

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0612993-5 A2**

(22) Data de Depósito: 15/06/2006
(43) Data da Publicação: 14/12/2010
(RPI 2084)



(51) *Int.Cl.:*

C07C 235/42
C07C 237/22
C07C 255/24
C07C 255/31
C07C 255/44
C07C 255/46
C07C 255/60
C07C 317/36
C07D 211/16
C07D 211/18
C07D 211/22
C07D 211/34
C07D 211/38
C07D 211/52
C07D 211/60
C07D 211/64

(54) Título: **DERIVADOS DE BENZAMIDA E SEU USO RELACIONADO**

(30) Prioridade Unionista: 17/06/2005 US 60/691,244

(73) Titular(es): AMGEN INC

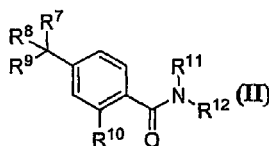
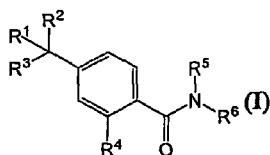
(72) Inventor(es): DAQING SUN, DUSTIN L. MCMINN, JAY P. POWERS, LISA JULIAN, MICHAEL R. DEGRAFFENREID, XIAO HE, XUELEI YAN, YOSUP REW

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006023395 de 15/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/138508 de 28/12/2006

(57) Resumo: Patente de Invenção: DERIVADOS DE BENZAMIDA E SEU USO RELACIONADO. Derivados de benzamida de fórmulas I e II, e sais, solvatos, estereoisômeros e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, e composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, são descritos e possuem utilidade terapêutica, particularmente no tratamento de diabetes, obesidade, e condições e distúrbios relacionados: em que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ e R₁₂ são definidos como aqui fornecido.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE BENZAMIDA E SEU USO RELACIONADO".

Antecedentes da Invenção

Esta invenção é de uma forma geral direcionada aos novos compostos, composições e ao uso de cada um dos métodos para a modulação de hidroxisteróide desidrogenases, tais como 11 β -HSD1, e para o tratamento ou prevenção de doenças associadas com a modulação de hidroxisteróide desidrogenases, tais como diabetes e obesidade. Os métodos compreendem a administração, a um paciente com sua necessidade, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida. Os novos derivados de benzamida ou seus sais, solvatos, estereoisômeros ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis são aqui apresentados.

As hidroxisteróide desidrogenases (HSDs) regulam a ocupação e ativação dos receptores do hormônio esteróide mediante a conversão dos hormônios esteróides em seus metabólitos inativos. Para um exame recente, ver Nobel et al., Eur. J. Biochem. 2001, 268:4113-4125.

Existem numerosas classes de HSDs. As 11-beta-hidroxisteróide desidrogenases (11 β -HSDs) catalisam a interconversão dos glicocorticóides ativos (tais como cortisol e corticosterona), e suas formas inertes (tais como cortisona e 11-desidro corticosterona). A isoforma 11-beta-hidroxisteróide desidrogenase tipo 1 (11 β -HSD1) é expressa no fígado, tecido adiposo, cérebro, pulmão e outro tecido de glicocorticóide e é um alvo potencial para a terapia direcionada a numerosos distúrbios que podem ser melhorados mediante a redução da ação do glicocorticóide, tais como diabetes, obesidade e disfunção cognitiva relacionada com a idade. Seckl, et al., Endocrinology, 2001, 142:1371-1376.

É bem conhecido que os glicocorticóides desempenham um papel central no desenvolvimento de diabetes e que os glicocorticóides permitem o efeito do glucagon no fígado. Long et al., J. Exp. Med. 1936, 63: 465-490; and Houssay, Endocrinology 1942, 30: 884-892. Além disso, foi bem comprovado que a 11 β -HSD1 desempenha um papel importante na regulação do efeito de glicocorticóide local e da produção de glicose no fígado.

Jamieson et al., J. Endocrinol. 2000, 165:685-692.

