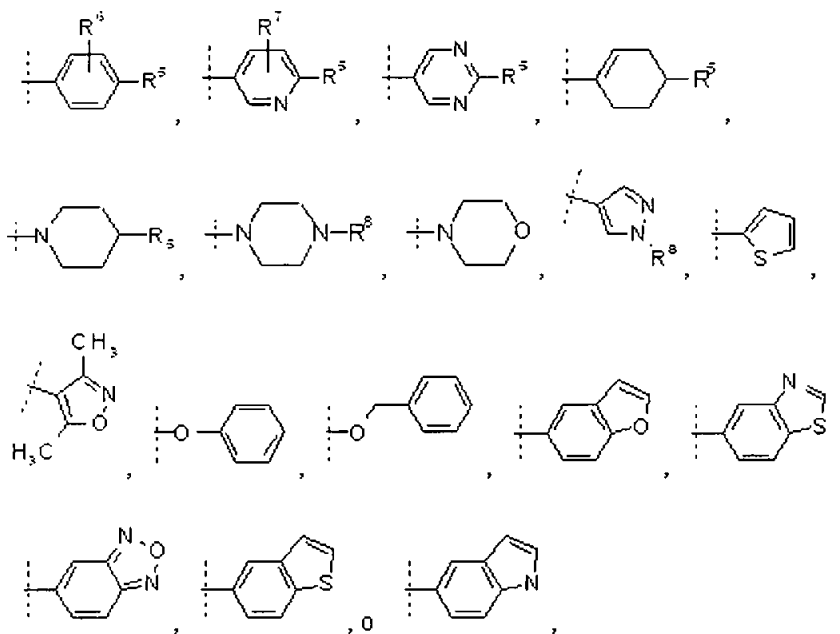
25 R^0 es



5 en donde la línea punteada
representa el punto de unión a la posición R^0 en la fórmula
Ia;

R^a es -alquilo (C_1-C_3); R^b es -alquilo (C_1-C_3); R^c
es -alquilo (C_1-C_3);

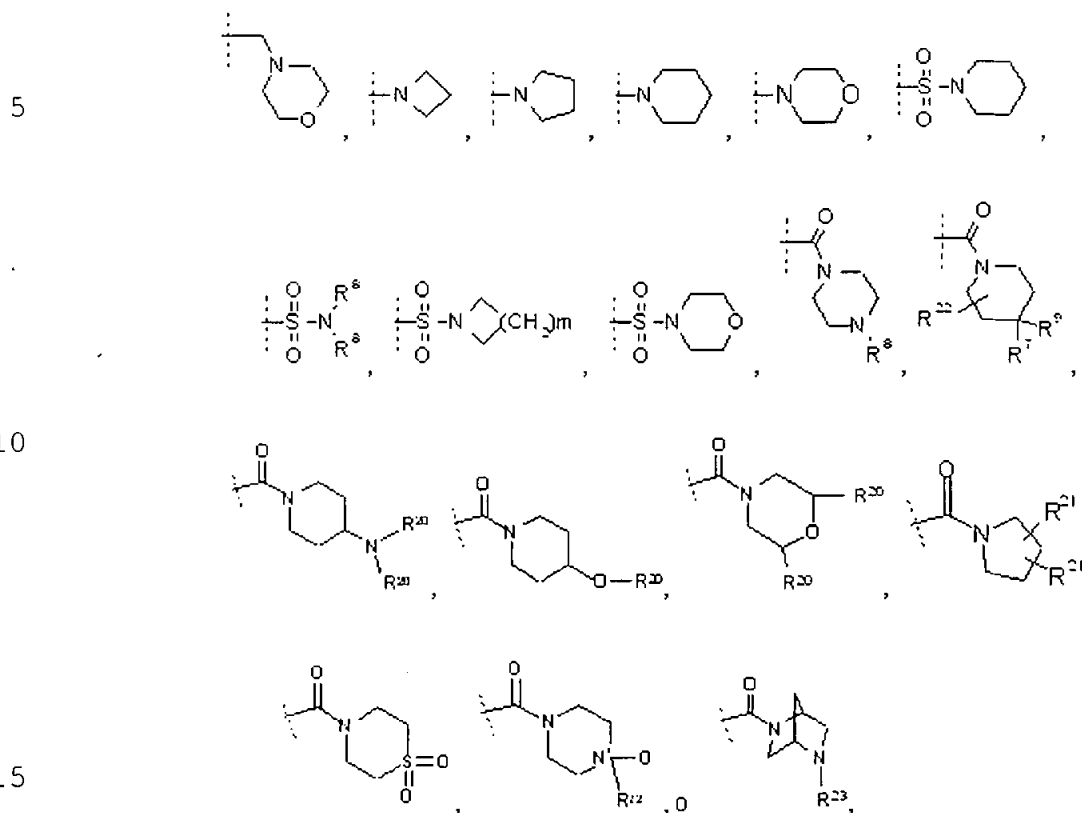
R^1 es cloro, fluoro, o bromo; R^2 es cloro, fluoro o
10 bromo; R^3 es H o halógeno.



20 en donde la línea punteada representa el punto de
unión a la posición R^4 en la fórmula Ia;

R^5 es -H, -halógeno, -OH, -CN, -alquilo (C_1-C_4)
(opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH,
25 -C(O)O-alquilo (C_1-C_4), -C(O)-alquilo (C_1-C_4), -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 donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición indicada por R⁵;

en donde m es 1, 2 ó 3;

20 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);

25 R⁸ es independientemente en cada caso -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3

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

R⁹ es -H o -halógeno;

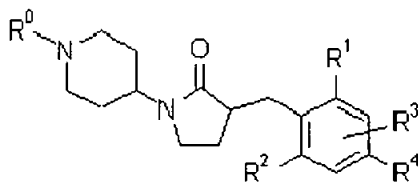
5 R²⁰ es independientemente en cada caso -H, o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²¹ es independientemente en cada caso -H, -halógeno, alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

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

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

15 En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la fórmula Ia;

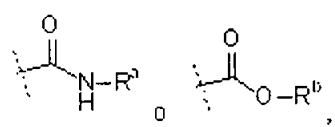


(Ia)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde

R⁰ es

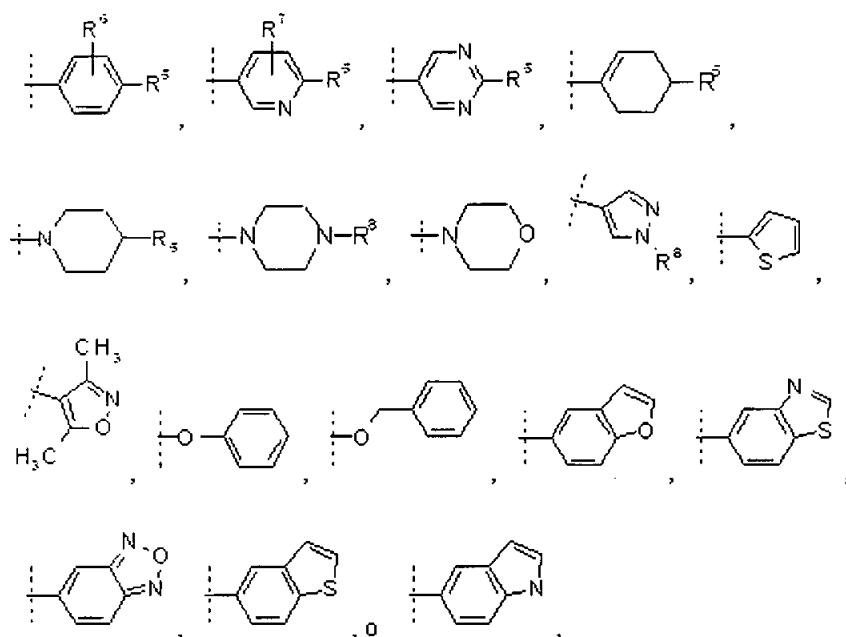
112


 en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición R^0 en la fórmula

5 Ia;

R^a es -H, -alquilo (C_1-C_3); R^b es -alquilo (C_1-C_3);
 R^c es -alquilo (C_1-C_3);

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

10 R^4 es

20

en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición R^4 en la fórmula Ia;

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

5



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

25

R^8 es independientemente en cada caso -H o -

114

alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); $-C(O)$ alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), $-C(O)$ -cicloalquilo (C_3-C_8), o $-S(O_2)$ -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

5 R^9 es $-H$ o $-$ halógeno;

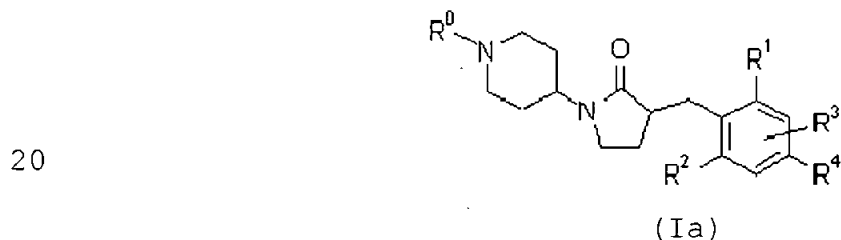
R^{20} es independientemente en cada caso $-H$, o $-$ alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R^{21} es independientemente en cada caso $-H$, $-$ halógeno o alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^{22} es independientemente en cada caso $-H$ o $-$ alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

15 R^{23} es independientemente en cada caso $-H$, $-$ alquilo (C_1-C_3) o $-C(O)O$ -alquilo (C_1-C_4).

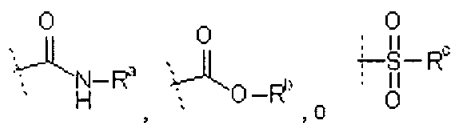
En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la fórmula Ia;



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde

25 R^0 es

115

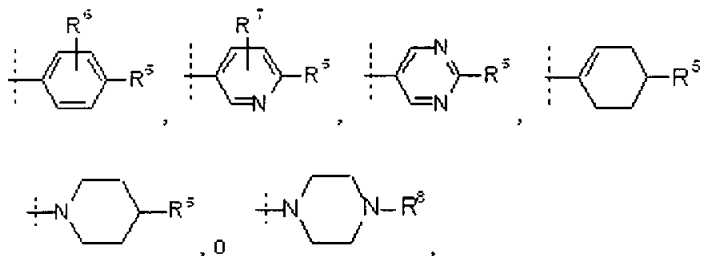


5 en donde la línea punteada
representa el punto de unión a la posición R^0 en la fórmula
Ia;

R^a es -H, -alquilo (C_1-C_3); R^b es -alquilo (C_1-C_3);
 R^c es -alquilo (C_1-C_3);

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

R^4 es

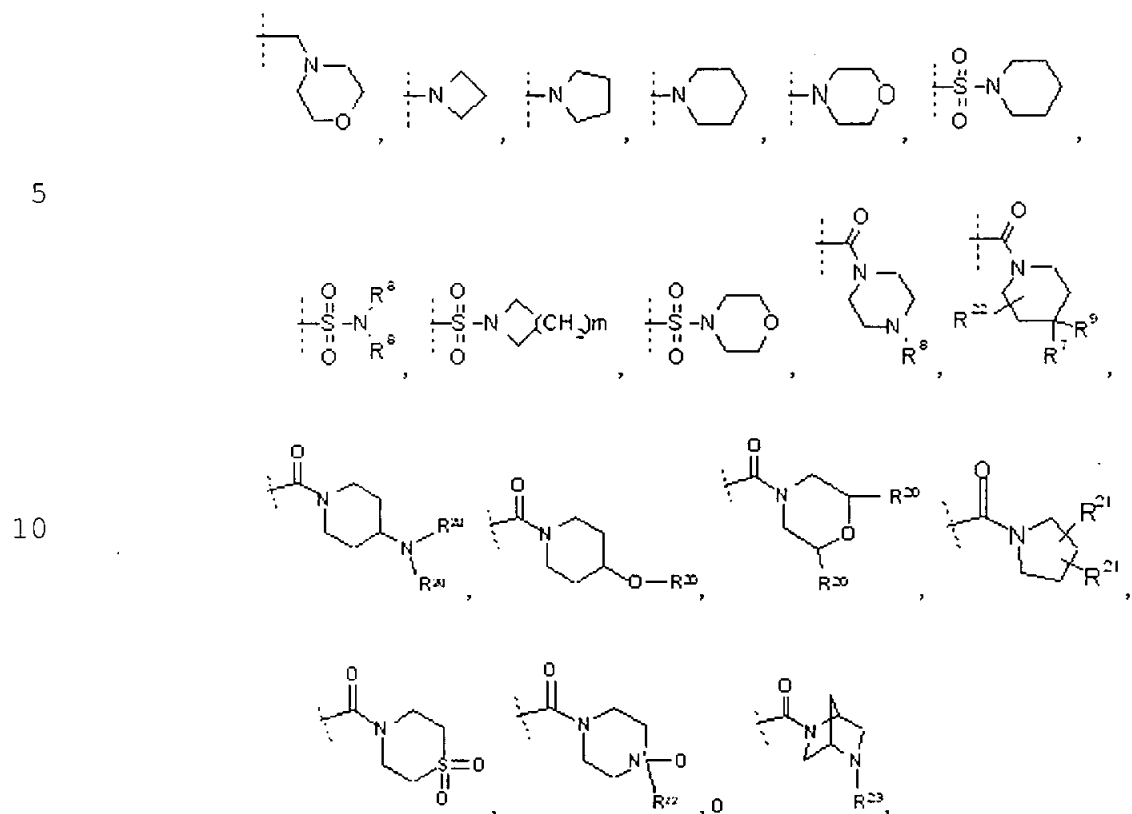


15

en donde la línea punteada representa el punto de
unión a la posición R^4 en la fórmula Ia;

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

116



en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición indicada por R^5 ;

en donde m es 1, 2 ó 3;

R^6 es -H, -halógeno, -CN, o -alquilo (C_1-C_4)
20 (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 en cada caso -H o -
alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3
25 halógenos); -C(O)alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con

117

1 a 3 halógenos), $-C(O)-$ cicloalquilo (C_3-C_8), o $-S(O_2)-$ alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^9 es $-H$ o $-$ halógeno;

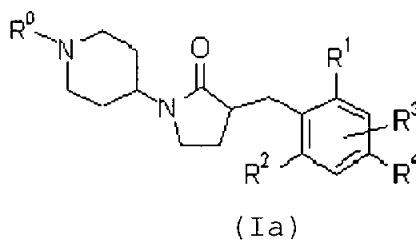
R^{20} es independientemente en cada caso $-H$, o $-$ alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^{21} es independientemente en cada caso $-H$, $-$ halógeno o alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^{22} es independientemente en cada caso $-H$ o $-$ alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R^{23} es independientemente en cada caso $-H$, $-$ alquilo (C_1-C_3) o $-C(O)O-$ alquilo (C_1-C_4).

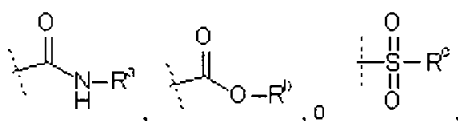
En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la fórmula Ia;



20

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde

R^0 es



25

en donde la línea punteada

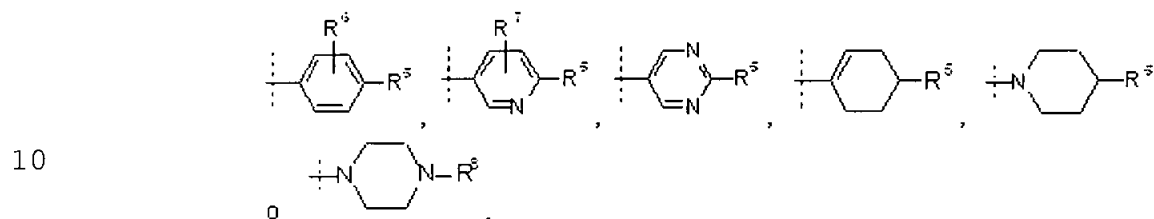
128

representa el punto de unión a la posición R^0 en la fórmula Ia;

R^a es -alquilo (C_1-C_3); R^b es -alquilo (C_1-C_3); R^c es -alquilo (C_1-C_3);

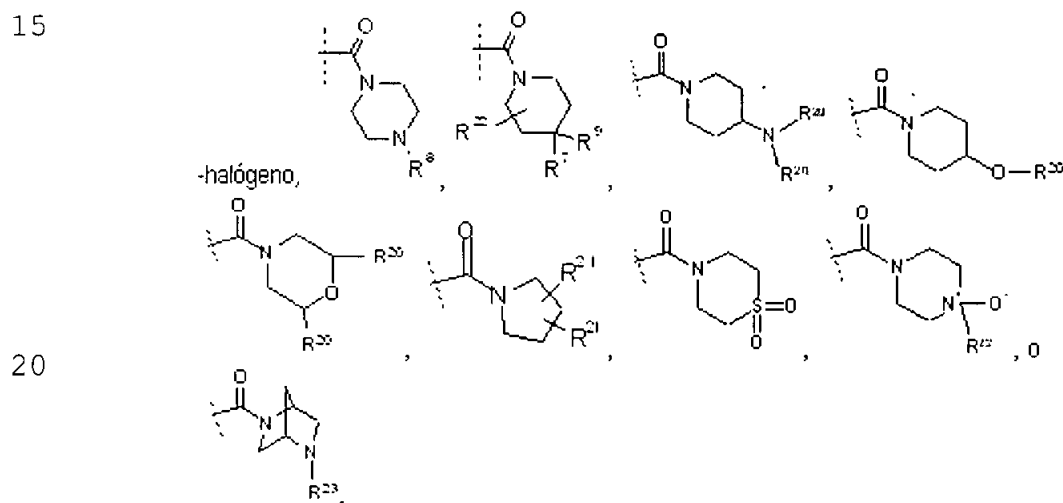
5 R^1 es -cloro, fluoro o bromo; R^2 es -cloro, fluoro o bromo; R^3 es -H o -halógeno;

R^4 es



en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición R^4 en la fórmula Ia;

R^5 es



en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición indicada por R^5 ;

25 R^6 es -H, -halógeno, -CN, o -alquilo (C_1-C_4)

119

(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 en cada caso -H o -
 5 alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3
 halógenos); -C(O)alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con
 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C_3-C_8), o -S(O₂)-alquilo
 (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^9 es -H o -halógeno;

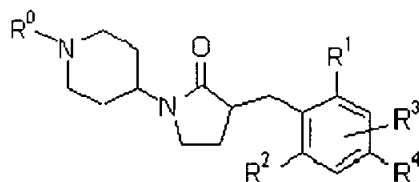
10 R^{20} es independientemente en cada caso -H, o
 -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3
 halógenos);

R^{21} es independientemente en cada caso -H,
 -halógeno o alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a
 15 3 halógenos);

R^{22} es independientemente en cada caso -H o -alquilo
 (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R^{23} es independientemente en cada caso -H, -alquilo
 (C_1-C_3) o -C(O)O-alquilo (C_1-C_4).

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

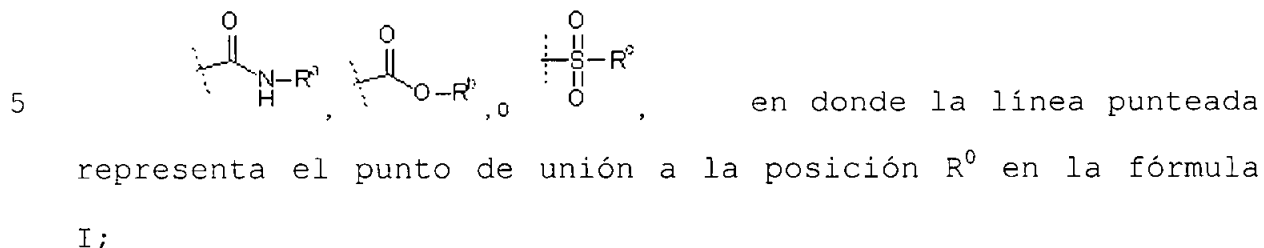


(Ia)



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde

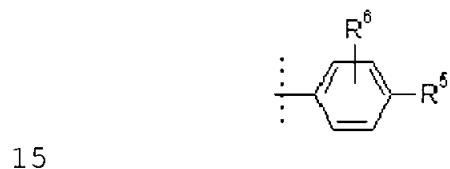
R^0 es



R^a es -alquilo (C_1-C_3); R^b es -alquilo (C_1-C_3); R^c es -alquilo (C_1-C_3);

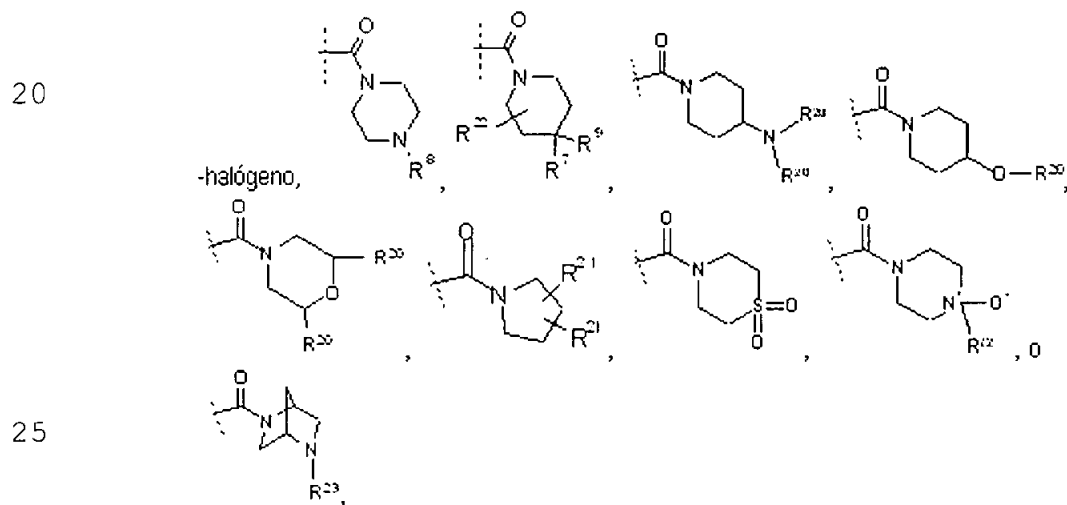
10 R^1 es -cloro, fluoro o bromo; R^2 es -cloro, fluoro o bromo; R^3 es -H o -halógeno;

R^4 es



en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición R^4 en la fórmula Ia;

R^5 es



m

en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición indicada por R^5 ;

R^6 es -H, -halógeno, -CN, o -alquilo (C_1-C_4)
5 (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 en cada caso -H o -
alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3
10 halógenos); -C(O)alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con
1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C_3-C_8), o -S(O₂)-alquilo
(C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^9 es -H o -halógeno;

R^{20} es independientemente en cada caso -H, o
15 -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3
halógenos);

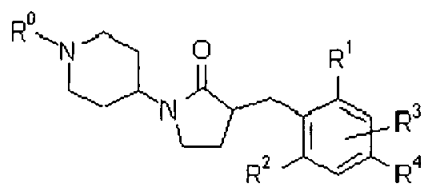
R^{21} es independientemente en cada caso -H,
-halógeno o alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a
3 halógenos);

20 R^{22} es independientemente en cada caso -H o -alquilo
(C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R^{23} es independientemente en cada caso -H, -alquilo
(C_1-C_3) o -C(O)O-alquilo (C_1-C_4).

En otra modalidad, la invención proporciona un
25 compuesto estructuralmente representado por la fórmula Ia;

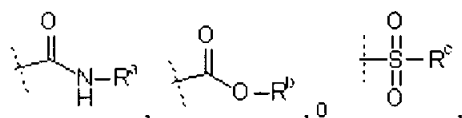
122



(Ia)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde

10 R^0 es



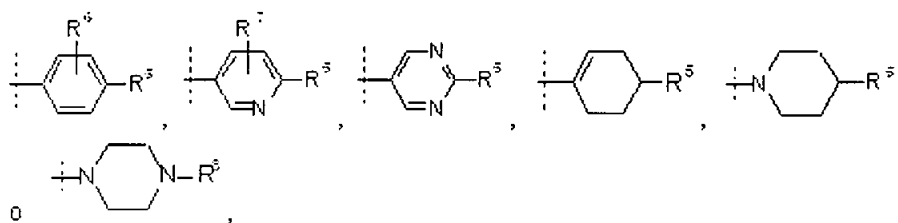
en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición R^0 en la fórmula I;

15 R^a es -alquilo (C_1-C_3); R^b es -alquilo (C_1-C_3); R^c es -alquilo (C_1-C_3);

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

R^4 es

20

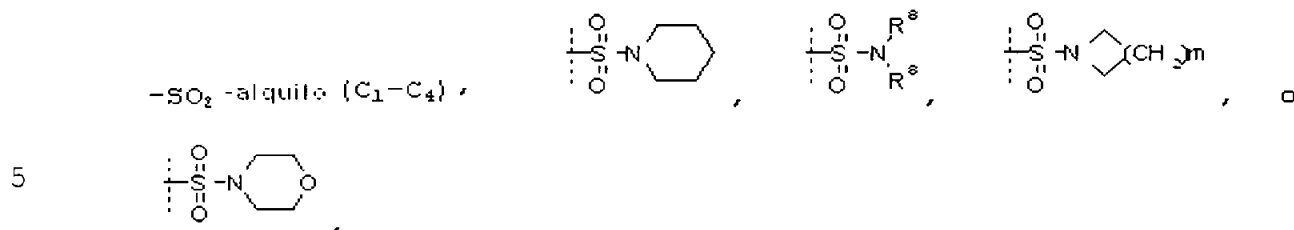


en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición R^4 en la fórmula Ia;

25

123

R^5 es



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

R^6 es $-\text{H}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{CN}$, o $-\text{alquilo } (C_1-C_4)$
 10 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

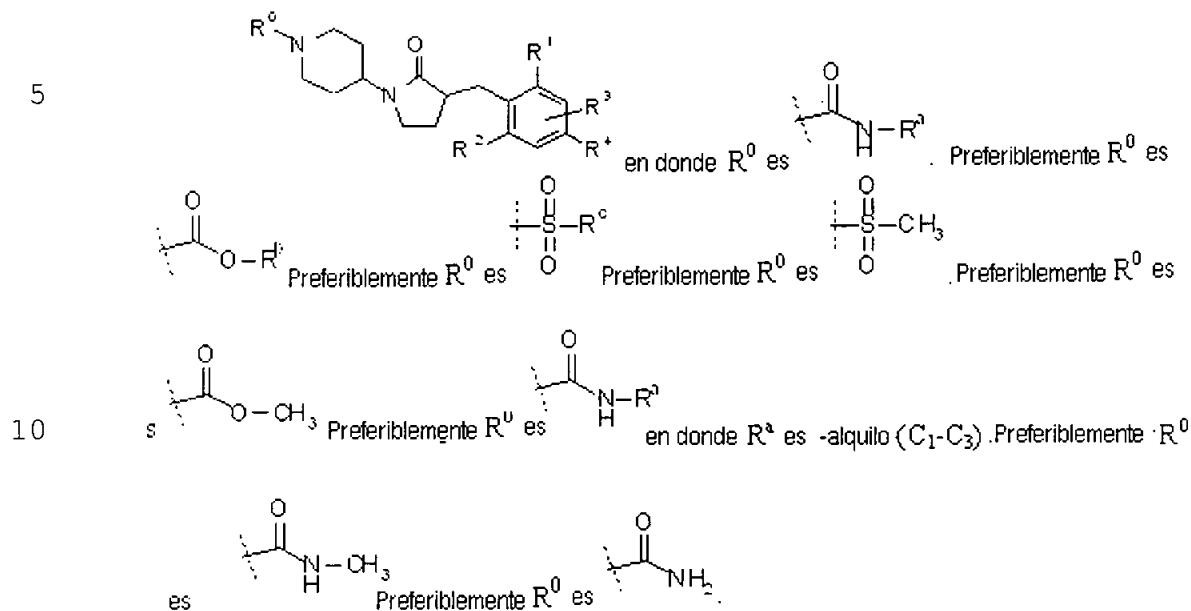
R^7 es $-\text{H}$, $-\text{halógeno}$, o $-\text{alquilo } (C_1-C_4)$
 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R^8 es independientemente en cada caso $-\text{H}$ o $-\text{alquilo } (C_1-C_6)$ (opcionalmente sustituido con 1 a 3
 15 halógenos); $-\text{C(O)alquilo } (C_1-C_6)$ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), $-\text{C(O)-cicloalquilo } (C_3-C_8)$, o $-\text{S(O)}_2\text{-alquilo } (C_1-C_3)$ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

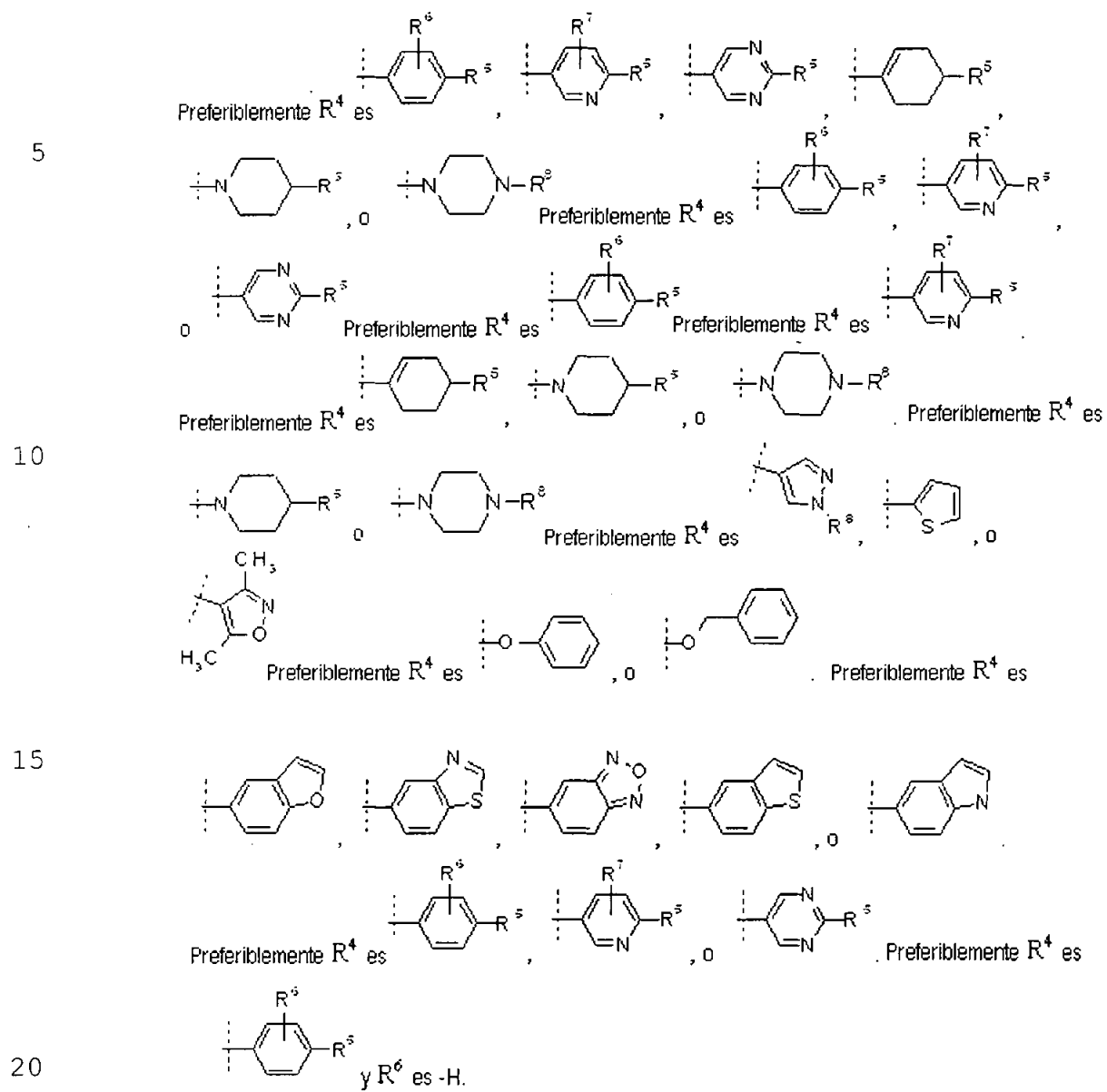
Se proporcionan otras modalidades de la invención en donde cada una de las modalidades descritas aquí
 20 anteriormente es además ajustada como se describe en las siguientes referencias. Específicamente, cada una de las preferencias abajo es independientemente combinada con cada una de las modalidades anteriores, y la combinación particular proporciona otra modalidad en la cual, la variable
 25 indicada en la preferencia es ajustada de conformidad con la

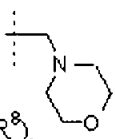
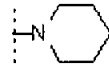
preferencia.

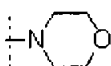
Preferiblemente, modalidades de la invención están estructuralmente representadas por la fórmula:

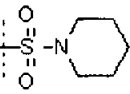
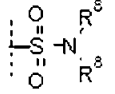
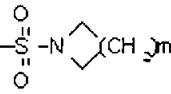


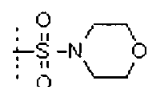
Preferiblemente, R^1 es -halógeno. Preferiblemente, R^1 es - CH_3 . Preferiblemente, R^1 es -cloro, -fluoro, o -bromo. Preferiblemente, R^1 es -cloro. Preferiblemente, R^1 es -fluoro. Preferiblemente, R^1 es -bromo. Preferiblemente, R^2 es -halógeno. Preferiblemente, R^2 es - CH_3 . Preferiblemente, R^2 es -cloro, -fluoro, o -bromo. Preferiblemente, R^2 es -cloro. Preferiblemente, R^2 es -fluoro. Preferiblemente, R^2 es -bromo. Preferiblemente, R^1 es -cloro y R^2 es -cloro. Preferiblemente, R^3 es -H. Preferiblemente, R^3 es -halógeno. Preferiblemente, R^1 and R^2 son cloro, y R^3 es hidrógeno.



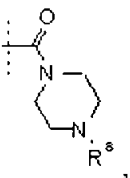
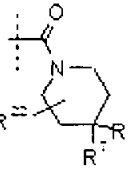
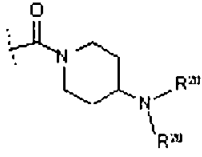
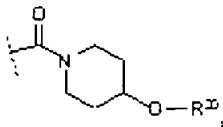
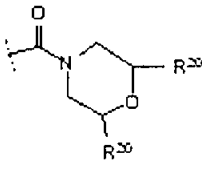
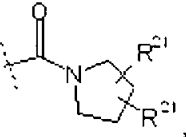
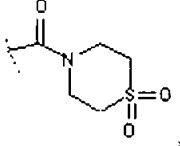
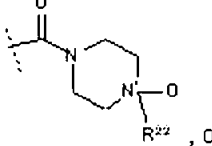
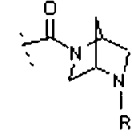
Preferiblemente R^5 es $-N(R^8)(R^8)$, , , , , o

5 

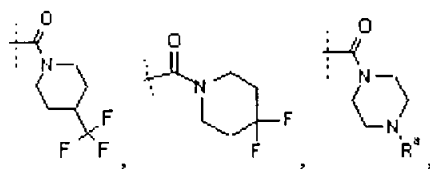
Preferably R^5 is $-\text{SO}_2$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), , , , o



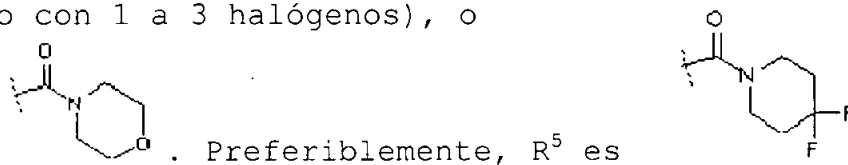
Preferiblemente R^5 es -halógeno

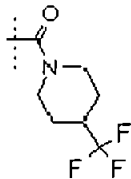
10 , , , , ,
, , , o . Preferiblemente R^5 es

15



20 en donde R^8 es -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o



25 Preferiblemente R^5 es . Preferiblemente, R^5 es

Halógeno. Preferiblemente, R^5 es cloro o fluoro. Preferiblemente, R^6 es -H. Preferiblemente, R^6 es -halógeno. Preferiblemente, R^6 es -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente, R^7 es -H. 5 Preferiblemente, R^7 es -halógeno, o -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente, R^7 es -halógeno. Preferiblemente, R^7 es -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente, R^8 es independientemente en cada 10 caso -H. Preferiblemente, R^8 es independientemente en cada caso -alquilo (C_1-C_3). Preferiblemente, R^8 es independientemente en cada caso -CH₃. Preferiblemente, R^9 es -H. Preferiblemente, R^9 es -halógeno. Preferiblemente, R^7 es -fluoro y R^9 es -fluoro.

15 Una modalidad preferida de la invención son compuestos de la fórmula éster metílico del ácido 4-[(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico y metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'- 20 fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico. Una modalidad adicional de la invención, son las nuevas preparaciones de intermediarios descritos en la presente, los cuales son empleados para preparar los inhibidores 11- β -HSD1 de conformidad con la fórmula I y las 25 modalidades descritas en la presente. Una modalidad adicional

de la invención son las nuevas preparaciones de intermediarios descritas en la presente, las cuales son empleadas para preparar éster metílico del ácido 4-[(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico y metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Pacientes con diabetes tipo 2, a menudo desarrollan "resistencia a insulina", lo cual resulta en homeostasis de glucosa anormal e hiperglicemia que conduce a morbilidad incrementada y mortalidad prematura. Una homeostasis de glucosa anormal está asociada con obesidad, hipertensión y alteraciones en el metabolismo lípido, lipoproteína y apolipoproteína. Los diabéticos tipo 2, están en riesgo incrementado de desarrollar complicaciones cardiovasculares, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por lo tanto, el control terapéutico de homeostasis de glucosa, metabolismo lípido, obesidad e hipertensión, son importantes en el manejo y tratamiento de diabetes mellitus. Muchos pacientes quienes tienen resistencia a insulina pero que no han desarrollado diabetes tipo 2, también están en riesgo de desarrollar el "Síndrome X" o "Síndrome metabólico". El síndrome metabólico

es caracterizado por resistencia a la insulina junto con obesidad abdominal, hiperinsulinemia, presión sanguínea alta, HDL bajo, VLDL alto, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad cardiaca coronaria e insuficiencia renal crónica. Estos
5 pacientes están en riesgo incrementado de desarrollar las complicaciones cardiovasculares listadas anteriormente, si o no desarrollan manifestación de diabetes mellitus.

Debido a su inhibición de 11β -HSD1, los presentes compuestos son empleados en el tratamiento de un amplio
10 intervalo de condiciones y trastornos en los cuales la inhibición de 11β -HSD1 es benéfica. Estos trastornos y condiciones son definidos en la presente como "trastornos diabéticos" y "trastornos de síndrome metabólico". Uno de habilidad en la técnica, es capaz de identificar "trastornos
15 diabéticos" y "trastornos de síndrome metabólico", por el involucramiento de actividad de 11β -HSD1 ya sea en la patofisiología del trastorno, o en la respuesta homeostática al trastorno. De este modo, los compuestos pueden encontrar uso por ejemplo, para prevenir, tratar o aliviar,
20 enfermedades o condiciones o síntomas o secuelas asociadas, de "Trastornos diabéticos" y "trastornos de síndrome metabólico".

"Trastornos diabéticos" y "trastornos de síndrome metabólico", incluyen pero no se limitan a, diabetes,
25 diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, hiperglicemia,

[30]

hiperinsulinemia, reposo de células beta, función mejorada de células beta, restaurando la primera respuesta de fase, hiperglicemia prandial, prevenir apoptosis, glucosa deteriorada en ayunas (IFG), síndrome metabólico, 5 hipoglicemia, hiper/hipocalemia, niveles normalizantes de glucagón, relación mejorada LDL/HDL, reducir toma de refrigerios, trastornos alimenticios, pérdida de peso, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), obesidad como una consecuencia de diabetes, diabetes autoinmune latente en 10 adultos (LADA), insulitis, transplante de isletas, diabetes pediátrica, diabetes gestacional, complicaciones diabéticas tardías, micro/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras de pie diabético, movilidad intestinal reducido debido a la administración de glucagón, síndrome de 15 intestino delgado, antidiarreico, secreción gástrica incrementada, flujo sanguíneo reducido, disfunción eréctil, glaucoma, estrés pos-quirúrgico, alivio de lesión de tejido u órgano, causado por reperusión de flujo sanguíneo después de isquemia, daño cardíaco isquémico, insuficiencia cardíaca, 20 insuficiencia cardíaca congestiva, apoplejía, infarto al miocardio, arritmia, muerte prematura, anti-apoptosis, cicatrización de heridas, tolerancia deteriorada a la glucosa (IGT), síndromes de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome X, hiperlipidemia, dislipidemia, 25 hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemias,

hipercolesterolemia, arteriosclerosis que incluye, aterosclerosis, glucagonomas, pancreatitis aguda, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia cardiaca, trastornos gastrointestinales, obesidad, diabetes
5 como una consecuencia de obesidad, dislipidemia diabética, etc. De este modo, la presente invención también proporciona un método de tratamiento de "trastornos diabéticos" y "trastornos de síndrome metabólico"; mientras se reduce y/o eliminan uno o más de los efectos colaterales indeseados,
10 asociados con los tratamientos actuales.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéutica, o una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéutica, y un
15 portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable: para uso en la inhibición de la actividad de 11- β -HSD1; para uso en la inhibición de una respuesta celular mediada por la actividad de 11- β -HSD1 en un mamífero; para uso en la reducción del nivel glicémico en un mamífero; para uso en el
20 tratamiento de una enfermedad que se origina de actividad 11- β -HSD1 excesiva; para uso en el tratamiento de trastornos diabéticos y otros síndromes metabólicos en un mamífero; y para uso en el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglicemia, aterosclerosis, enfermedad cardiaca
25 isquémica, apoplejía, neuropatía y cicatrización de heridas.