Além disso, o mecanismo hipotético de ação das HSDs no tratamento de diabetes tem sido sustentado por várias experiências conduzidas em camundongos e ratos. Estes estudos mostraram que os níveis de mRNA e as atividades de duas enzimas chaves na produção de glicose hepática, fosfoenolpiruvato carboxicinase (PEPCK), e glicose-6-fosfatase (G6Pase) foram reduzidas após a administração de inibidores de HSD. Além disso, os níveis de glicose no sangue e produção de glicose hepática foram mostrados de serem reduzidos em camundongos nocauteados. Os dados adicionais reunidos usando este modelo nocauteado de murino também confirmam que a inibição de 11 β -HSD1 não causará hipoglicemia, visto que os níveis basais de PEPCK e G6Pase são regulados independentemente dos glicocorticóides. Kotelevtsev et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 14924-14929.

As HSDs também desempenham um papel na obesidade. A obesidade é um fator importante na Síndrome X assim como em diabetes tipo 2 (não dependente de insulina), e a gordura do omento parece ser de importância central no desenvolvimento tanto destas doenças, quando a obesidade abdominal foi ligada com a intolerância à glicose, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, quanto outros fatores de Síndrome X (por exemplo, pressão sanguínea elevada, níveis diminuídos de HDL e níveis aumentados de VLDL). Montague et al., Diabetes 2000, 49:883-888, 2000. Também foi relatado que a inibição das 11 β -HSDs nos pré-adipócitos (células estromais) resultou em uma taxa diminuída de diferenciação em adipócitos. Isto é predito de resultar em expansão diminuída (possivelmente redução) do depósito de gordura do omental, que pode levar a obesidade central reduzida. Bujalska et al., Lancet 1997, 349:1210-1213.

A inibição da 11 β -HSD1 nos adipócitos maduros é esperado de atenuar a secreção do inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), que é um fator de risco cardiovascular independente, como relatado em Halleux et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84:4097-4105. Além disso, uma correlação foi mostrada de existir entre a atividade de glicocorticóide e certos fatores de risco cardiovasculares. Isto sugere que uma redução dos efeitos de

glicocorticóide seria benéfico no tratamento ou prevenção de certas doenças cardiovasculares. Walker et al., *Hypertension* 1998, 31:891-895; e Fraser et al., *Hypertension* 1999, 33:1364-1368.

As HSDs também foram implicadas no processo de controle do apetite e portanto são supostas de desempenhar um papel adicional nos distúrbios relacionados com o peso. É conhecido que a adrenalectomia atenua o efeito do jejum para aumentar tanto a entrada de alimento quanto a expressão Y de neuropeptídeo hipotalâmico. Isto sugere que os glicocorticóides desempenham um papel na promoção da entrada de alimento e que a inibição de 11 β -HSD1 no cérebro pode aumentar a saciedade, assim resultando em uma entrada de alimento diminuída. Woods et al., *Science* 1998, 280:1378-1383.

Um outro possível efeito terapêutico associado com a modulação de SDs é aquele que está relacionado com vários alimentos pancreáticos. É relatado que a inibição de 11 β -HSD1 nas β -células pancreáticas de murino resulta em secreção de insulina aumentada. Davani et al., *J. Biol. Chem.* 2000, 275:34841-34844. Isto segue da descoberta de que os glicocorticóides foram anteriormente observados de serem responsáveis pela liberação de insulina pancreática reduzida *in vivo*, Billaudel et al., *Horm. Metab. Res.* 1979, 11:555-560. Assim, é sugerido que a inibição de 11 β -HSD1 deve produzir outros efeitos benéficos no tratamento de diabetes diferentes dos efeitos prognosticados sobre o fígado e redução de gordura.