132

De este modo, los métodos de esta invención abarcan una administración profiláctica y terapéutica de un compuesto de Fórmula I.

La presente invención además proporciona el uso de
5 un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéutica,
para la manufactura de un medicamento para inhibir la
actividad de 11- β -HSD1; para la manufactura de un medicamento
para inhibir la respuesta celular mediada por la actividad de
11 β -HSD1 en un mamífero; para la manufactura de un
10 medicamento para reducir el nivel glicémico en un mamífero;
para la manufactura de un medicamento para tratar una
enfermedad que se origina de actividad excesiva de 11 β -HSD1;
para la manufactura de un medicamento para tratar trastornos
diabéticos y otros de síndrome metabólico en un mamífero; y
15 para la manufactura de un medicamento para prevenir o tratar
diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglicemia,
aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, apoplejía,
neuropatía, y cicatrización inapropiada de heridas.

La presente invención además proporciona un método
20 para tratar condiciones que resultan de actividad excesiva de
11 β -HSD1 en un mamífero; un método para inhibir la actividad
11- β -HSD1 en un mamífero; un método para inhibir una
respuesta celular mediada por la actividad de 11 β -HSD1 en un
mamífero; un método para reducir el nivel glicémico en un
25 mamífero; un método para tratar trastornos diabéticos y otros

de síndrome metabólico en un mamífero; un método para prevenir o tratar diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglicemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, apoplejía, neuropatía, y cicatrización inapropiada de
5 heridas; dichos métodos comprenden administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una cantidad que inhibe la actividad de 11 β -HSD1 de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de Fórmula I, o
10 una sal del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéutica, y un portador,
15 diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable: adaptada para uso en la inhibición de la actividad de 11- β -HSD1; adaptada para uso en la inhibición de las respuestas celulares mediadas por actividad de 11- β -HSD1; adaptada para uso en la reducción del nivel glicémico en un mamífero;
20 adaptada para uso en el tratamiento de trastornos diabéticos y otros síndromes metabólicos en un mamífero; y adaptada para uso en la prevención o tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglicemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, apoplejía, neuropatía y
25 cicatrización de heridas.

(34)

En un aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con una o más sustancias activas adicionales en cualquier relación adecuada. Tales sustancias activas además, pueden por ejemplo, ser seleccionadas de agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, antihipertensivos, agentes para el tratamiento de complicaciones que resultan de o se asocian con diabetes y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos que resultan de, o se asocian con obesidad. La siguiente lista expone varios grupos de combinaciones. Se entiende que cada uno de estos agentes nombrados puede ser combinado con otros agentes nombrados para crear combinaciones adicionales.

De este modo, en una modalidad adicional de la invención, los presentes compuestos pueden ser administrados en combinación con uno o más antidiabéticos.

Agentes antidiabéticos adecuados incluyen, insulina, análogos de insulina y derivados tales como aquellos descritos en el documento EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo N^{B29}-tetradecanoil des (B30) insulina humana, 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}, EP 368 187 (Aventis), por ejemplo Lantus®, GLP-1 y derivados de GLP-1 tales como aquellos descritos en el documento WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), así como también agentes hipoglicémicos

oralmente activos.

Los agentes hipoglicémicos oralmente activos, preferiblemente comprenden imidazolinas, sulfonilureas, biguanidos, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, sensibilizadores de la insulina, secretagogos de la insulina, tales como glimepirido, inhibidores de α -glucosidasa, agentes que actúan en el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , por ejemplo, abridores de canal de potasio, tales como aquellos 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 aquellos descritos en el documento WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), antagonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de PTPase (proteína tirosina fosfatasa), inhibidores de las enzimas hepáticas involucradas en la estimulación de gluconeogénesis y/o glicogenólisis, moduladores de la absorción de glucosa, activadores de glucocinasa (GK), tales como aquellos 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 aquellos descritos en los documentos WO 03/00262, WO 03/00267 y WO 03/15774 (AstraZeneca), inhibidores de GSK-3 (glicógeno sintasa

cinasa-3), compuestos que modifican el metabolismo lípido, tales como agentes antilipidémicos tales como inhibidores HMG CoA (estatinas), compuestos que reducen la absorción de alimento, ligandos PPAR (receptor activado por el
5 proliferador de Peroxisoma), que incluyen los subtipos PPAR-alfa, PPAR-gama y PPAR-delta, y agonistas de RXR (receptor retinoide X), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

En otra modalidad, los presentes compuestos son administrados en combinación con una insulina o análogo de
10 insulina o derivado, tal como insulina humana N^{B29}-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 modalidad adicional de la invención, los
15 presentes compuestos son administrados en combinación con una sulfonilurea tal como glibenclamida, glipizida, tolbutamida, cloropamidem, tolazamida, glimeprido, glicazida y gliburido.

En otra modalidad de la invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con una
20 biguanida, por ejemplo, metformina.

En aún otra modalidad de la invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con una meglitinida, por ejemplo, repaglinida o nateglinida.

En todavía otra modalidad de la invención, los
25 presentes compuestos son administrados en combinación con un

137

sensibilizador de insulina tiazolidindiona, 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).

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

En otra modalidad de la invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con un agente que actúa en el canal de potasio dependiente de ATP de las

136

células β , por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glicazida, BTS-67582 o repaglinido.

En aún otra modalidad de la invención, los presentes compuestos pueden ser administrados en combinación
5 con nateglinido.

En todavía otra modalidad de la invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con un agente antilipídémico o agente antihiperlipidémico por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil,
10 lovastatina, pravastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, probucol, dextrotiroxina, fenofibrato o atorvastatina.

En todavía otra modalidad de la invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con
15 compuestos que reducen la absorción de alimento.

En otra modalidad de la invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente, por ejemplo, en combinación con metformina y una sulfonilurea tal como
20 gliburido; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; repaglinida y metformina, acarbosa y metformina; una sulfonilureas, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y
25 lovastatina; etc.



Los términos generales usados en la descripción de los compuestos descritos en la presente, portan sus significados usuales.

Como se usa en la presente, los términos "alquilo (C₁-C₃)", "alquilo (C₁-C₄)", o "alquilo (C₁-C₆)", se refieren a grupos alifáticos saturados de cadena ramificada o cadena recta del número indicado de átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo y similares. El término "alcoxi (C₁-C₆)", representa un grupo alquilo C₁-C₆ unido a través de un oxígeno y que incluye porciones tales como por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y similares. El término "halógeno", se refiere a fluoro, cloro, bromo, y yodo. El término "cicloalquilo (C₃-C₈)", se refiere a un anillo carbociclo saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 átomos de carbono, típicamente 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo (C₃-C₈) incluyen pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

El término "opcionalmente sustituido" o "sustituyentes opcionales", como se usa en la presente, significa que los grupos en cuestión son ya sea sustituidos o insustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión son sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser el

mismo o diferente. Además, cuando se usan los términos "independientemente", "independientemente son", y "independientemente seleccionado de", significa que los grupos en cuestión pueden ser los mismos o diferentes.

5 Ciertos de los términos definidos en la presente pueden ocurrir más de una vez en las fórmulas estructurales, y después de tal incidencia, cada término debe ser definido independientemente entre sí.

Se entiende que cobayos, perros, gatos, ratas, 10 ratones, hámsteres y primates, que incluyen humanos, son ejemplos de pacientes dentro del campo del significado del término "paciente". Los pacientes preferidos incluyen humanos. El término "paciente", incluye animales de ganado. Los animales de ganado son animales originados para 15 producción animal. Los rumiantes o animales que "mastican el bolo alimenticio", tales como vacas, toros, terneras, novillos, ovejas, búfalos, bisontes, cabras y antílopes, son ejemplos de ganado. Otros ejemplos de ganados incluyen, cerdos y aves (aves de corral), tales como pollos, patos, 20 pavos y gansos. El paciente a ser tratado es preferiblemente un mamífero, en particular, un ser humano.

Los términos "tratamiento", "que trata" y "tratar", como se usan en la presente, incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir, el manejo y cuidado de un 25 paciente con el propósito de prevenir, reducir el riesgo de

141

incurrir o desarrollar una condición o enfermedad dada, prohibir, restringir, aliviar, mejorar, reducir, detener, retardar o invertir el progreso o severidad, y mantener en verificación y/o tratar las características existentes de una enfermedad, trastorno o condición patológica, descrita en la presente, que incluye el alivio o mejora de síntomas o complicaciones, o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o condición. El presente método incluye tanto tratamiento médico terapéutico y/o profiláctico, como sea apropiado.

Como se usa en la presente, el término "cantidad terapéuticamente efectiva", significa una cantidad de compuesto de la presente invención, que es capaz de aliviar los síntomas de las varias condiciones patológicas descritas en la presente. La dosis específica de un compuesto administrado de conformidad con esta invención, por su puesto, será determinada por las circunstancias particulares que circundan el caso, que incluyen por ejemplo, el compuesto administrado, la ruta de administración, el bienestar del paciente y la condición patológica siendo tratada.

"Composición", significa una composición farmacéutica que está propuesta para abarcar un producto farmacéutica que comprende el(los) ingrediente(s) activo(s) que incluyen compuesto(s) de Fórmula I, y el(los) ingrediente(s) inerte(s) que hacen el portador. Por

consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición elaborada mezclando un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 El término "solvente adecuado", se refiere a cualquier solvente, o mezcla de solventes, inertes a la reacción en curso, que suficientemente solubilizan los reactivos para proporcionar un medio dentro del cual efectuar la reacción deseada.

10 El término "forma de dosificación unitaria", significa unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros animales no humanos, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de material activo, calculada para producir el
15 efecto terapéutico deseado, en asociación con un portador farmacéutico adecuado.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales y pueden existir en una variedad de configuraciones estereoisoméricas. Como una
20 consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención pueden ocurrir como racematos, como enantiómeros individuales o mezclas de enantiómeros, así como también como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas,
25 están dentro del campo de la presente invención, sean mezclas

puras, parcialmente purificadas o no purificada. Para los ejemplos proporcionados en la presente, cuando una molécula la cual contiene un centro quiral o centros de configuraciones se presenta, su estereoquímica es designada en el nombre y en la representación estructural de la molécula. Si la estereoquímica es desconocida o indefinida, su estereoquímica no es designada en el nombre o en la representación estructural de la molécula. Modalidades de la invención incluyen los Ejemplos proporcionados en este documento, y aunque el Ejemplo proporcionado puede ser de una forma conformación o quiral, o una sal del mismo, modalidades adicionales de la invención incluyen todas las otras formas estereoisoméricas y/o conformacionales de los ejemplos descritos, así como también las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables. Estas modalidades incluyen cualquiera de los entantiómeros, diastereómeros aislados y/o confórmeros de estas estructuras, así como también cualquiera de las mezclas que contienen más de una forma.

Además, cuando un enlace doble o un sistema de anillo parcialmente o completamente saturado o más de un centro de asimetría o un enlace con rotabilidad restringida están presentes en la molécula, se pueden formar diastereómeros. Se pretende que cualquiera de los diastereómeros, como diastereómeros separados, puros o parcialmente purificados, o mezclas de los mismos, estén

incluidos dentro del campo de la invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquiera de las formas tautoméricas en las cuales los compuestos son capaces de formarse, están incluidas dentro del campo de la presente invención.

El término "enriquecimiento enantiomérico" como se usa en la presente, se refiere al incremento en la cantidad de un enantiómero, comparado con otro. Un método conveniente para expresar enriquecimiento enantiomérico logrado, es el concepto de exceso enantiomérico, o "ee", el cual se encuentra usando la siguiente ecuación:

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

15

en donde E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. De este modo, si la relación inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como se presenta en una mezcla racémica, y un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una relación final de 70:30 se logra, el ee con respecto al primer enantiómero es 40%. Sin embargo, si la relación final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es 80%. Un ee mayor de 90% se prefiere, un ee mayor de 95% es más preferido y un ee mayor de 99% es más especialmente preferido. El enriquecimiento

149

enantiomérico es fácilmente determinado por uno de habilidad ordinaria en la técnica usando técnicas y procedimientos estándares, tales como cromatografía líquida de alta resolución o de gas, con una columna quirál. La elección de una columna quirál apropiada, eluyente y condiciones necesarias para efectuar la separación del par enantiomérico, están también dentro del conocimiento de uno de habilidad ordinaria en la técnica. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de fórmula I, pueden ser preparados por uno de habilidad ordinaria en la técnica utilizando técnicas y procesos bien conocidos, tales como aquellos descritos por, J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), y Solicitud de Patente Europea No. EP-A-838448, publicada en Abril 29, 1998. Ejemplos de resoluciones incluyen, técnicas de recristalización o cromatografía quirál.

Los compuestos de Fórmula I, pueden ser preparados por uno de habilidad ordinaria en la técnica, siguiendo una variedad de procedimientos, algunos de los cuales son ilustrados en los procedimientos y esquemas de reacción expuestos abajo. El orden particular de etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I, es dependiente del

pb

compuesto particular a ser sintetizado, el compuesto de partida y la capacidad estable relativa de las porciones sustituidas. Los reactivos o materiales de partida son fácilmente disponibles para uno de habilidad en la técnica, y
5 en la magnitud de que no son comercialmente disponibles, son fácilmente sintetizados por uno de habilidad ordinaria en la técnica siguiendo procedimientos estándares comúnmente empleados en la técnica, junto con los varios procedimientos y esquemas de reacción expuestos abajo.

10 Los siguientes Esquemas de Reacción, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos, se proporcionan para elucidar mejor la práctica de la presente invención, y no deben ser interpretados en cualquier forma como limitante del campo del mismo. Aquellos expertos en la técnica reconocen que varias
15 modificaciones pueden hacerse mientras no se separen del espíritu y campo de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en la especificación son indicativas del nivel de aquellos expertos en la técnica a la cual pertenece esta invención.

20 El tiempo óptimo para realizar las reacciones de los Esquemas de Reacción, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos, puede ser determinado monitoreando el progreso de la reacción vía técnicas cromatográficas convencionales. Además, se prefiere conducir las reacciones
25 de la invención bajo una atmósfera inerte, tal como por

147

ejemplo, argón, nitrógeno. La elección del solvente en general, no es crítica, tan pronto como el solvente empleado sea inerte a la reacción en curso y solubilice suficientemente los reactivos para efectuar la reacción deseada. Los compuestos son preferiblemente aislados y purificados antes de su uso en las reacciones subsecuentes. Tales compuestos pueden cristalizar fuera de la solución de reacción durante su formación y después colectados por filtración, o el solvente de reacción puede ser removido por extracción, evaporación o decantación. Los intermediarios y productos finales de Fórmula I, pueden ser además purificados, si se desea, por técnicas comunes tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina.

El experto en la técnica apreciará que no todos los sustituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos pueden ser protegidos o modificados a un punto conveniente en la síntesis por métodos bien conocidos en la técnica.

Los términos y abreviaturas usadas en los Esquemas de Reacción, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos presentes, tienen sus significados normales, a menos que se designe de otro modo. Por ejemplo, como se usa en la presente, los siguientes términos tienen los significados indicados: "psi", se refiere a libras por pie cuadrado;

TUG

"CCD" se refiere a cromatografía de capa delgada; "CLAR" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución; " R_f " se refiere a factor de retención; " R_t " se refiere a tiempo de retención; " δ " se refiere a campos bajos de partes por millón de tetrametilsilano; "MS" se refiere a espectrometría de masas, Masa Observada indica $[M+H]$ a menos que se indique de otro modo. "MS(APCi)" se refiere a espectrometría de masas de ionización química de presión atmosférica, "UV" se refiere a espectrometría ultravioleta, " ^1H RMN" se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón. "CLEM" se refiere a cromatografía líquida-espectrometría de masas, "CG/EM" se refiere a cromatografía de gas/espectrometría de masas. "IR" se refiere a espectrometría infrarroja, y la absorción máxima listada para el espectro IR son solamente aquellos de interés y no todos los máximos observados. "RT" se refiere a temperatura ambiente.

"THF" se refiere a tetrahidrofurano, "LAH" se refiere a hidruro de aluminio y litio, "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 en carbono, "DCM" se refiere a diclorometano, "DMAP" se refiere a dimetilaminopiridina, "LiHMDS" se refiere a Hexametildisililano de litio, "TFA" se refiere a

149

ácido trifluoroacético, "EDAC" se refiere a clorhidrato de
N-Etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, "HOBT" se
refiere a 1-Hidroxibenzotriazol, "Bn-9-BBN" se refiere a
Bencil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano, "Pd(dppf)Cl₂" se refiere
5 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-silanoloximetilo, "NBS" se refiere a
10 N-Bromosuccinimida, "TsOH" se refiere a ácido p-
toluensulfónico, "DCE" se refiere a dicloroetano, "DAST" se
refiere a trifluoruro de (diethylamino)azufre, "EA/H" se
refiere a mezcla de acetato de etilo/hexanos, "Pd₂(dba)₃" se
refiere a Bis(dibencilidenacetona)paladio, "BINAP" se
15 refiere a 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, "NMP"
se refiere a N-Metilpirrolidina, "TMSCN" se refiere a
cianuro de Trimetilsililo, "TBAF" se refiere a fluoruro de
Tetrabutylamonio, "Tf₂O" se refiere a anhídrido
trifluorometansulfónico, "TBSO" se refiere a terc-butil-
20 dimetil-silanoloxi, "OTf" se refiere a
trifluorometansulfonato, 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(PF₃)₄" se refiere a
25 tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), "OAc" se refiere a

NSD

acetato, "DME" se refiere a dimetiletano, "Et₂O" se refiere a éter dietílico, "(F₃P)₄Pd" se refiere a tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), "DMFDMA" se refiere a dimetil acetal de N,N-dimetilformamida, "Et₃N" se refiere a trietilamina, "tBu" se refiere a t-butilo, "DIPEA" se refiere a diisopropiletilamina, "EDC" se refiere a clorhidrato de -(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, "HOAc" se refiere a ácido acético, "boc" se refiere a t-butoxicarbonilo. En una estructura, "F" 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 trifluorometansulfonato, "TIPSO" se refiere a triisopropilsilanilo, "TBSO" se refiere a terc-butil-dimetil-sinaloxilo.

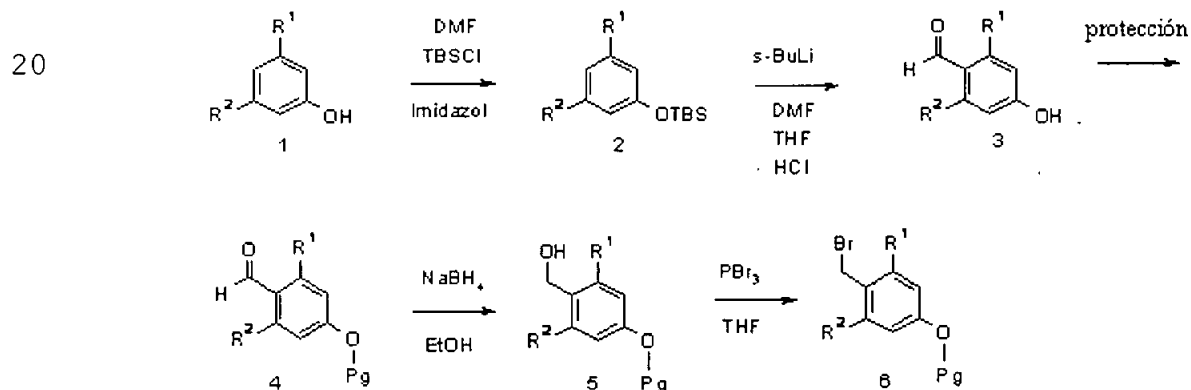
Los ejemplos proporcionados en este documento, son ilustrativos de la invención reivindicada en este documento y no se pretende limitar el alcance de la invención reivindicada en cualquier vía. Las preparaciones y ejemplos se nombran usando AutoNom 2.2 en ChemDraw Ultra, o AutoNom 2000 en MDL ISIS/Draw versión 2.5 SP1 de MDL Information Systems, Inc., o se proporciona por Chemical Abstracts Services.

Se usó un espectrómetro Varian INOVA 400 MHz para obtener el Espectro ¹H RMN en el solvente indicado. Se usó un instrumento Agilent HP1100 equipado con un Espectrómetro

151

de Masa (Agilent MSD SL) para obtener CLEM. Se usó un Waters Xterra C18 (2.1 X 50 mm, 3.5 micrón) como fase estacionaria y un método estándar es un gradiente de acetonitrilo/metano 5-100% (50:50) con formiato de amonio al 0.2% durante 3.5 minutos, después se sostuvo al 100% de B por 0.5 minutos a una temperatura en columna de 50°C y una velocidad de flujo de 1.0 ml/min. Otro método estándar es un gradiente de acetonitrilo/metanol al 5-100% (50:50) con formiato de amonio al 0.2% durante 7 minutos, después se sostuvo al 100% de B por 1.0 minutos a una temperatura en columna de 50°C y una velocidad de flujo de 1.0 ml/min. El análisis EM adicional vía Agilent MSD (máquina de bucle) es un Análisis de Inyección de Flujo estándar (FIA), no se presentó columna y el flujo es 0.5 ml/min de MeOH al 80% con Acetato de Amonio 6.5 mM por 30 segundo de tiempo de corrida.

Esquema de Reacción A



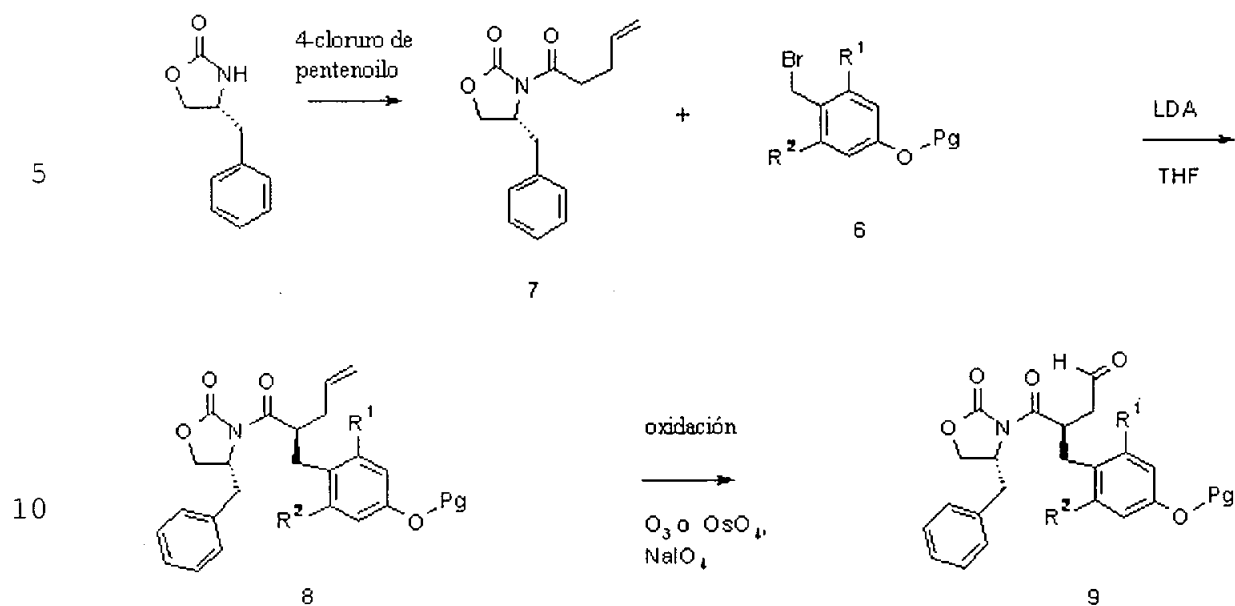
152✓

En el esquema de reacción A, un fenol opcionalmente sustituido (1) es protegido (por ejemplo, con TBSCl) para formar el compuesto 2, y después el compuesto 2 se convierte al aldehído (3). El compuesto 3 se hace reaccionar con el compuesto que contiene un grupo protector (Pg) y un grupo saliente (Lg) para proporcionar un compuesto 4 de éter. Pg puede ser $-\text{CH}_3$ ó $-\text{CH}_2$ -fenilo y Lg puede ser mesilato o halo. Preferiblemente, el compuesto Lg-Pg es $1-\text{CH}_3$ ó $\text{Br}-\text{CH}_2$ -fenilo.

El aldehído se reduce para formar el alcohol (5) y después se convierte al compuesto 6. Preferiblemente, el compuesto 5 es halogenado con PBr_3 para proporcionar el compuesto 2-bromo-metilo.

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

Esquema de Reacción B



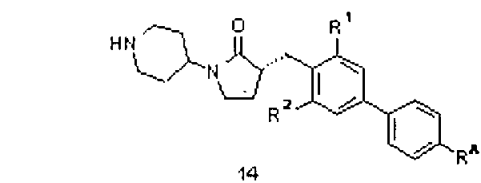
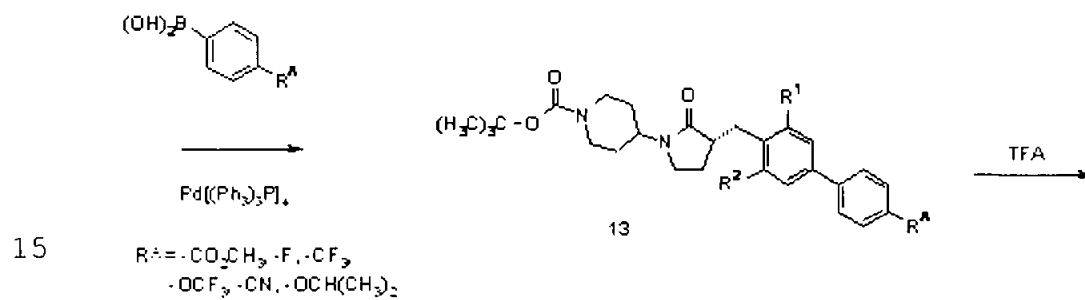
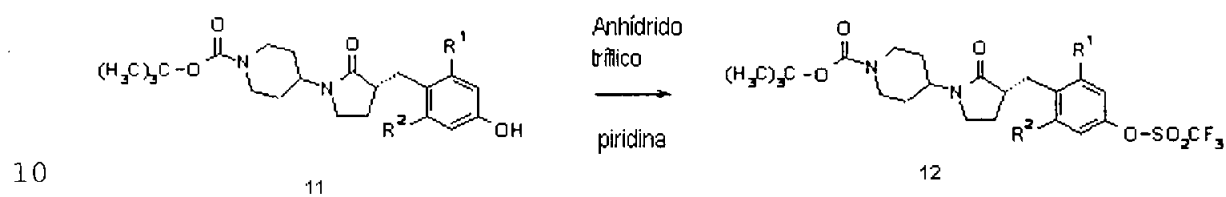
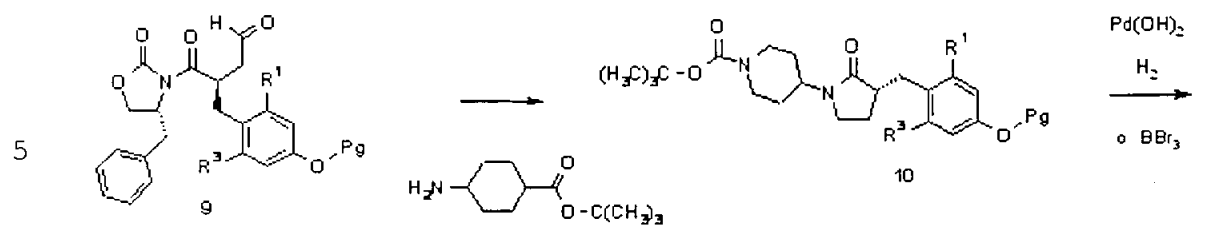
El esquema de reacción B muestra la síntesis estéreo específica para formar el compuesto intermediario 9.

15 El compuesto 7 se forma acilando (R)-4-bencil-oxazolidin-2-ona, comercialmente disponible con cloruro de 4-pentenoilo. Después se alquila con un compuesto 6 opcionalmente sustituido (véase Esquema de Reacción A) para dar el compuesto de 8. El compuesto 8 es oxidado para formar el

20 compuesto intermediario de aldehído 9 usando ozono y trifenilfosfina u tetróxido de osmio y un oxidante tal como metaperiodato de sodio.

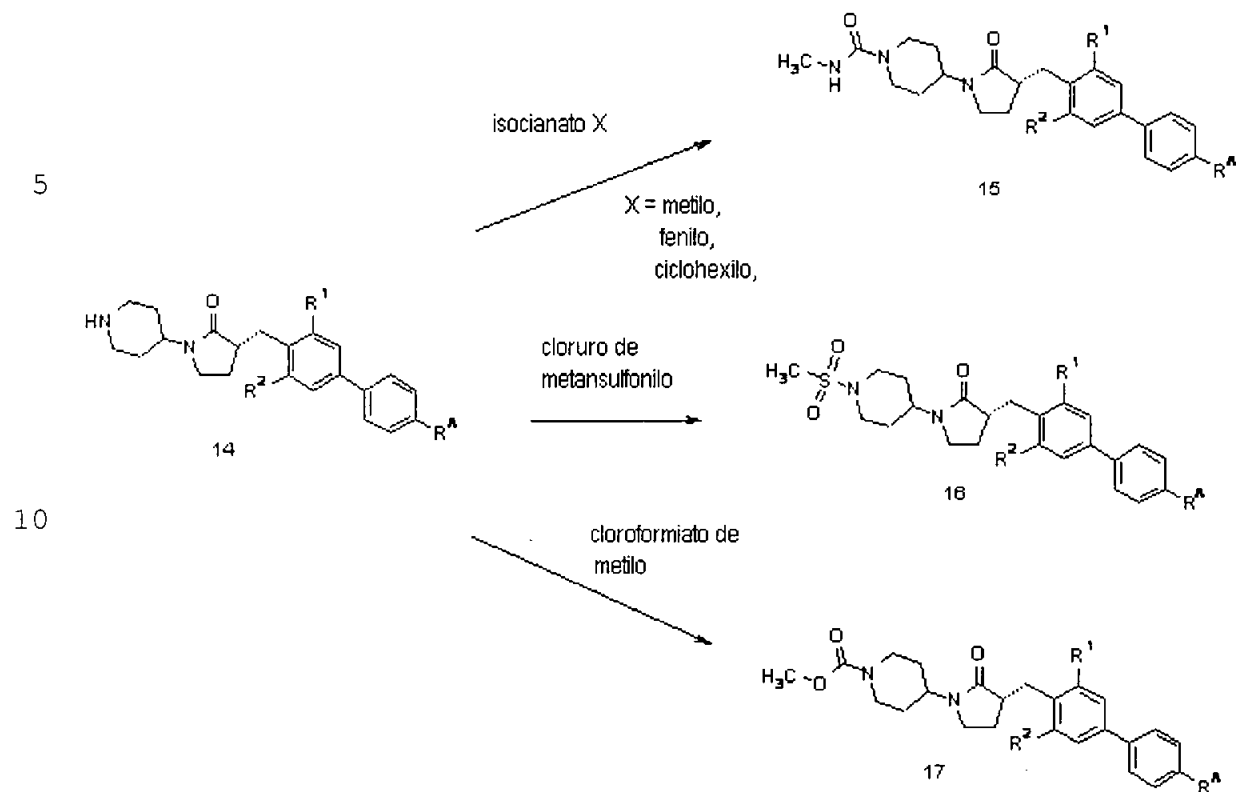
154

Esquema de Reacción C



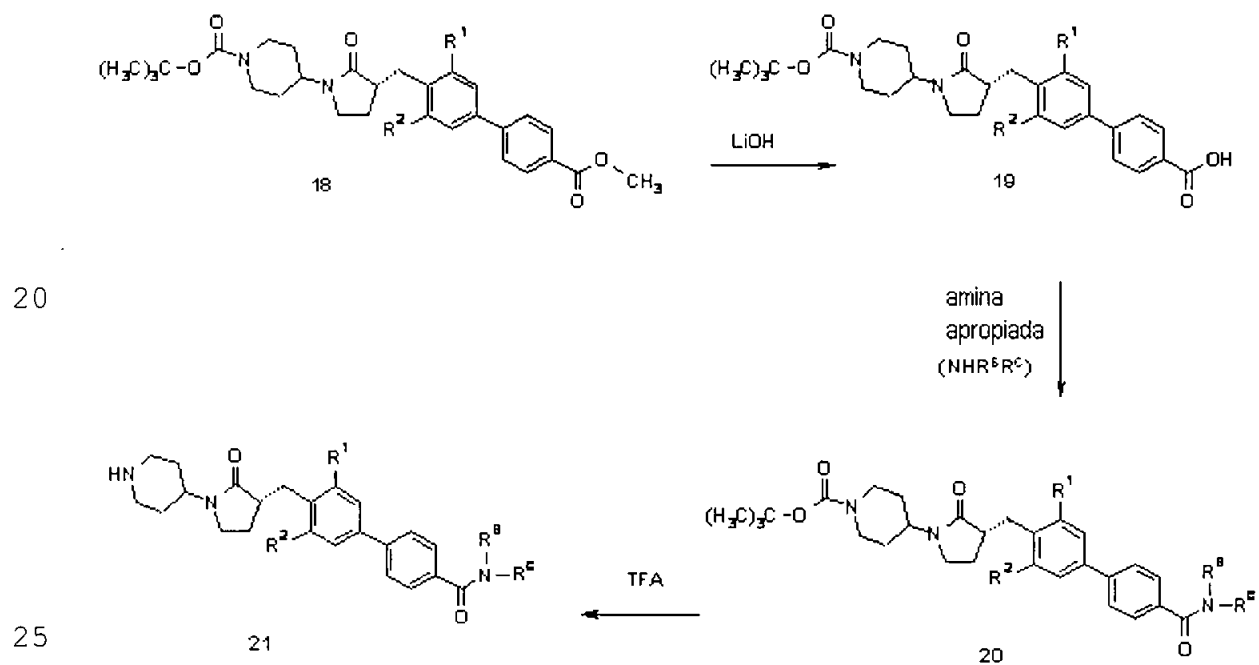
159

Esquema de Reacción D



15

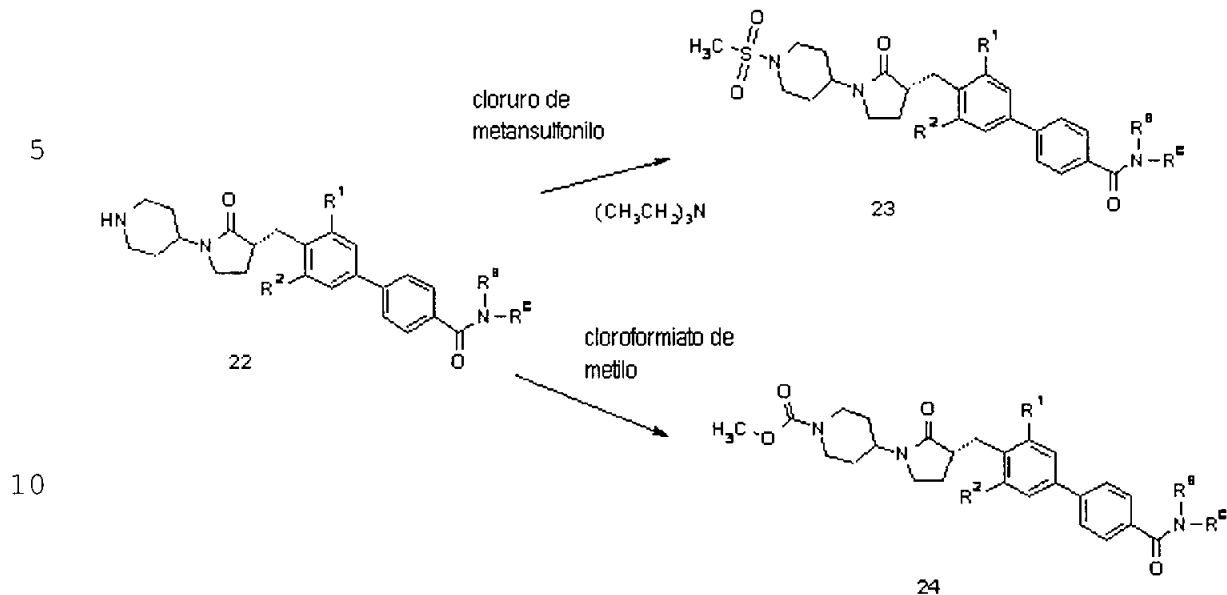
Esquema de Reacción E



25

156

Esquema de Reacción F

Preparación 1

2,6-dicloro-4-hidroxibenzaldehído

15 Se disolvió 3,5-diclorofenol (1 kg, 6.13 mol) en 3 l de dimetilformamida (DMF) y se enfrió a 0°C. Se agregó amidazol (918.74 g, 6.75 mol), seguido por cloruro de tercbutildimetilsililo (1017.13 g, 6.75 mol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 15 minutos. Se

20 vertió en agua (6 l) y se extrajo con éter (4 l). La capa orgánica se lavó con agua 2 veces, solución de cloruro de litio acuoso al 10% después salmuera antes del secado sobre sulfato de sodio. Se filtró y concentró bajo vacío para obtener terc-butyl-(3,5-dicloro-fenoxi)-dimetil-silano (1700

25 g) como un aceite.

157

Se disolvió terc-butil-(3,5-dicloro-fenoxi)-
dimetil-silano (425 g, 1.5 mol) en 4 l de tetrahidrofurano
seco y se enfrió a -68°C . Se agregó lentamente 1.1
equivalentes de sec-butil litio (103.1 g, 1.61 mol) a -68°C
5 (~1.75 h). Después que la adición se completó, la reacción se
agitó a -70°C por 30 minutos. Se agregó dimetilformamida
(168.5 g, 2.3 mol) y la reacción se agitó a -70°C por 1 hora.
Se agregó 1M de ácido clorhídrico en agua (3.5 l) y la
reacción se dejó calentar a temperatura ambiente.

10 La mezcla de reacción se vertió en éter (5 l), se
lavó con agua y después se secó. Se secó sobre sulfato de
sodio y se concentró bajo vacío a un sólido anaranjado. Se
trituroó con diclorometano frío y se filtró para recuperar 250
g (80%) de sólido amarillo pálido.

15

Preparación 2

2,6-dicloro-4-metoxi-benzaldehído

Se combinó 2,6-dicloro-4-hidroxi-benzandehído (120
g, 628.24 mmol) y carbonato de potasio (173.65 g, 1256.5
20 mmol) en 900 ml de dimetilformamida y se trató con yodometano
(107 g, 753.9 mmol). La reacción se agitó a temperatura
ambiente por 3 horas. Los sólidos se filtraron, se lavaron
varias veces con agua, se secaron con aire y se disolvieron
en acetato de etilo. Se lavaron con agua, seguido por
25 salmuera y después se secaron sobre sulfato de sodio. Se

150

filtraron y concentraron bajo vacío a ~100 ml de volumen, punto en el cual, los sólidos se quebraron. Lo filtrado después concentró en forma descendente lo filtrado para proporcionar un segundo cultivo. Todos los sólidos combinados
5 se lavaron con hexano y se secaron a vacío para proporcionar 112.3 g del sólido blanco. ^1H RMN 400 MHz, CDCl_3) δ 10.41 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

Preparación 3

10 2,6-dicloro-4-benciloxi-benzaldehído

Se trató una mezcla de 2,6-dicloro-4-hidroxibenzaldehído (250 g, 1.3 mol) y carbonato de potasio (361.8 g, 2.62 mol) en 2 l de dimetilformamida con bromuro de bencilo (268.64 g, 1.57 mol). La reacción se agitó a
15 temperatura ambiente por 1 hora. Los sólidos se filtraron y se vertieron en 12 l de agua. Lo sólido se filtró, se lavó varias veces con agua, se secó con aire y se disolvió en acetato de etilo. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró bajo vacío a ~1.5 l. Se dejó agitar
20 durante la noche, después se filtró. Lo sólido se lavó con una cantidad mínima de hexano y se secó a vacío. Lo filtrado se concentró bajo vacío y se trituró con hexano para proporcionar un segundo cultivo del producto, el cual se combinó con 245 g de cristales blancos igual que el primer
25 cultivo. Se repitió para obtener un 3er cultivo de 80 g como

un polvo bronceado ligero (88% de rendimiento total): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 7.43 (m, 5H), 7.28 (s, 2H), 5.25 (s, 2H).