A 11 β -HSD1 também regula a atividade de glicocorticóide no cérebro e assim contribui para a neurotoxicidade. Rajan et al., *Neuroscience* 1996, 16:65-70; e Seckl et al., *Neuroendocrinol.* 2000, 18:49-99. Estresse e/ou glicocorticóides são conhecidos de influenciar a função cognitiva (de Quervain et al., *Nature* 1998, 394:787-790), e os resultados não publicados indicam melhora significativa na memória em ratos tratados com um inibidor de 11 β -HSD não específico. Estes relatos, além dos efeitos conhecidos de glicocorticóides no cérebro, sugerem que a inibição de HSDs no cérebro pode ter um efeito terapêutico positivo contra a ansiedade e condições relacionadas. Tronche et al., *Nature Genetics* 1999, 23:99-103. A 11 β -HSD1 reativa

11-DHC para corticosterona nas células do hipocampo e pode potencializar a neurotoxicidade da cinase, resultando na diminuição da capacidade de aprendizado relacionado com a idade. Portanto, os inibidores seletivos de 11 β -HSD1 são supostos de proteger contra o declínio da função do hipocampo com a idade. Yau et al., Proc Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98:4716-4721. Assim, foi hipotético que a inibição da 11 β -HSD1 no cérebro humano protegeria contra os efeitos mediados pelo glicocorticóide deletérios sobre a função neuronal, tais como dano cognitivo, depressão e apetite aumentado.

As HSDs são supostas de desempenhar um papel na imunomodulação com base na percepção geral de que os glicocorticóides suprimem o sistema imune. É conhecido de existir uma interação dinâmica entre o sistema imune e o eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal) (Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 13: 576-581), e os glicocorticóides ajudam no equilíbrio entre as respostas mediadas pelas células e respostas humorais. A atividade de glicocorticóide aumentada, que pode ser induzida por estresse, é associada com uma resposta humoral e como tal, a inibição de 11 β -HSD1 pode resultar na mudança da resposta com respeito a uma reação baseada na célula. Em certos estágios da doença, tal como tuberculose, lepra e psoríase, a reação imune é tipicamente baseada em direção a uma resposta humoral quando uma resposta baseada na célula pode ser mais apropriada. A inibição de 11 β -HSD1 está sendo estudada para uso para direcionar uma resposta com base na célula nestes exemplos. Mason, Immunology Today 1991, 12:57-60. Segue-se depois, que uma utilidade alternativa da inibição de 11 β -HSD1 seria apoiar uma resposta imune temporal em associação com a imunização para garantir que uma resposta baseada na célula seja obtida.

Os relatos recentes sugerem que os níveis de receptores alvos de glicocorticóide e de HSDs são conectados com os riscos do desenvolvimento de glaucoma. Stokes et al., Invest. Ophthalmol. 2000, 41:1629-1638. Além disso, uma conexão entre a inibição de 11 β -HSD1 e uma diminuição da pressão intra-ocular foi relatada. Walker et al., poster P3-698 at the Endocrine society meeting June 12-15, 1999, San Diego. Foi mostrado que a administração do inibidor de 11 β -HSD1 não específico, carbenoxolona, re-

sultou na redução da pressão intra-ocular em 20 % nos pacientes normais. Nos olhos, a 11 β -HSD1 é expressa exclusivamente nas células basais do epitélio córneo, do epitélio não pigmentado da córnea (o sítio de produção aquosa), músculo ciliar, e os músculo do esfíncter e dilatador da íris. Ao contrário, a isoenzima remota 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 ("11 β -HSD2") é altamente expressa no epitélio ciliar não pigmentado e endotélio córneo. Nenhuma HSD foi observada no sistema de malhas trabecular, que é o sítio de drenagem. Portanto, a 11 β -HSD1 é sugerida de ter um papel na produção aquosa.