5

Preparación 4

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

Se suspendió 2,6-dicloro-4-metoxi-benzaldehído (112 g, 546 mmol) en 1500 ml de etanol y se enfrió en un baño frío a 7°C. Se agregó borohidruro de sodio (20.67, 546 mmol) en 10 porciones para obtener una solución. Se removió el baño frío y se agitó por 2 horas. Cuidadosamente se agregó la mezcla de reacción a solución de cloruro de amonio saturado (~4 l) y se agitó hasta que se apagó completamente. Se extrajo con diclorometano (3 x 1 l) y se secaron los extractos orgánicos 15 combinados sobre sulfato de sodio. Se filtraron y concentraron bajo vacío para proporcionar 113 g de un sólido bronceado ligero: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.07 (s, 1H).

20

Preparación 5

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

Se preparó el compuesto del título esencialmente como se preparó por el método de preparación 4. RMN (DMSO- d_6) δ 7.38 (m, 4H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 25 5.05 (t, 1H), 4.59 (d, 2H).

y60

Preparación 6

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

Se disolvió (2,6-dicloro-4-metoxi-fenil)-metanol
5 (113 g, 545.76 mmol) en 1200 ml de THF seco y se enfrió a 0°C
bajo nitrógeno. Se agregó PBr₃ (59.1 g, 218.3 mmol) bajo
nitrógeno y se agitó a 0°C por 30 minutos. Se vertió en
NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Se secó y se
concentró bajo vacío para obtener 129.4 g del producto como
10 un sólido blancuzco. RMN (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H), 4.73 (s,
2H), 3.79 (s, 3H).

Preparación 7

2-bromo-1,3-dicloro-5-bencoloxi-benceno

15 Se preparó el compuesto del título esencialmente
como se preparó por el método de Preparación 6 en un 89% de
rendimiento. ER EM (m/z): 347 (M + 1).

Preparación 8

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

Se chorreó con nitrógeno un matraz de fondo redondo
de 3 cuellos de 12 l equipado con un agitador mecánico,
temperatura interna de entrada sonda/N₂, y un matraz de
adición de 1 l por 20 minutos y después se agregó (R)-4-
25 bencil-2-oxazolidinona (250 g, 1.41 mol). Se diluyó con

NG

tetrahidrofurano (THF) (1.8 L) y se enfrió en un baño hielo seco/acetona hasta que la temperatura interna es -74°C . Se transfirió a una solución de hexanos 1.6 M de n-butillitio (970 ml, 1.552 mol) al matraz de adición vía cánula, y se
5 agregó a la solución de oxazolidinona a una velocidad tal que la temperatura interna no alcanzó abajo de -65°C . Después que la adición se completó, se dejó la reacción agitar en un baño de enfriamiento por 30 minutos. Se transfirió cloruro de 4-pentenoilo (175 ml, 1.585 mol) al matraz de adición y se
10 agregó por goteo a la solución aniónica durante un periodo de 25 minutos. La reacción se agitó por 45 minutos en el baño de enfriamiento. Se removió el baño de enfriamiento y la reacción se agitó 18 horas hasta alcanzar lentamente temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con ácido
15 clorhídrico acuoso 1N (1.5 l) y éter dietílico (1 l). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2X 1l), después salmuera (1 l). Se extrajeron los lavados acuosos combinados con éter (1 l). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se
20 filtraron y concentraron a 390 g de un aceite bronceado ligero. Este material se purificó por cromatografía en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo para obtener 345 g (94.5%) de un aceite amarillo claro.

162

Preparación 9

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

5 Se agitó una mezcla de (R)-4-bencil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona (345 g, 1.33 mol) y THF (1.8 l) en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 12 l, con una temperatura interna de entrada sonda/nitrógeno y matraz de adición, bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -75°C. Se transfirió
10 1M de LiHMDS (1.6 l) al matraz de adición y se agregó a una velocidad tal que la temperatura interna no alcanzó abajo de -60°C. Después que la adición se completó, se dejó la reacción agitar a -25°C por 30 minutos, después se enfrió a aproximadamente -60°C. En este punto se agregó 2-bromometil-
15 1,3-dicloro-5-benciloxi-benceno sólido por goteo durante 5 minutos. Después que la adición se completó, el recipiente de reacción se transfirió a un baño de acetona a -10°C y se mantuvo la temperatura de reacción interna debajo de 10°C por 1 hora. La mezcla se enfrió a 0°C, después se apagó con 2 L
20 ácido clorhídrico acuoso 1N. La mezcla se transfirió a un embudo separado de 22 l y se diluyó con 2.5 l de agua y 2 l de éter. Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con éter. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró a 800 g de un sólido
25 espeso. La purificación por cromatografía en gel de sílice

169

usando hexanos:acetato de etilo para obtener 597 g, (86%) de un aceite incoloro.

Preparación 10

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

Se enfrió una mezcla de (R)-4-bencil-3-[(S)-2-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (100 g, 190.68 mmol) y diclorometano (800 ml) a -74°C. Se
10 burbujeó ozono, producido vía el generador de ozono A-113 a una velocidad de 75% a través de la reacción vía aire portador a una velocidad de 5 CFM hasta que la solución tomó un color azul (aproximadamente 3 horas). Se agregó trifenilfosfina (60 g, 228.8 mmol) como una solución en 200
15 ml de diclorometano y se dejó la reacción agitar mientras alcanza la temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 20-50% de acetato de etilo en hexanos para obtener 82.1 g (82%) del producto como
20 una espuma blanca: EM (m/z): 526 (M+).

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

Se trató una mezcla de (R)-4-bencil-3-[(S)-2-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona
25

164

(0.96 g, 1.8 mmol), THF (21 ml) y agua (7 ml) con tetróxido de osmio al 2.5% en t-butanol (46 mg, 0.18 mmol). Se agregó peryodato de sodio (1.17 g, 5.5 mmol) y la reacción se agitó 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con tiosulfato de sodio acuoso 1N después salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando hexano:acetato de etilo para eluir el producto puro. El producto que contiene las fracciones se concentró bajo vacío para proporcionar 0.46 g (48%) del producto deseado. EM (m/z): 526 (M+).

Preparación 11

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

Se agitó una mezcla de (R)-4-bencil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona (5.0 g, 19.3 mmol) y tetrahidrofurano (75 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml a -75°C. Se transfirió LDA 2M (14.5 ml) al matraz vía jeringa y se agregó a una velocidad tal que la temperatura interna no alcanza arriba de -60°C. Después que la adición se completa, se deja la reacción agitar a -25°C por 30 min después se enfría a aproximadamente -60°C. En este punto, se agregó una solución de 2-bromometil-1,3-dicloro-5-metoxi-benceno (7.76 g, 28.96

165

magnesio, filtró, y concentró bajo vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando hexanos: acetato de etilo para eluir el producto puro. Las fracciones que contienen producto se concentraron bajo vacío para proporcionar 3.35 g (49%) de producto deseado. EM (m/z): 451 (M+).

Preparación 13

Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(4-Benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Se trató una solución de (R)-4-((R)-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído (Preparación 10) (4.0 g, 7.6 mmol) y 4-Amino-1N-Boc-piperidina (1.5 g, 7.6 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) con ácido acético (0.4 ml, 7.6 mmol) y la reacción se agitó 1 hr a temperatura ambiente. Se trató la reacción con triacetoxiborohidruro de sodio (3.2 g, 15 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se apagó la reacción con agua y la capa orgánica se separó. Lo orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, filtró, y el solvente se removió. Lo crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando Hexanos:EtOAc para eluir el producto puro. El solvente se removió para proporcionar 2.35 g (58%) de producto deseado. EM (m/e): 555 (M + Na⁺).

166

Preparación 14

Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(2,6-Dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

5

Se trató una solución de Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(4-Benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (Preparación 13) (2.2 g, 4.1 mmol) en EtOAc (50 ml) con Hidróxido de paladio en carbono (0.1 g). La solución se purgó con Hidrógeno y la reacción se agitó durante la noche bajo 1 atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró a través de celite para remover el catalizador. El solvente se removió para proporcionar 1.6 g (87%) de producto deseado. EM (m/e): 441 (M-1).

15

Preparación 15

Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(2,6-Dicloro-4-trifluorometansulfonilo-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

20

Se enfrió una solución de Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(2,6-Dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (Preparación 14) (1.5 g, 3.3 mmol) en Piridina (15 ml) a 0°C y se trató con anhídrido trifluorometansulfónico (0.8 ml, 4.9 mmol). La

25

769

reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de
agitar por 2 hr a temperatura ambiente, se apagó la reacción
con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. Lo orgánico se lavó con
salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. El solvente se
5 removi6 para proporcionar 1.6 g (86%) de producto deseado.
EM (m/e): 597 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Preparación 16

Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-
10 metoxycarbonil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-
piperidin-1-carboxílico

Se trató una solución de Éster terc-butílico del
ácido 4-[3-(2,6-Dicloro-4-trifluorometansulfoniloxi-bencil)-
2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (Preparación
15 15) (0.5 g, 0.9 mmol), ácido 4-metoxycarbonilfenilborónico
(0.31 g, 1.7 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
(0.1 g, 0.1 mmol) en DME (5 ml) con K_2CO_3 acuoso 2M (1.3 ml),
la reacción se calentó a 80°C , y se agitó durante la noche.
La reacción se enfrió y se apagó con HCl 1N. Se extrajo lo
20 acuoso con EtOAc. Lo orgánico se lavó con salmuera, se secó
sobre MgSO_4 , y se filtró. Lo crudo se purificó por
cromatografía en columna en gel de sílice usando
Hexanos:EtOAc para eluir el producto puro. El solvente se
removi6 para proporcionar 0.43 g (88%) de producto deseado.
25 EM (m/e): 583 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

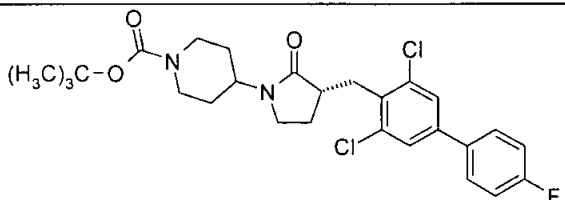
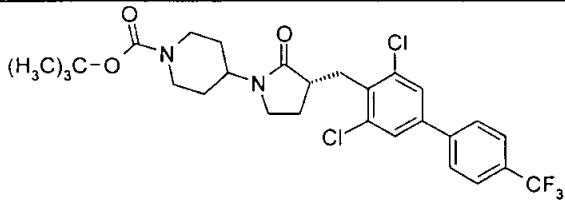
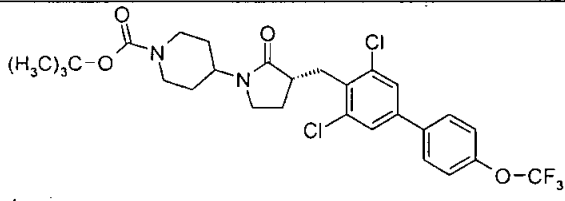
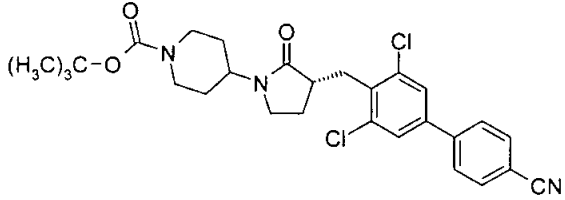
Tabla 1: Las preparaciones se prepararon en la Tabla 1 esencialmente como se describe en la preparación 16 excepto para ácido 4-metoxycarbonilfenilborónico que es reemplazado por el reactivo como se indica en la columna 3.

10

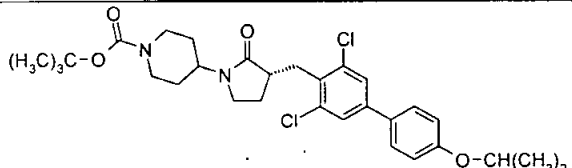
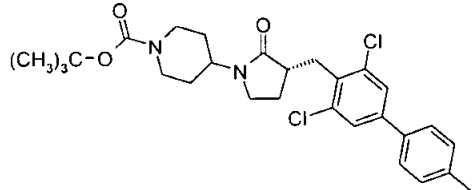
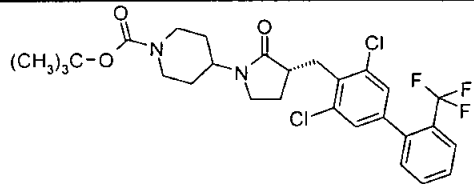
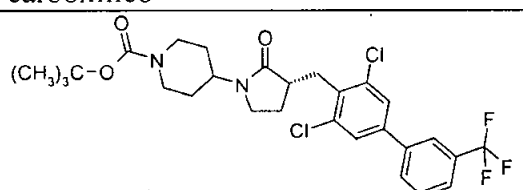
15

20

25

Preparación	Nombre y estructura	Reactivo	Espec. de Masas
17	 Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	ácido 4-Fluoro-fenilborónico	EM (m/z): 421 (M-BOC ⁺)
18	 Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	ácido 4-(Trifluorometil)fenil borónico	EM (m/z): 471 (M-BOC ⁺)
19	 Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	ácido 4-(Trifluorometoxi)-fenil borónico	EM (m/z): 487 (M-BOC ⁺)
20	 Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	ácido 4-Ciano-fenil borónico	EM (m/z): 428 (M-BOC ⁺)

169

Preparación	Nombre y estructura	Reactivo	Espec. de Masas
5 21	 Éster terc-butilico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	ácido 4-Isopropoxifenil borónico	EM (m/z): 461 (M-BOC+)
10 22	 Éster terc-butilico del ácido 4-[3-(3,5-Dicloro-4'-metil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	ácido 4-Metilborónico	EM (m/z): 418 (M-BOC+)
15 23	 Éster terc-butilico del ácido 4-[3-(3,5-Dicloro-2'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	ácido 2-Trifluorometilborónico	EM (m/z): 428 (M-BOC+)
20 24	 Éster terc-butilico del ácido 4-[3-(3,5-Dicloro-3'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	ácido 3-Trifluorometilborónico	EM (m/z): 428 (M-BOC+)

Preparación 25

Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(4'-Carboxi-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Se trató una solución de Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-metoxycarbonil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (Preparación 16) (0.4 g, 0.7 mmol) en THF (5 ml) con LiOH acuoso 1N (3.6 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se apagó la reacción con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. Lo orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se filtró. El solvente se removió para proporcionar 0.37 g (96%) de producto deseado. EM (m/e): 569 (M + Na⁺).

Preparación 26

Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-{3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil}-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Se agitó una solución de Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(4'-Carboxi-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (Preparación 25) (0.1 g, 0.18 mmol), Clorhidrato de 4-(Trifluorometil)piperidina (42 mg, 0.22 mmol), clorhidrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (42 mg, 0.22

mmol), 1-Hidroxibenzotriazol (73 mg, 0.22 mmol) y 4-Metilmorfolina (0.08 ml, 0.73 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a temperatura ambiente por 6 hr. Se apagó la reacción con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. Lo orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se filtró. Lo crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando Hexanos:EtOAc para eluir el producto puro. El solvente se removi6 para proporcionar 0.10 g (80%) de producto deseado. EM (m/e): 582 (M-BOC⁺).

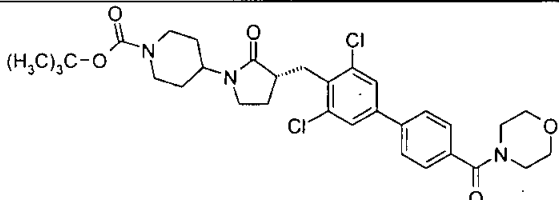
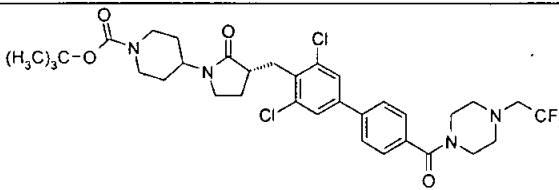
10

Tabla 2: Las preparaciones se prepararon en la Tabla 2 esencialmente como se describe en la preparaci6n 26 excepto para Clorhidrato de 4-(Trifluorometil)piperidina que es reemplazado por el reactivo como se indica en la columna 3.

15

20

25

Preparaci6n	Nombre y estructura	Reactivo	Espec. de Masas
27	 Éster terc-butílico del ácido 4-((R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-piperidin-1-carboxílico	Morfolina	EM (m/z): 516 (M-BOC ⁺)
28	 Éster terc-butílico del ácido 4-((R)-3-[3,5-Dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carboxílico	ácido 1-(2,2,2-Trifluoro-etil)-piperazin trifluoroacético *	EM (m/z): 597 (M-BOC ⁺)

p2

*Journal of Organic Chemistry, vol 31, no 11, pg 3867 (1966).

Preparación 29

5 Ácido trifluoroacético de (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona

Se trató una solución de Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (Preparación 17)

10 (0.85 g, 0.18 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) con ácido Trifluoroacético (2 ml). La reacción se agitó 1 hr a temperatura ambiente. La reacción se concentró *in vacuo*. Lo crudo se purificó en una columna SCX usando NH₄ 2M en MeOH para eluir el producto puro. El solvente se removió para

15 proporcionar 0.59 g (85%) de producto. EM (m/e): 421 (M+1).

20

25

Tabla 3: Las preparaciones se prepararon en la Tabla 3 esencialmente como se describe en la preparación 29 excepto para Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico que es reemplazado por la preparación listada en la columna 3.

10

15

20

25

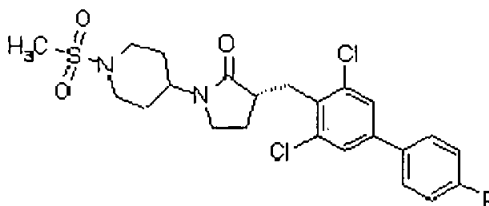
Preparación	Nombre y estructura	Reactivo	Espec. de Masas
30	Ácido trifluoroacético de (R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	26	EM (m/z): 582 (M+1)
31	Ácido trifluoroacético de (R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	27	EM (m/z): 516 (M+1)
32	(R)-3-{3,5-Dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil}-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	28	EM (m/z): 597 (M+1)
33	Ácido trifluoroacético de (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	19	EM (m/z): 487 (M+1)
34	Ácido trifluoroacético de (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	20	EM (m/z): 428 (M+1)
35	Ácido trifluoroacético de (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	21	EM (m/z): 461 (M+1)
36	Ácido trifluoroacético de (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	18	EM (m/z): 471 (M+1)
37	Ácido trifluoroacético de 3-(3,5-Dicloro-4'-metil-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	22	EM (m/z): 418 (M+1)
38	Ácido trifluoroacético de 3-(3,5-Dicloro-2'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	23	EM (m/z): 428 (M+1)
39	Ácido trifluoroacético de 3-(3,5-Dicloro-3'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	24	EM (m/z): 428 (M+1)

174

Ejemplo 1

(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona

5



Se trató una solución de Ácido trifluoroacético de
10 (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-
4-il-pirrolidin-2-ona (Preparación 29) (0.10 g, 0.19 mmol) en
CH₂Cl₂ (3 ml) con cloruro de metansulfonilo (0.02 ml, 0.28
mmol) y trietilamina (0.07 ml, 0.48 mmol) y la reacción se
agitó por 1 hr a temperatura ambiente. Se apagó la reacción
15 con HCl 1N y se extrajo con Et₂O. Lo orgánico se lavó con
salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se filtró. El solvente se
removió para proporcionar 0.07 g (73%) de producto. EM
(m/e): 500 (M+1).

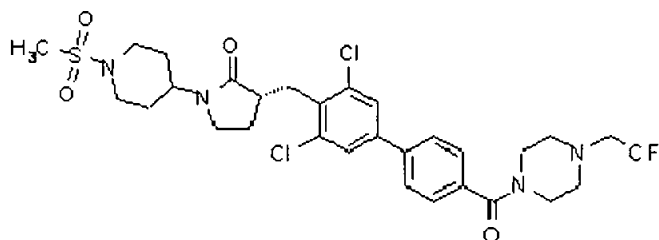
20

25

128

Ejemplo 2

3-{3,5-Dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-
piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil}-1-(1-metansulfonil-
5 piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona

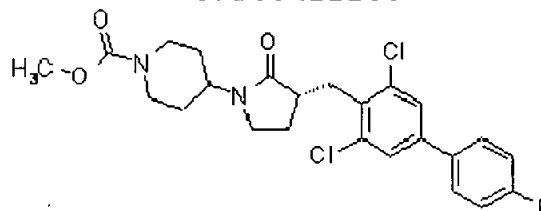


10 Se preparó el Ejemplo 2 esencialmente como se
describe en el Ejemplo 1 excepto por el uso de (R)-3-{3,5-
Dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-
bifenil-4-ilmetil}-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona
(Preparación 28). EM (m/z): 675 (M+1).