Os glicocorticóides também desempenham um papel essencial no desenvolvimento e função esquelética, mas são nocivos a tal desenvolvimento e função quando presentes em excesso. A perda óssea induzida por glicocorticóide é parcialmente derivada da supressão da proliferação de osteoblastos e síntese de colágeno, como relatado em Kim et al., J. Endocrinol. 1999, 162:371-379. Foi relatado que os efeitos nocivos dos glicocorticóides sobre a formação do nódulo ósseo podem ser reduzidos mediante administração de carbenoxolona, que é um inibidor de 11 β -HSD1 não específico. Bellows et al., Bone 1998, 23:119-125. Relatos adicionais sugerem que a 11 β -HSD1 pode ser responsável por fornecer níveis aumentados de glicocorticóide ativo nos osteoclastos, e assim no aumento da reabsorção óssea. Cooper et al., Bone 2000, 27:375-381. Estes dados sugerem que a inibição of 11 β -HSD1 pode ter efeitos benéficos contra a osteoporose através de um ou mais mecanismos que podem atuar em paralelo.

É conhecido que os ácidos biliares inibem a 11 β -HSD2 e que tal inibição resulta em uma mudança no equilíbrio de cortisol/cortisona a favor do cortisol. Quattropani et al., J. Clin. Invest. Nov. 2001, 108:1299-305. Uma redução na atividade hepática de 11 β -HSD2 é portanto prognosticado de inverter o equilíbrio de cortisol/cortisona a favor da cortisona, que pode fornecer benefício terapêutico em doenças tais como hipertensão.

As várias isozimas das 17-beta-hidroxiesteróide desidrogenases (17 β -HSDs) se ligam aos receptores de androgênio ou receptores de estrogênio e catalisam a interconversão dos vários hormônios sexuais incluindo

estradiol/estrone e testosterona/androstenodiona. Até esta data, seis isozimas foram identificadas em seres humanos e são expressas em vários tecidos humanos incluindo o tecido endométrico, tecido da mama, tecido do cólon e nos testes. 17-beta-Hidroxisteróide desidrogenase tipo 2 (17 β -HSD2) é expresso no endométrio humano e sua atividade foi relatada de ser ligada ao câncer cervical. Kitawaki et al., J. Clin. Endocrin. Metab., 2000, 85:1371-3292-3296. A 17-beta-Hidroxisteróide desidrogenase tipo 3 (17 β -HSD3) é expressa nos testes e sua modulação pode ser útil para o tratamento de distúrbios relacionados por androgênio.

Os androgênios e estrogênios são ativos em suas configurações de 17 β -hidróxi, enquanto seus derivados de 17-ceto não se ligam aos receptores de androgênio e estrogênio e são dessa maneira inativos. A conversão entre as formas ativas e inativas (estradiol/estrone e testosterona/androstenodiona) dos hormônios sexuais é catalisada pelos membros da família 17 β -HSD. A 17 β -HSD1 catalisa a formação de estradiol no tecido da mama, que é importante para o crescimento dos tumores malignos da mama. Labrie et al., Mol. Cell. Endocrinol. 1991, 78:C113-C118. Um papel similar foi sugerido para a 17 β -HSD4 no câncer do cólon. English et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84:2080-2085. A 17 β -HSD3 é quase exclusivamente expressa nas testas e converte a androstenodiona em testosterona. A deficiência desta enzima durante o desenvolvimento fetal leva ao pseudohermafroditismo masculino. Geissler et al., Nat. Genet. 1994, 7:34-39. Tanto a 17 β -HSD3 quanto as várias isozimas 3 α -HSD estão envolvidas nas vias metabólicas complexas que levam às mudanças entre as formas inativa e ativas. Penning et al., Biochem. J. 2000, 351:67-77. Assim, a modulação de certas HSDs podem ter efeitos potencialmente benéficos no tratamento distúrbios relacionados com androgênio e estrogênio.

As 20-alfa-hidroxisteróide desidrogenases (20 α -HSDs) catalisam a interconversão de progestinas (tais como entre a progesterona e 20 α -hidróxi progesterona). Outros substratos para as 20 α -HSDs incluem 17 α -hidroxipregnonolona ou 17 α -hidroxiprogesterona, levando aos 20 α -OH esteróides. Várias isoformas de 20 α -HSD foram identificadas e as 20 α -HSDs são

expressas em vários tecidos, incluindo a placenta, ovários, testas e adrenais. Peltoketo, et al., J. Mol. Endocrinol. 1999, 23:1-11.