15

Ejemplo 3

Éster metílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-
bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-
20 carboxílico



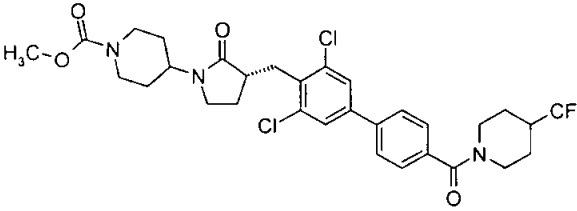
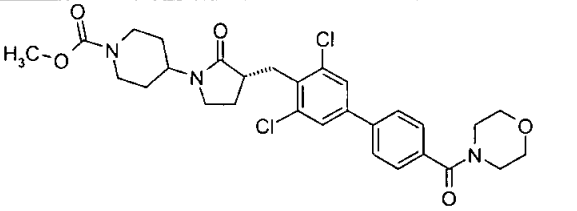
20

Se trató una solución de Ácido trifluoroacético de
(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-
25 4-il-pirrolidin-2-ona (Preparación 29) (0.10 g, 0.19 mmol) en

726

CH₂Cl₂ (3 ml) con cloroformiato de metilo (0.03 ml, 0.36 mmol) y trietilamina (0.07 ml, 0.48 mmol). La reacción se agitó por 1 hr a temperatura ambiente. Se apagó la reacción con HCl 1N y se extrajo con Et₂O. Lo orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se filtró. El solvente se removi6 para proporcionar 0.085 g (74%) de producto. EM (m/e): 479 (M+1).

Tabla 4: Se prepararon los Ejemplos en la Tabla 4 esencialmente como se describe en el Ejemplo 3 excepto por Ácido trifluoroacético de (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona que es reemplazado por la Preparación listada en la columna 3.

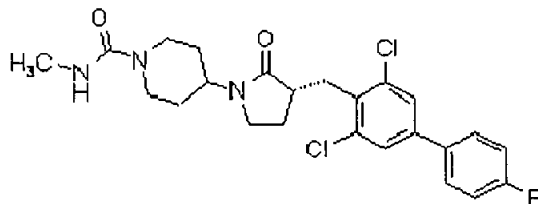
Ejemplo o Preparación	Nombre y estructura	Reactivo	Espec. de Masas
4	 Éster metílico del ácido 4-{{(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-piperidin-1-carboxílico	30	EM (m/z): 640 (M+1)
Preparación 5a	 Éster metílico del ácido 4-{{(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-piperidin-1-carboxílico	31	EM (m/z): 574 (M+1)

127

Ejemplo 6

Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

5



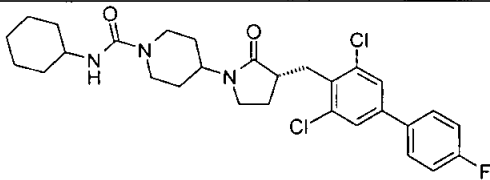
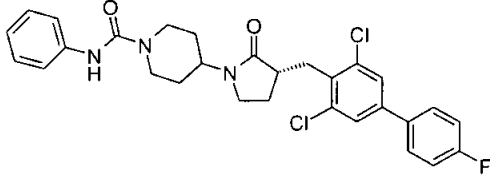
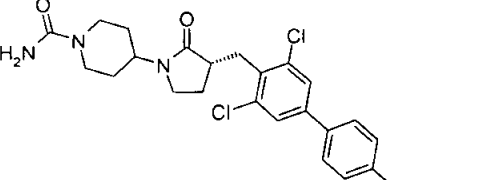
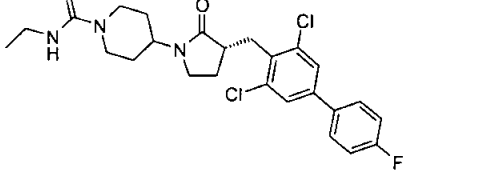
Se trató una solución de Ácido trifluoroacético de
10 (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-
4-il-pirrolidin-2-ona (Preparación 29) (0.10 g, 0.19 mmol) en
CH₂Cl₂ (3 ml) con isocianato de metilo (21 mg, 0.36 mmol) y
triethylamina (0.07 ml, 0.48 mmol). La reacción se agitó
durante la noche a temperatura ambiente. Se apagó la
15 reacción con HCl 1N y se extrajo con Et₂O. Lo orgánico se
lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se filtró. Lo
crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de
sílice usando Hexanos:EtOAc para eluir el producto crudo. El
solvente se removió para proporcionar 0.097 g (84%) de
20 producto. EM (m/e): 478 (M+1).

Tabla 5: Se prepararon los Ejemplos en la Tabla 5 esencialmente como se describe en el Ejemplo 6 excepto por isocianato de metilo que es reemplazado por el reactivo como se indica en la columna 3.

10

15

20

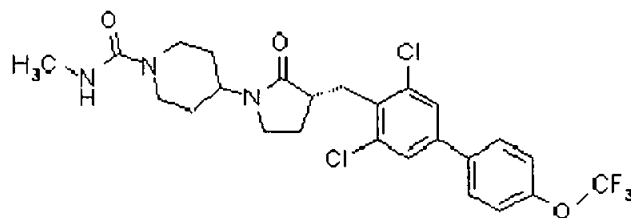
Ejemplo	Nombre y estructura	Reactivo	Espec. de Masas
7	 Ciclohexilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	Ciclohexil isocianato	EM (m/z): 546 (M+1)
8	 Fenilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	Fenil isocianato	EM (m/z): 540 (M+1)
9	 4-[3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxamida	Trimetil-silil-isocianato	EM (m/z): 465 (M+1)
10	 Etilamida del ácido 4-[3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	Etil Isocianato	EM (m/z): 493 (M+1)

25

MA

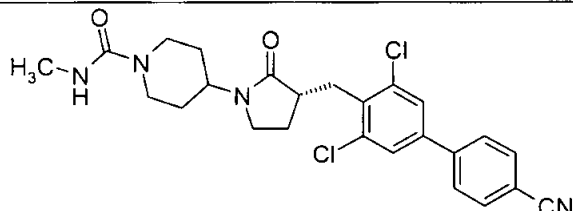
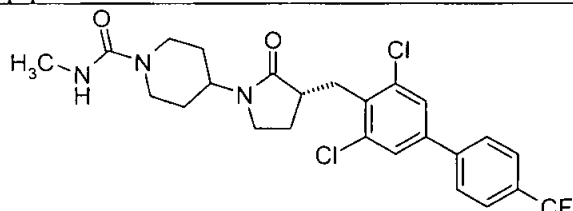
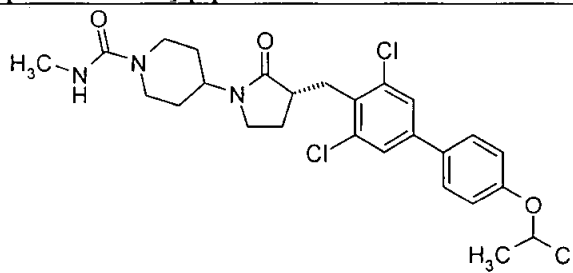
Ejemplo 11

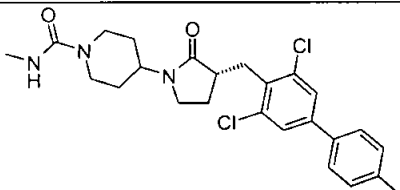
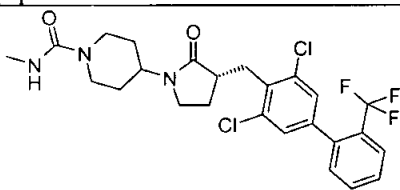
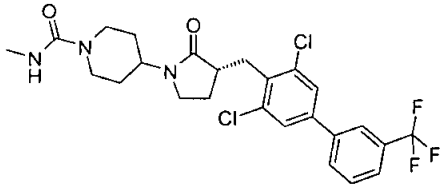
Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico



Se trató una solución de Ácido trifluoroacético de (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona (Preparación 33) (85 mg, 0.17 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) con isocianato de metilo (11 mg, 0.19 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se apagó la reacción con HCl 1N y se extrajo con Et_2O . Lo orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. Lo crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando Hexanos:EtOAc para eluir un producto crudo. El solvente se removió para proporcionar 0.035 g (37%) de producto. EM (m/e): 544 (M+1).

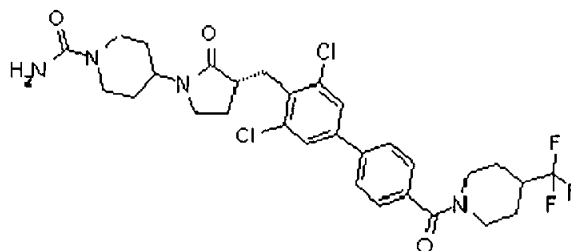
Tabla 6: Se prepararon los Ejemplos en la Tabla 6 esencialmente como se describe en el Ejemplo 11 excepto por Ácido trifluoroacético de (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona que es reemplazado por la Preparación listada en la columna 3.

Ejemplo	Nombre y estructura	Preparación de reactivo	Espec. de Masas
10 12	 Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	34	EM (m/z): 485 (M+1)
15 13	 Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	36	EM (m/z): 540 (M+1)
20 14	 Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	35	EM (m/z): 518 (M+1)

Ejemplo	Nombre y estructura	Preparación de reactivo	Espec. de Masas
15	 Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-Dicloro-4'-metil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	37	EM (m/z): 475 (M+1)
16	 Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-Dicloro-2'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	38	EM (m/z): 529 (M+1)
17	 Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-Dicloro-3'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	39	EM (m/z): 529 (M+1)

Ejemplo 18

Metilamida del ácido (R)-4-{3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-piperidin-1-carboxílico



182

Una solución de Ácido trifluoroacético de (R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona

5 (Preparación 30) (112 mg, 0.16 mmol) y carbonato de potasio (40 mg, 0.32 mmol) en Acetona (5 ml), se trató con Trimetilsilil-isocianato (30 mg, 0.24 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se apagó con HCl 1N y se extrajo con Et₂O. Lo orgánico se
10 lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se filtró. Lo crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando Hexanos:EtOAc para eluir el producto puro. El solvente se removió para proporcionar 0.038 g (38%) de producto. EM (m/e): 626 (M+1).

15

20

25

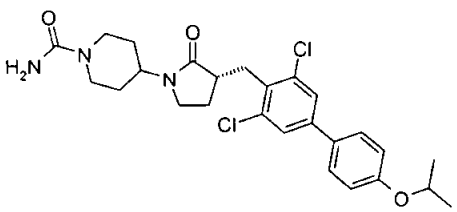
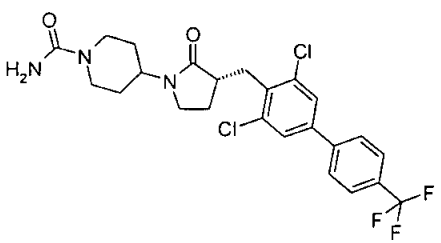
183

Tabla 7: Se prepararon los ejemplos en la Tabla 7 esencialmente como se describe en el Ejemplo 18 excepto por Ácido trifluoroacético de (R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona que es reemplazado por la preparación indicada en la Columna 3.

10

15

20

Ejemplo	Nombre y estructura	Preparación de reactivo	Datos físicos
19	 Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-Dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	35 Ácido trifluoroacético de (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	EM (m/z): 504 (M+1)
20	 Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	36 Ácido trifluoroacético de (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	EM (m/z): 514 (M+1)

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

Ensayo de enzima 11β -HSD tipo 1

Se mide la actividad de 11β -HSD tipo 1 humana sometiendo a ensayo la producción de NADPH por ensayo de fluorescencia. Los compuestos sólidos se disuelven en DMSO a una concentración de 10 mM. Veinte microlitros de cada uno de estos se transfiere a una columna de una placa Nunc de polipropileno de 96 cavidades, en donde además se diluyen 50 veces seguido por titulación dos veces, diez veces a través de la placa con DMSO adicional usando un sistema automatizado Tecan Genesis 200. Las placas después se transfieren a un sistema Tecan Freedom con una cabeza de 96 cavidades Tecano Temo unida y un lector de placa Ultra 384. Los reactivos se proporcionan en las placas Nunc de polipropileno de 96 cavidades y se distribuyen individualmente en placas de ensayo de Alta Eficiencia de Molecular Devices de 96 cavidades negras (capacidad 40 μ l/cavidad) en la siguiente forma: 9 μ l/cavidad de sustrato (2.22 mM de NADP, 55.5 μ M de Cortisol, 10 mM de Tris, 0.25% de Priomex, 0.1% de Triton X100), 3 μ l/cavidad de agua a cavidades del compuesto o 3 μ l al control y cavidades estándar, 6 μ l/cavidad de enzima 11β -HSD tipo 1 humana recombinante, 2 μ l/cavidad de diluciones del compuesto. Para cálculo final de inhibición de porcentaje, se agregan una serie de cavidades que representan mínimo y máximo de ensayo: una serie que contiene sustrato

con 667 μ M de carbenoxolona (antecedente), y otra serie que contiene sustrato y enzima son el compuesto (señal máxima). Concentración DMSO final es 0.5% para todos los compuestos, control y estándares. Las placas después se colocan en un
5 agitador por el brazo robótico del Tecan por 15 segundos antes de ser cubiertas y agitadas por un periodo de incubación de tres horas a temperatura ambiente. Al término de esta incubación, el brazo robótico Tecan remueve cada placa individualmente del agitador y las placas después en
10 posición para adición de 5 μ l/cavidad de una solución carbenoxolona 250 μ M para la detención de la reacción enzimática. Las placas después se agitan una vez más por 15 segundos, después se colocan en un lector de microplaca Ultra 384 (355EX/460EM) para detección de fluorescencia NADPH.

15 Los compuestos de la invención pueden también ser probados para selectividad contra 11- β HSD2 en un ensayo similar al que se describe por 11- β HSD1, pero usando la enzima 11- β -HSD2. El ensayo usando la enzima 11- β HSD2 se puede llevar a cabo por los métodos descritos en este
20 documento y suplementado por los métodos conocidos en la técnica.

Ensayo de células del músculo liso aórtico humano

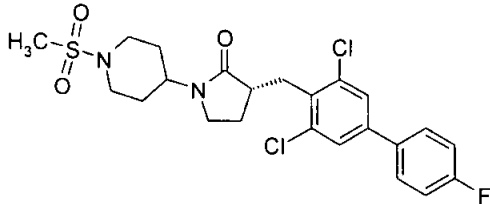
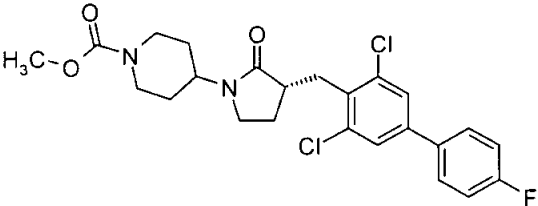
Las células del músculo liso aórticas humanas
25 primarias (AoSMC), son cultivadas en medio de crecimiento FBS

al 5% a un numero de 6 pasos, después son formadas en
pelotillas por centrifugación y resuspendidas a una densidad
de 9×10^4 células/ml en medio de ensayo 0.5% FBS que contiene
12 ng/ml hTNF α para inducir la expresión de 11 β -HSD1. Las
5 células son sembradas en placas de ensayo de cultivo e tejido
de 96-cavidades a 100 μ l/cavidad (9×10^3 células/cavidad) e
incubadas por 48 horas a 37°C, 5% CO $_2$. Después de la
inducción, las células son incubadas por 4 horas a 37°C, 5%
CO $_2$ en medio de ensayo que contiene los compuestos tratados,
10 después son tratadas con 10 μ l/cavidad de 10 μ M de cortisona
solubilizada en medio de ensayo y se incuban por 16 horas a
37°C, 5% CO $_2$. El medio de cada cavidad es entonces transferido
a una placa para análisis subsecuente de cortisol usando un
inmunoensayo resuelto en tiempo de resonancia de fluorescencia.
15 En solución, todos los conjugados de aloficocianina (APC)-
cortisol y analito de cortisol libre, compiten por enlace a un
anticuerpo anti-cortisol de ratón/complejo IgG antirratón-
Europio (Eu). Niveles superiores de cortisol libre, resultan en
disminución de transferencia de energía del complejo Europio-
20 IgG a APC-cortisol, que resulta en menos fluorescencia APC. Las
intensidades fluorescentes en Europio y APC, son medidas usando
un LJL Anayst AD. La excitación de Europio y APC, es medida
usando excitación de 360 nm y filtros de emisión de 615 nm y
650 nm, respectivamente. Los parámetros resueltos en tiempo
25 para Europio fueron de tiempo de integración 1000 μ s con un

187

retardo de 200 μ s. Los parámetros de APC son establecidos a tiempo de integración de 150 μ s con un retardo de 50 μ s. Las intensidades fluorescentes medidas por APC, son modificadas dividiendo por la fluorescencia Eu (APC/Eu). Esta relación es entonces usada para determinar la concentración desconocida de cortisol por interpolación usando una curva estándar de cortisol ajustada con una ecuación logística de 4 parámetros. Estas concentraciones son entonces usadas para determinar la actividad del compuesto, trazando la concentración contra % de inhibición, ajustando con una curva de 4 parámetros y reportando el IC₅₀.

Todos los ejemplos descritos en la presente, demuestran actividad en el ensayo de células de músculo liso aórtico humano con IC₅₀ de menos de 300 nM. Los datos para los compuestos ejemplares en el ensayo de células del músculo liso aórtico humano se muestran abajo:

Ejemplo	Estructura	IC ₅₀ (nM)
1		85
3		84.5

Ejemplo	Estructura	IC ₅₀ (nM)
4		231
6		73
8		159

15 Ensayo de Conversión de Cortisona *In vivo* Agudo

En general, los compuestos son dosificados oralmente en ratones, los ratones son cambiados con inyección subcutánea de cortisona a un punto de tiempo establecido después de la inyección del compuesto, y la sangre de cada animal se colecta algún tiempo después. El suero separado es entonces aislado y analizado para determinar los niveles de cortisona y cortisol por CL-EM/EM, seguido por el cálculo del porcentaje de inhibición y cortisol medio de cada grupo de dosificación. Específicamente, ratones C57BL/6 manco, se obtienen de Harlan Sprague Dawley a un peso promedio de 25

189

gramos. Los pesos exactos son tomados después de llegar y los ratones son aleatorizados en grupos de pesos similares. Los compuestos son preparados en 1% en p-p de HEC, 0.25% p-p de polisorbato 80, 0.05% de p-p de antiespuma #1510-US Dow

5 Corning, a varias dosis basada en el peso promedio asumido de 25 gramos. Los compuestos son dosificados oralmente, 200 µl por animal, seguido por una dosis subcutánea, 200 µl por animal, de 30 mg/kg de cortisona a 1 a 24 horas posteriores a la dosis del compuesto. A 10 minutos posteriores al cambio

10 de cortisona, cada animal es eutanizado por 1 minuto en una cámara de CO₂, seguido por colección de sangre vía punción cardíaca en tubos separadores de suero. Una vez completamente coagulados, los tubos son centrifugados a 2500 x g, 4°C por 15 minutos, el suero transferido a cavidades de placas de 96

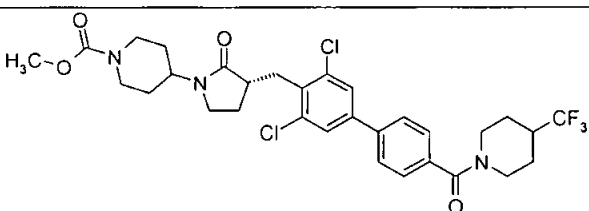
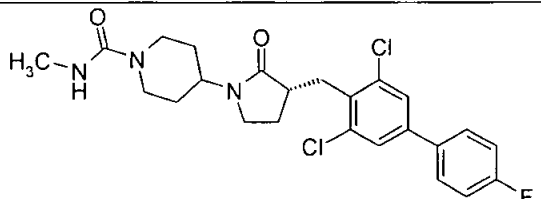
15 cavidades (Corning Inc. Costar #4410, tubos cluster, 1.2 ml de polipropileno), y las placas son congeladas a -20°C hasta análisis por CL-EM/EM. Para análisis, las muestras de suero son cebadas y las proteínas son precipitadas por la adición de acetonitrilo que contiene estándar interno de d4-

20 cortisol. Las muestras son sometidas a vórtices y centrifugadas. El sobrenadante es removido y secado bajo una corriente de nitrógeno caliente. Los extractos son reconstituidos en metanol/agua (1:1) e inyectados sobre el sistema CL-EM/EM. Los niveles de cortisona y cortisol son

25 ensayados por modo de monitoreo de reacción selectivo,

después de la ionización ACPI positiva en un espectrofotómetro de masas cuadrupolo triple.