As 3-alfa-hidroxiesteróide desidrogenases (3α -HSDs) catalisam a interconversão dos androgênios diidrotestosteronas (DHT) e 5α -androstano- $3\alpha,17\beta$ -diol e a interconversão dos androgênios DHEA e andro-
5 estenodiona e portanto desempenham um papel importante no metabolismo de androgênio. Ge et al., Biology of Reproduction 1999, 60:855-860.

As Publicações Internacionais Nos. WO 2004/089896 e WO 2004/065351 apresentam derivados de benzamida se seu uso como modu-
10 ladores de 11β -HSD1.

A despeito da pesquisa anterior feita no campo de inibição de HSD, permanece uma necessidade para novos compostos que são potentes inibidores das várias famílias de HSDs e eficazes para o tratamento de con-
dições mediadas por HSD tais como diabetes, obesidade, glaucoma, osteo-
15 porose, distúrbios cognitivos, distúrbios imunes, depressão, hipertensão e outra.

Breve Sumário da Invenção

Em resumo, a presente invenção refere-se a novos compostos, suas composições e métodos para a modulação da atividade de hidroxieste-
20 róide desidrogenases (HSDs), tais como 11β -hidroxiesteróide desidrogena-
ses, 17β -hidroxiesteróide desidrogenases, 20α -hidroxiesteróide desidroge-
nases e 3α -hidroxiesteróide desidrogenases, incluindo todas as isoformas dos mesmos, incluindo, mas não limitado a eles, 11β -hidroxiesteróide desi-
drogenase tipo 1 (em seguida " 11β -HSD1"), 11β -hidroxiesteróide desidroge-
25 nase tipo 2 (em seguida " 11β -HSD2") e 17β -hidroxiesteróide desidrogenase
tipo 3 (em seguida " 17β -HSD3"). Em uma modalidade, os compostos da invenção inibem a atividade de HSD.

A presente invenção também refere-se aos métodos para o tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios associados com a ação das
30 hidroxiesteróide desidrogenases, compreendendo a administração a um pa-
ciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida ou um sal, solvato, estereoisômero ou pró-

fármaco farmacologicamente aceitável, ou misturas dos mesmos. A invenção abrange os inibidores tanto seletivos quanto não seletivos de hidroxisteróide desidrogenases.

Deve ficar entendido que os inibidores seletivos e não seletivos das hidroxisteróide desidrogenases cada um possui benefícios no tratamento ou prevenção de doenças associadas com, por exemplo, níveis de glicose anormal ou função hipotálmica. A invenção também abrange os inibidores seletivos de HSDs. Dois tipos de seletividade são contemplados, os quais com respeito à seletividade para as HSDs como uma classe sobre outros tipos de receptores ou alvos genéticos relacionados com o metabolismo de glicose, ou aqueles que são seletivos para várias HSDs ou isoformas específicas destas comparadas com outras HSDs ou suas isoformas específicas.

Em uma modalidade, os derivados de benzamida podem atuar como inibidores da 11 β -HSD seletivos ou não seletivos. Os compostos podem inibir a interconversão dos 11-ceto esteróides inativos com seus equivalentes de hidróxi ativos. A presente invenção fornece métodos pelos quais a conversão da forma inativa para a ativa pode ser controlada, e aos efeitos terapêuticos úteis que podem ser obtidos como um resultado de tal controle. Mais especificamente, mas não exclusivamente, a invenção está envolvida com a interconversão entre a cortisona e cortisol em seres humanos.

Em uma outra modalidade, os derivados de benzamida da presente invenção são oralmente ativos.