Los datos para los compuestos de ejemplo en el ensayo de conversión de cortisona in vivo agudo se muestran
5 abajo:

Ejemplo	Estructura	% de inhibición después de 16 horas (dosis de 10 (mg/kg))
4		92
6		65

Las sales farmacéuticamente aceptables y metodología común para prepararlas, son bien conocidas en la técnica. Véase por ejemplo, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE,
20 (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, January 1977. Los compuestos de la presente invención son preferiblemente formulados como composiciones farmacéuticas, administrados por una variedad de rutas. Más preferiblemente,
25 tales composiciones son para administración oral. Tales

jal

composiciones farmacéuticas y procesos para preparar las mismas, son bien conocidos en el arte. Véase por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995).

5 La dosificación particular de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable requerida para constituir una cantidad efectiva de conformidad con esta invención, dependerá de las circunstancias particulares de las condiciones a ser
10 tratadas. Consideraciones tales como dosificación, ruta de administración y frecuencia de dosificación, son mejor decididas por el especialista que atiende. En general, los intervalos de dosis efectivas y aceptadas para administración oral o parenteral, serán desde aproximadamente 0.1 mg/kg/día
15 hasta aproximadamente 10 mg/kg/día, lo cual se traduce en aproximadamente 6 mg hasta 600 mg, y más típicamente, entre 30 y 200 mg para pacientes humanos. Tales dosificaciones serán administradas a un paciente en necesidad del tratamiento de una a tres veces por día, o tan frecuente como
20 se necesite para tratar efectivamente una enfermedad seleccionada a partir de aquellos descritos en la presente.

Un experto en la técnica de preparación de formulaciones, puede fácilmente seleccionar la forma y modo apropiado de administración, dependiendo de las
25 características particulares del compuesto seleccionado, el

trastorno o condición a ser tratado, la etapa del trastorno o condición y otras circunstancias relevantes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)). Los compuestos reivindicados en la presente, pueden

5 ser administrados por una variedad de rutas. Efectuando el tratamiento de un paciente afligido con, o en riesgo de desarrollar los trastornos descritos en el presente documento, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, pueden ser administrados en

10 cualquier forma o modo que hacen al compuesto biodisponible en una cantidad efectiva, incluyendo rutas orales y parenterales. Por ejemplo, los compuestos activos pueden ser administrados rectalmente, oralmente, por inhalación, o por rutas subcutáneas, intramuscular, intravenosa, transdérmica,

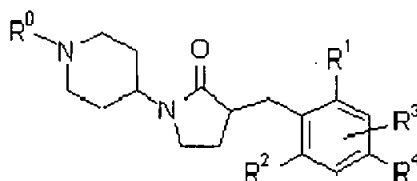
15 intranasal, rectal, ocular, tópica, sublingual, bucal u otras. La administración oral puede ser preferida para tratamiento de los trastornos descritos en la presente. En estos casos, en donde la administración oral es imposible o no preferida, la composición puede hacerse disponible en una

20 forma adecuada para administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes.

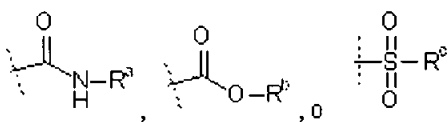
- 5 1. Un compuesto estructuralmente representado por la fórmula:



10

caracterizado porque

R^0 es



15 en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición R^0 ;

R^a es -H, -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), o fenilo;

R^b es -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), o fenilo;

20 R^c es -alquilo (C_1-C_6), -cicloalquilo (C_3-C_6), o fenilo;

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

25 R^2 es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente

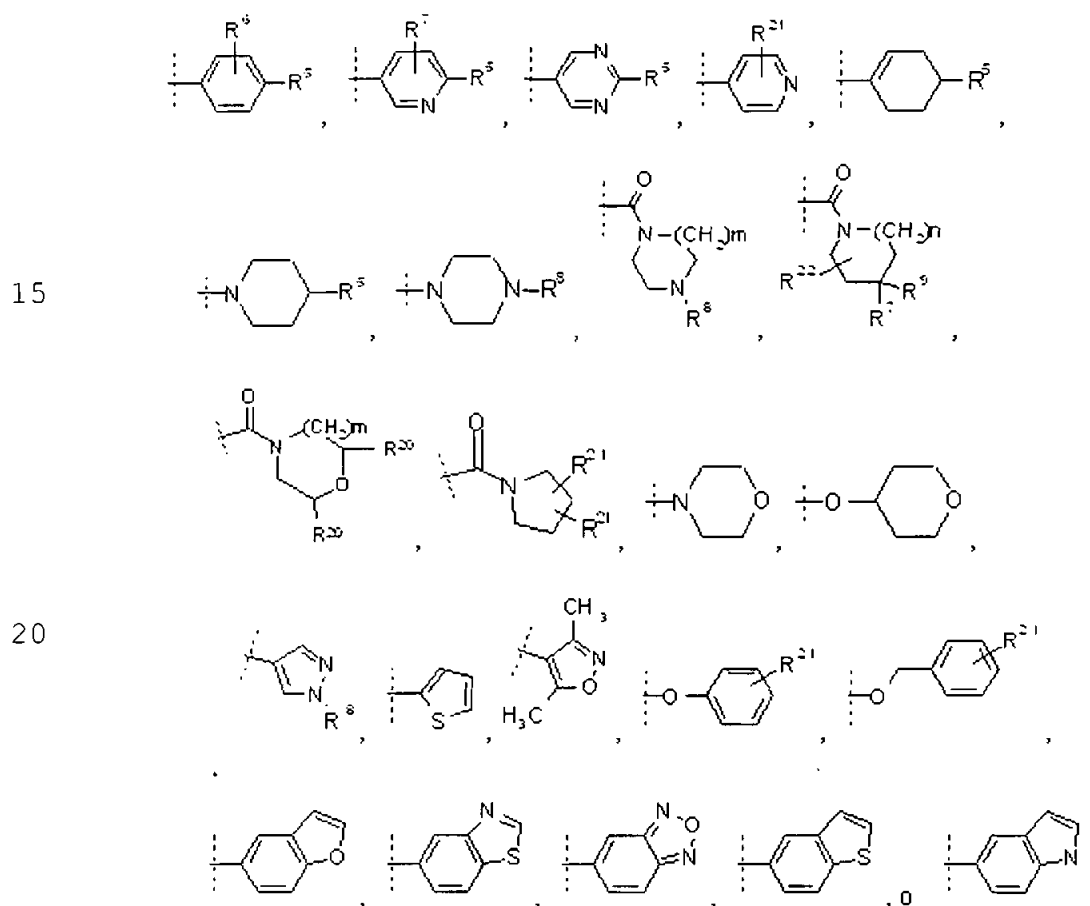
add

sustituido con uno a tres halógenos), o $-\text{CH}_3$ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R^3 es $-\text{H}$ ó $-\text{halógeno}$;

R^4 es $-\text{OH}$, $-\text{halógeno}$, $-\text{ciano}$, $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_4$)

5 (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), $-\text{alcoxi}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), $-\text{SCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{O-CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_8$), $-\text{O-fenilo-C}(\text{O})\text{O-alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{CH}_2\text{-fenilo}$, $-\text{NHSO}_2\text{-alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{NHSO}_2\text{-fenilo}$ (R^{21}) (R^{21}), $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-
10 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10}) (\text{R}^{11})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10}) (\text{R}^{11})$,

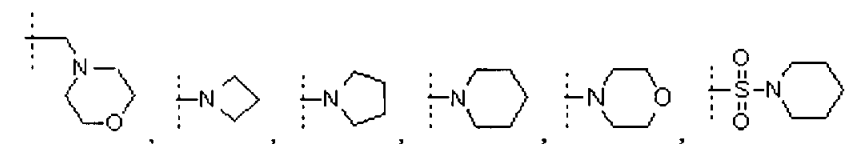


109

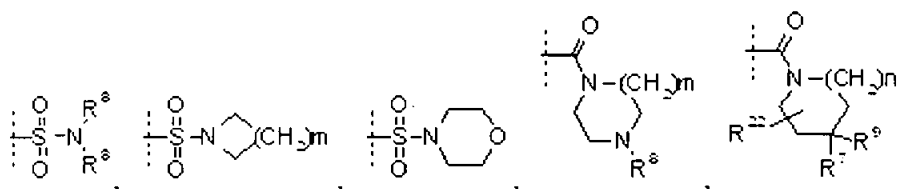
en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición R^4 ; en donde m es 1, 2 o 3; en donde n es 0, 1 o 2, y en donde n es 0, entonces " $(CH_2)_n$ " es un enlace;

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

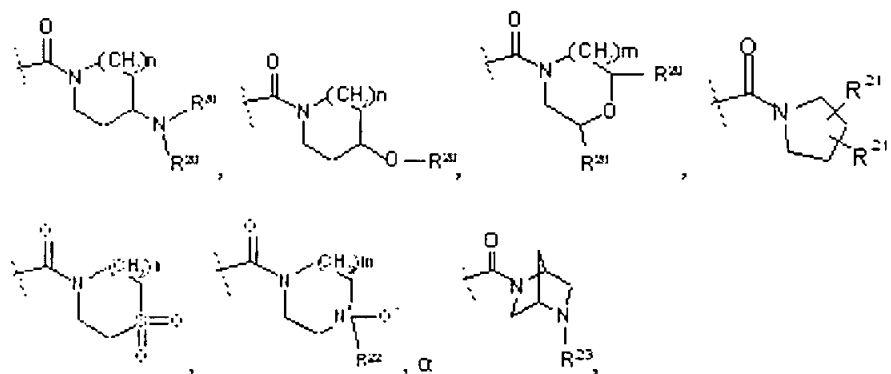
10



15



20



en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición indicada por R^5 ;

en donde m es 1, 2 ó 3;

25

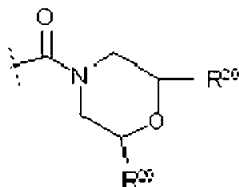
en donde n es 0, 1 ó 2, y en donde cuando n es 0,

jab

entonces "(CH₂)_n" es un enlace;

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

5



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

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

R⁹ es -H o -halógeno;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente, -H o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo;

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

R²¹ es independientemente en cada caso -H,

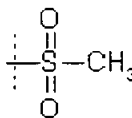
-halógeno, alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

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

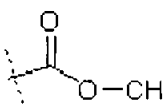
5 R^{23} es independientemente en cada caso -H, -alquilo (C_1-C_4) o -C(O)O-alquilo (C_1-C_4).

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

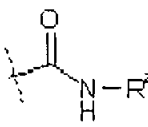
2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^0 es

10  , o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

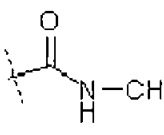
3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^0 es

15  , o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^a es

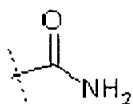
 , o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^0 es

 , o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

25 6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^0 es

lab

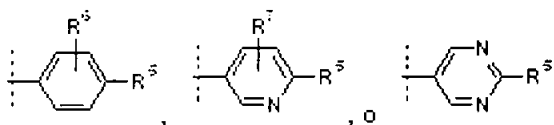


, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto como se reivindica por cualquiera
5 de las reivindicaciones 1 hasta 6, caracterizado porque R^1 y R^2 son cloro, y R^3 es hidrógeno, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto como se reivindica por cualquiera
de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizado porque R^4 es

10

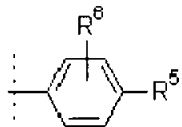


, o una sal del mismo

farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto como se reivindica por cualquiera
de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizado porque R^4 es

15

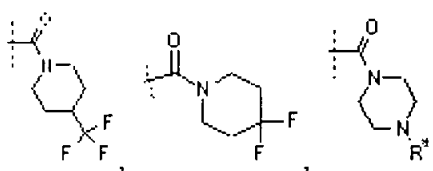


y R^6 es -H, o una sal del mismo

farmacéuticamente aceptable.

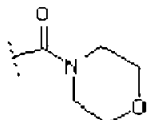
10. Un compuesto como se reivindica por la
reivindicación 8 o 9, caracterizado porque R^5 es

20



, en donde R^8 es alquilo (C_1 - C_3)

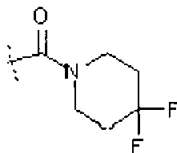
(opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o



25

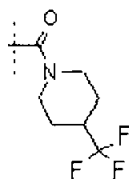
, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto como se reivindica por la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque R^5 es



5 , o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto como se reivindica por la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque R^5 es



10 , o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto como se reivindica por la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque R^5 es cloro o fluoro, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto, caracterizado porque es éster
15 metílico del ácido 4-[(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto, caracterizado porque es
20 metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

16. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto o una sal como se reivindica
25 por cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 15, o una sal

del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto, o una sal del mismo, como se reivindica de conformidad con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1-15, para uso en terapia.

18. Un compuesto como se reivindica por cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en la preparación de un medicamento.

10 19. Un método para tratar diabetes tipo 2 en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar a dicho paciente, una cantidad efectiva de un compuesto como se reivindica por cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal del mismo farmacéuticamente
15 aceptable.

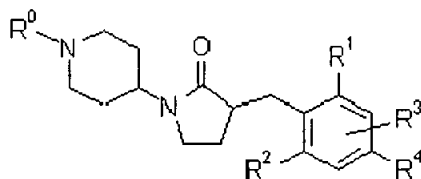
20. Un método para tratar aterosclerosis en un paciente en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar a dicho paciente, una cantidad efectiva de un compuesto como se reivindica de conformidad con
20 cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

21. Un intermediario para preparar un compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el intermediario es

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención describe nuevos compuestos de fórmula I

5



(I)

10 que tienen actividad antagonista de 11β -HSD tipo 1, así como también métodos para preparar tales compuestos. En otra modalidad, la invención describe composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I, así como también métodos para usar los compuestos y composiciones

15 para tratar diabetes, hiperglicemia, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, síndrome metabólico, y otras condiciones asociadas con la actividad de 11β -HSD tipo 1.

20

25

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

SEP 12 2007

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT ELI LILLY AND COMPANY
Patent DivisionNOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

To:

ELI LILLY AND COMPANY
Attn. Wood, Dan L. ✓
P.O. Box 6288
Indianapolis, Indiana 46206-6288
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

07/09/2007

Applicant's or agent's file reference

X-17433 ✓

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2007/067597 ✓

International filing date

(day/month/year)

27/04/2007 ✓

Applicant

ELI LILLY AND COMPANY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.**Where?** Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70**For more detailed instructions,** see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Federico Bonomelli

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X-17433	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/067597	International filing date (day/month/year) 27/04/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/04/2006
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PIERIDINYL SUBSTITUTED PYRROLIDINONES AS INHIBITORS OF 11-BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE 1

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/067597

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/04 A61K31/454 A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	✓ WO 2006/049952 A (LILLY CO ELI [US]; AICHER THOMAS D [US]; CHICARELLI MARK JOSEPH [US];) 11 May 2006 (2006-05-11) page 1 examples claims sentences 15-20; claim 1 page 193, line 28; claim 10 ----- -/--	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex

* Special categories of cited documents

'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

'E' earlier document but published on or after the international filing date

'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2007

Date of mailing of the international search report

07/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, Elke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/067597

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CHO, NOBUO ET AL: "Preparation of 3-benzylpyrrolidin-2-one and N-benzylimidazolidin-2-one derivatives as prophylactic/therapeutic agents for diabetes" ✓XP002448367 retrieved from STN Database accession no. 2006:1031178 abstract & WO 2006/104280 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, JAPAN) 5 October 2006 (2006-10-05) -----	1-22
A	✓WO 2005/108360 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; JAROSKOVA LIBUSE [BE]; LINDERS JOANNES) 17 November 2005 (2005-11-17) cited in the application page 1 examples claims -----	1-22
A	✓WO 2005/108361 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; JAROSKOVA LIBUSE [BE]; LINDERS JOANNES) 17 November 2005 (2005-11-17) cited in the application page 1 examples claims -----	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/067597

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 19 and 20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/067597

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006049952	A	11-05-2006	EP 1807072 A1	18-07-2007
WO 2006104280	A1	05-10-2006	NONE	
WO 2005108360	A	17-11-2005	AR 048778 A1	24-05-2006
			AU 2005240784 A1	17-11-2005
			CA 2565630 A1	17-11-2005
			KR 20070011528 A	24-01-2007
			NO 20065619 B	06-12-2006
WO 2005108361	A	17-11-2005	AR 049089 A1	28-06-2006
			AU 2005240785 A1	17-11-2005
			CA 2565632 A1	17-11-2005
			CN 1980889 A	13-06-2007
			KR 20070008699 A	17-01-2007
			NO 20065615 B	06-12-2006

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

9/10

To:

see form PCT/ISA/220

X 174/33

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

28 FEB 2008

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2007/067597	International filing date (day/month/year) 27.04.2007	Priority date (day/month/year) 28.04.2006
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/04 A61K31/454 A61P3/00

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Stix-Malaun, Elke Telephone No. +49 89 2399-8057 
--	---	--

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/067597

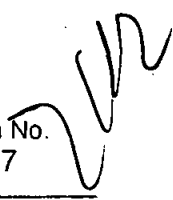
Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43**bis**.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43**bis**.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. 
PCT/US2007/067597

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 19,20

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 19,20 (Industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/067597

2/3

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-22</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-22</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18,21,22</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

III NON-ESTABLISHMENT

Claims 19,20 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

V REASONED STATEMENT

1. PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

D3: WO 2005/108360 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; JAROSKOVA LIBUSE [BE]; LINDERS JOANNES) 17 November 2005 (2005-11-17) cited in the application

D4: WO 2005/108361 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; JAROSKOVA LIBUSE [BE]; LINDERS JOANNES) 17 November 2005 (2005-11-17) cited in the application

have been considered for the examination procedure.

2. NOVELTY

The subject-matter of the Claims is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The essential structural difference between the claimed compounds and those of D3 and D4 resides at least in the nature of the substituent of the nitrogen of the pyrrolidinone unit.

3. INVENTIVE STEP

The subject-matter of the Claims appears to fulfil the requirements of Article 33(3) PCT for the following reasons:

The closest state of the art for the present application is represented by D3. D3 discloses structurally similar pyrrolidinones being useful in the treatment of

metabolic diseases. D4 is from the same field also claiming pyrrolidinones.

Accordingly, the problem appears to lie in the provision of further pyrrolidinones being useful in the treatment of metabolic diseases.

Taking into account the cited documents several structural variations are necessary in order to arrive at the presently claimed structures.

Accordingly, the claimed solution is not obvious.

The scope of the claims appears to be a reasonable generalisation of the tested examples.

The intermediates contribute structurally.

Inventive step can be acknowledged.

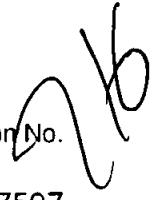
4. INDUSTRIAL APPLICABILITY

For the assessment of the present Claims 19,20 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

VI CERTAIN DOCUMENTS CITED

- D1: WO 2006/049952 A (LILLY CO ELI [US]; AICHER THOMAS D [US]; CHICARELLI MARK JOSEPH [US];) 11 May 2006 (2006-05-11)
D2: DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CHO, NOBUO ET AL: "Preparation of 3-benzylpyrrolidin-2-one and N-benzylimidazolidin-2-one derivatives as prophylactic/therapeutic agents for diabetes" XP002448367 retrieved from STN Database accession no. 2006:1031178

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No. 

PCT/US2007/067597

D1 and D2 might become relevant in the regional phase.

The priority documents have not been checked re Article 33(3) PCT.

27

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003



Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

From the INTERNATIONAL BUREAU ,

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

WOOD, Dan, L.
Eli Lilly and Company
P.O. Box 6288kholm
Indianapolis, IN 46206-6288
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
19 September 2008 (19.09.2008)Applicant's or agent's file reference
X-17433

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/067597International filing date (day/month/year)
27 April 2007 (27.04.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representativeName and Address
YORK, Jeremy, Schulenburg
16095 Tenor Way
Noblesville, Indiana 46060
United States of AmericaState of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residenceName and Address
YORK, Jeremy, Schulenburg
16095 Tenor Way
Noblesville, Indiana 46060
United States of AmericaState of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Lee Sun

Facsimile No. +41 22 338 70 90

e-mail pt12.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 12

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional
PCT/US2007/067597

A. CLASIFICACION DEL ASUNTO RELACIONADO INV. C07D401/04 A61K31/454 A61P3/00												
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto la clasificación nacional como la IPC.												
B. CAMPOS BUSCADOS												
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación) C07D A61K A61P												
Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.												
Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados). EPO-Interno, Datos WPI, Datos CHEM ABS, Datos BEILSTEIN												
C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES												
Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.										
P, Y	WO 2006/049952 A (LILLY CO ELI [US]: AICHER THOMAS D [US]: CHICARELLI MARK JOSEPH [US];) 11 Mayo 2006 (2006-05-11) página 1 ejemplos reivindicaciones oraciones 15-20; reivindicación 1 página 193, línea 28; reivindicación 10	1-22										
☒ Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C. ☒ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo												
* Categoría especial de los documentos citados: <table border="0"> <tr> <td>"A" Documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular</td> <td>"T" Documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención</td> </tr> <tr> <td>"E" Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional</td> <td>"X" Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo</td> </tr> <tr> <td>"L" Documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique)</td> <td>"Y" Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica</td> </tr> <tr> <td>"O" Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio</td> <td>"&" Documento miembro de la familia de patentes</td> </tr> <tr> <td>"P" Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada</td> <td></td> </tr> </table>			"A" Documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular	"T" Documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención	"E" Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional	"X" Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo	"L" Documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique)	"Y" Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica	"O" Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio	"&" Documento miembro de la familia de patentes	"P" Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada	
"A" Documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular	"T" Documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención											
"E" Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional	"X" Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo											
"L" Documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique)	"Y" Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica											
"O" Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio	"&" Documento miembro de la familia de patentes											
"P" Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada												
Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional 28 Agosto 2007		Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional 07/09/2007										
Nombre y dirección de envío I SA/ Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Stix-Malaun, Elke										

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. Solicitud Internacional
PCT/US2007/067597

DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES (continuación)		
Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Reivindicaciones Relevantes No.
P,Y	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CHO, NOBUO ET AL: "Preparation of 3-benzylpyrrolidin-2-one and N-benzylimidazolidin-2- one derivatives as prophylactic/therapeutic agents for diabetes" XP002448367 recuperado de STN Acceso a base de datos No. 2006:1031178 resumen & WO 2006/104280 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, JAPAN) 5 Octubre de 2006 (2006-10-05)	1-22
A	WO 2005/108360 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; JAROSKOVA LIBUSE [BE]; LINDERS JOANNES) 17 Noviembre 2005 (2005-11-17) citado en la solicitud página 1 ejemplos reivindicaciones	1-22
A	WO 2005/108361 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; JAROSKOVA LIBUSE [BE]; LINDERS JOANNES) 17 Noviembre 2005 (2005-11-17) citado en la solicitud página 1 ejemplos reivindicaciones	1-22

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Recuadro I. Observaciones donde ciertas reivindicaciones no fueron localizables (Continuación del punto 1 de la primera hoja).

Este reporte de búsqueda internacional no se ha establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos:

Porque se refieren a la materia objeto no requiere ser buscado por esta Autoridad, llamado:

A pesar que las reivindicaciones 19 y 20 se dirigen a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se ha llevado a cabo y se ha basado en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

Debido a que se relacionan con las partes de la solicitud internacional que no cumple con los requerimientos prescritos a un grado tal que no se puede llevar a cabo la búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:

Debido que son reivindicaciones dependientes y no asignan con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Recuadro II. Observaciones donde la unidad de la invención es deficiente (Continuación del punto 2 de la primera hoja).

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. ☐ Puesto que todas las tasas de búsqueda, adicionales requeridas se pagaron oportunamente por el solicitante, este reporte de búsqueda cubre todas las reivindicaciones buscables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones buscables podrían ser buscadas sin esfuerzo que justifique una tasa adicional, esta Autoridad no solicitó el pago de cualquier tasa adicional.

3. ☐ Puesto que únicamente algunas tasas de búsqueda, adicionales, requeridas se pagaron oportunamente por el solicitante, este reporte de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron las tasas, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ Ninguna de las tasa de búsqueda, adicionales, requeridas se pagaron oportunamente por el solicitante. En consecuencia, este reporte de búsqueda internacional se restringe a la invención mencionada primero en las reivindicaciones, se cubre por las reivindicaciones Nos.:

Comentario de protesta

☐ Las tasas de búsqueda, adicionales se acompañan por la protesta del solicitante.

☐ Ninguna protesta acompaña al pago de las tasas de búsqueda, adicionales.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.:

PCT/US2007/067597

Documento de la patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2006049952 A	11-05-2006	EP 1807072 A1	18-07-2007
WO 2006104280 A1	05-10-2006	NINGUNO	
WO 2005108360 A	17-11-2005	AR 048778 A1	24-05-2006
		AU 2005240784 A1	17-11-2005
		CA 2565630 A1	17-11-2005
		KR 20070011528 A	24-01-2007
		NO 20065619 B	06-12-2006
WO 2005108361 A	17-11-2005	AR 049089 A1	28-06-2006
		AU 2005240785 A1	17-11-2005
		CA 2565632 A1	17-11-2005
		CN 1980889 A	13-06-2007
		KR 20070008699 A	17-01-2007
		NO 20065615 B	06-12-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/067597

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/04 A61K31/454 A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 2006/049952 A (LILLY CO ELI [US]; AICHER THOMAS D [US]; CHICARELLI MARK JOSEPH [US];) 11 May 2006 (2006-05-11) page 1 examples claims sentences 15-20; claim 1 page 193, line 28; claim 10 ----- -/-	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2007

Date of mailing of the international search report

07/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, Elke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/067597

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CHO, NOBUO ET AL: "Preparation of 3-benzylpyrrolidin-2-one and N-benzylimidazolidin-2-one derivatives as prophylactic/therapeutic agents for diabetes" XP002448367 retrieved from STN Database accession no. 2006:1031178 abstract & WO 2006/104280 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, JAPAN) 5 October 2006 (2006-10-05)	1-22
A	WO 2005/108360 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; JAROSKOVA LIBUSE [BE]; LINDERS JOANNES) 17 November 2005 (2005-11-17) cited in the application page 1 examples claims	1-22
A	WO 2005/108361 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; JAROSKOVA LIBUSE [BE]; LINDERS JOANNES) 17 November 2005 (2005-11-17) cited in the application page 1 examples claims	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/067597

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 19 and 20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/067597

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006049952	A	11-05-2006	EP 1807072 A1	18-07-2007
WO 2006104280	A1	05-10-2006	NONE	
WO 2005108360	A	17-11-2005	AR 048778 A1	24-05-2006
			AU 2005240784 A1	17-11-2005
			CA 2565630 A1	17-11-2005
			KR 20070011528 A	24-01-2007
			NO 20065619 B	06-12-2006
WO 2005108361	A	17-11-2005	AR 049089 A1	28-06-2006
			AU 2005240785 A1	17-11-2005
			CA 2565632 A1	17-11-2005
			CN 1980889 A	13-06-2007
			KR 20070008699 A	17-01-2007
			NO 20065615 B	06-12-2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-114172- -00000-0000

Fecha: 2008-10-24 17:18:48

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONAL

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 227

io
IA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Fabian Navarro
Firma Responsable

Fecha 24-10-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 229

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELI LILLY AND COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	8 114172
	Solicitud internacional	PCT/US2007/067597
	Fecha inicio fase nacional	28/11/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7019
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

11 NOV. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDÉS DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-114172- -00001-0000

Fecha: 2008-11-10 16:14:16 Dep: 2020 NUECREACION
Fol: 11 PATENTE/II Evt: 378 FASE NACIONAL I
Act: 329 C/O INFORMACION Folios: 14

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

P2008/000165

SOLICITUD DE:

1

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center, Indianápolis,
Indiana 46285 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
America

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10. Bogotá

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747 Bta
TP 74.295

4

Número de expediente:

08-114.172

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada VER PAGINA ADJUNTA

6

Comprobante de pago No. 08-88112

Fecha 10 Noviembre de 2008.

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa y Capitulo Reivindicatorio Modificado

☐

Poderes, si fuere el caso. Documento que soporta la cesión de Derechos.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

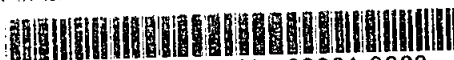
FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-114172-00001-0000

Fecha: 2008-11-10 16:14:16 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE Y II Evt: 378 FASE NACIONAL I
Act: 329 C10 INFORMACION Folios: 14

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 88,112
FECHA : NOVIEMBRE 10 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81247003	07/11/2008	4,926,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SDN: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

A continuación se describen las modificaciones realizadas:

5 - Se eliminaron las reivindicaciones originales 19 y 20

- Se reemplazó la reivindicación 19 con una NUEVA
reivindicación de lista de compuestos que incluye la
materia ejemplificada

10

- Se reenumeraron las reivindicaciones originales 21 y 22.

- Se suprimió "o sal", de la reivindicación original 16.

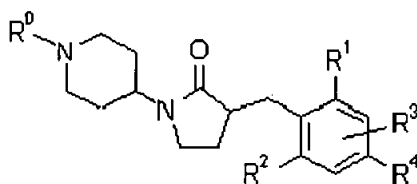
15

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes.

5

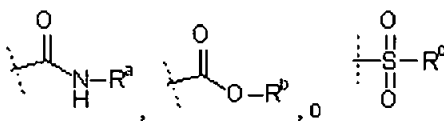
1. Un compuesto estructuralmente representado por la fórmula:



10

caracterizado porque

R⁰ es



15

, en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición R⁰;

R^a es -H, -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), o fenilo;

R^b es -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), o fenilo;

20

R^c es -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₆), o fenilo;

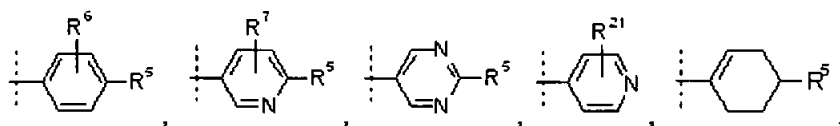
R¹ es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos); o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

25

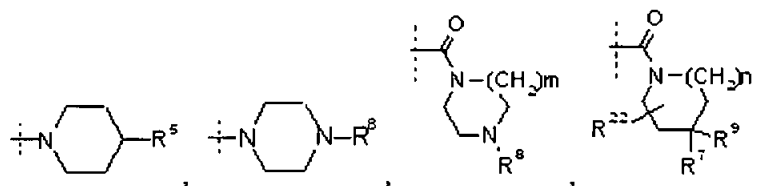
R^2 es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R^3 es -H ó -halógeno;

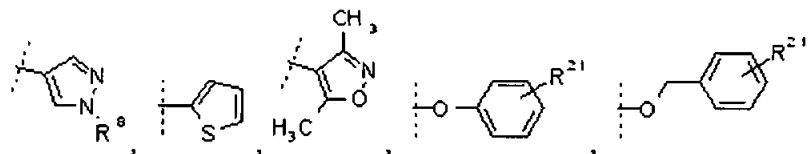
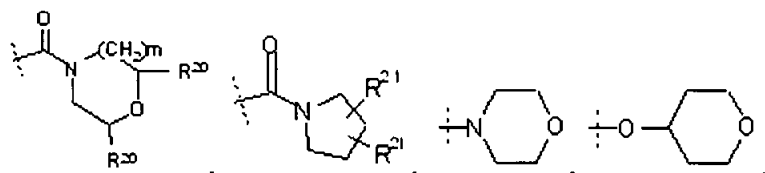
5 R^4 es - OH, -halógeno, -ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -SCF₃, -C(O)Oalquilo (C₁-C₄), -O-CH₂-C(O)NH₂, -cicloalquilo (C₃-C₈), -O-fenilo-C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -CH₂-fenilo, -NHSO₂-
10 alquilo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



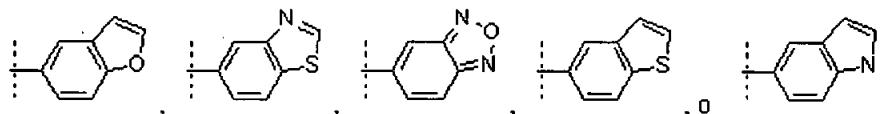
15



20



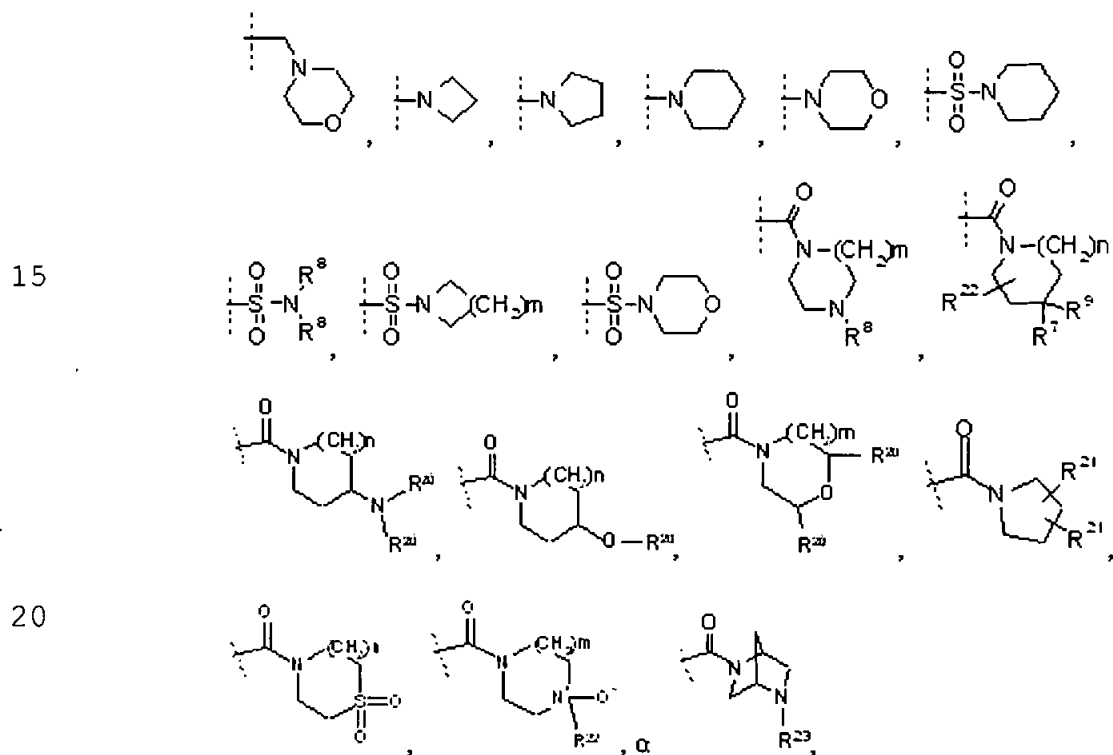
25



6

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

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

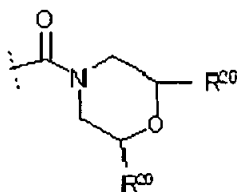


en donde la línea punteada representa el punto de unión a la posición indicada por R^5 ;

25 en donde m es 1, 2 ó 3;

en donde n es 0, 1 ó 2, y en donde 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), -O-alquilo
5 (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o



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

R⁸ es independientemente en cada caso -H o -
alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3
halógenos); -C(O)alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con
15 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), -S(O₂)-
cicloalquilo (C₃-C₈) o -S(O₂)-alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente
sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁹ es -H o -halógeno;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente, -H o
20 -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos con el nitrógeno
al cual están unidos forman piperidinilo, piperazinilo o
pirrolidinilo;

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

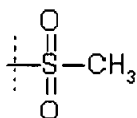
R^{21} es independientemente en cada caso -H, -halógeno, alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

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

R^{23} es independientemente en cada caso -H, -alquilo (C_1-C_4) o $-C(O)O$ -alquilo (C_1-C_4).

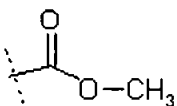
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^0 es



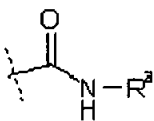
, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^0 es



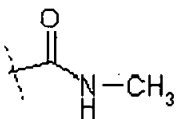
, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^a es



, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^0 es

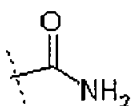


, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de conformidad con la

9

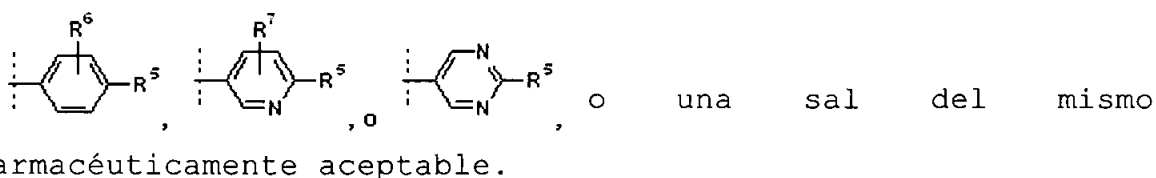
reivindicación 1, caracterizado porque R^0 es



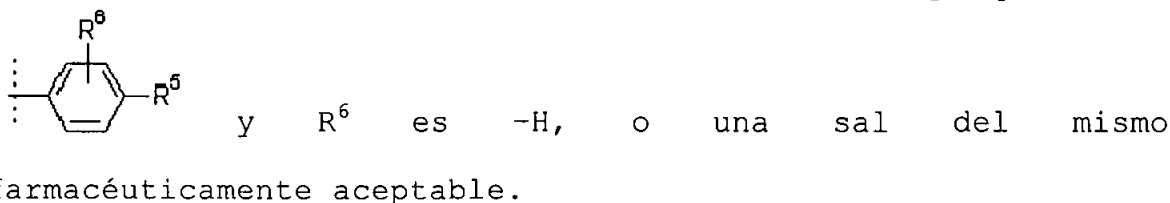
, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5 7. Un compuesto como se reivindica por cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6, caracterizado porque R^1 y R^2 son cloro, y R^3 es hidrógeno, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

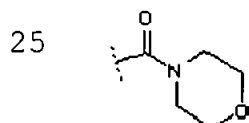
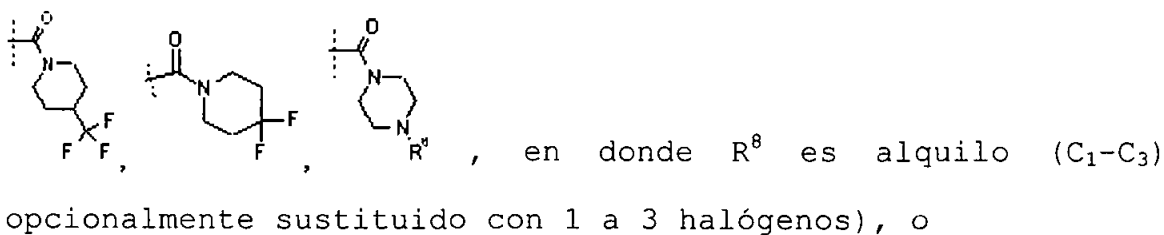
10 8. Un compuesto como se reivindica por cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizado porque R^4 es



15 9. Un compuesto como se reivindica por cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizado porque R^4 es

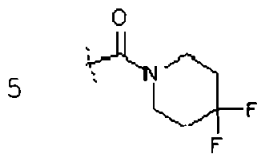


20 10. Un compuesto como se reivindica por la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque R^5 es



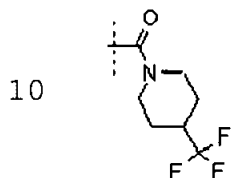
, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto como se reivindica por la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque R^5 es



, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto como se reivindica por la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque R^5 es



, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto como se reivindica por la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque R^5 es cloro o fluoro, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 14. Un compuesto, caracterizado porque es éster metílico del ácido 4-[(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 15. Un compuesto, caracterizado porque es metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

25 16. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto o una sal como se reivindica

por cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 15, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto, o una sal del mismo, como se
5 reivindica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para uso en terapia.

18. Un compuesto como se reivindica por cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en la preparación de un
10 medicamento.

19. Un compuesto caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona;

15 3-{3,5-Dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil}-1-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona;

Éster metílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-
20 carboxílico;

Éster metílico del ácido 4-[(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico;

Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-
25

carboxílico;

Ciclohexilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico;

5 Fenilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico;

4-[3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxamida;

10 Etilamida del ácido 4-[3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico;

Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico;

Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico;

Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico;

Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico;

25 Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-Dicloro-4'-metil-



bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico;

Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-Dicloro-2'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico;

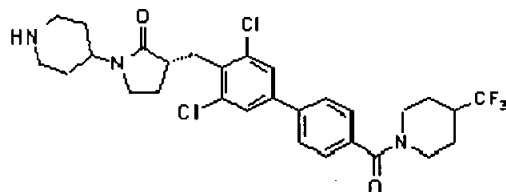
Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-Dicloro-3'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico;

Metilamida del ácido (R)-4-{3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-piperidin-1-carboxílico;

Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-Dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico; y

Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico;

20. Un intermediario para preparar un compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el intermediario es



22. Un intermediario para preparar un compuesto de