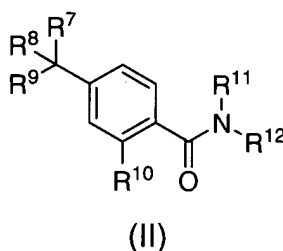
Os derivados de benzamida são também úteis para a modulação de numerosas funções metabólicas incluindo, mas não limitadas a elas, uma ou mais de: (i) regulação do metabolismo de carboidrato, (ii) regulação do metabolismo de proteína, (iii) regulação do metabolismo de lipídeo, (iv) regulação do crescimento e/ou desenvolvimento normais, (v) influência sobre a função cognitiva, (vi) resistência ao estresse e atividade de mineralocorticóide.

Os derivados de benzamida podem também ser úteis para a inibição da gliconeogênese hepática, e pode também ser eficaz para abrandar

os efeitos dos glicocorticóides endógenos no diabetes melito, obesidade (incluindo a obesidade entripetal), perda neuronal e/ou o dano cognitivo da velhice. Assim, em uma outra modalidade, a invenção fornece o uso de um inibidor das HSDs nos métodos direcionados para a produção de um ou
 5 mais efeitos terapêuticos em um paciente para o qual o derivado de benzamida é administrado, os ditos efeitos terapêuticos selecionados do grupo consistindo em inibição da gliconeogênese hepática, um aumento na sensibilidade de insulina no tecido adiposo e músculo, e a prevenção ou redução na perda neuronal/dano cognitivo devido à neurotoxicidade potencializada
 10 com glicocorticóide ou disfunção ou dano neural.

A invenção ainda fornece métodos para o tratamento de uma condição selecionada do grupo consistindo em: resistência à insulina hepática, resistência à insulina do tecido adiposo, resistência a insulina muscular, perda neuronal ou disfunção devido à neurotoxicidade potencializada por
 15 glicocorticóide, e qualquer combinação das condições anteriormente mencionadas, os métodos compreendendo a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida.

Os derivados de benzamida da invenção são compostos tendo a
 20 Fórmula (II)



ou sais, solvatos, estereoisômeros ou pró-fármacos dos mesmos.

Em uma modalidade, R^7 é um membro selecionado do grupo consistindo em -OH, halogênio e (C_1-C_6) haloalquila.

R^8 e R^9 são membros independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquenila, (C_2-C_8) alquinila, (C_1-C_8) alcóxi, (C_1-C_6) haloalquila, (C_2-C_8) hidroxialquila e (C_3-C_8) cicloalquila, em que não mais do que dois de R^7 , R^8 e R^9 são halogênios.

R^{10} é um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogê-

nio, halogênio, (C₁-C₈) alquila e (C₃-C₈)cicloalquila.

R¹¹ e R¹² são cada um membros independentemente selecionados do grupo consistindo em (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈) heterocicloalquila, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alquila, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alcóxi, (C₃-C₈) heterocicloalquil (C₁-C₆) alquila, arila, heteroaril (C₁-C₆) alquila, aril (C₁-C₆) alquila.

R¹¹ e R¹², juntamente com o nitrogênio a qual eles são ligados podem combinar para formar uma heterocicloalquila do anel de cinco a oito membros.

Qualquer porção de cicloalquila, porção de heterocicloalquila, porção de arila ou porção de heteroarila é opcionalmente substituída com um a quatro membros selecionados do grupo consistindo em halogênio, -CN, -NO₂, (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₈) alcóxi, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila, arila, heteroarila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈) heterocicloalquila, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alquila, (C₃-C₈) heterocicloalquil (C₁-C₆) alquila, heteroaril (C₁-C₆) alquila, aril (C₁-C₆) alquila, -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR', -SR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R'', -SO₂R'', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'SO₂R'', -X-C(O)R', -X-C(O)OR', -X-NR'C(O)OR'', -X-OR'', -X-OC(O)R', -X-C(O)N(R')₂, -X-S(O)R'', -X-SO₂R'', -X-SO₂N(R')₂, -X-N(R')₂ e -X-NR'C(O)R'.

X é um grupo de (C₁-C₈) alquilenos de cadeia reta ou ramificada.

Cada ocorrência de R' é independentemente H ou um membro não-substituído selecionado do grupo consistindo em (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₄) alcóxi (C₁-C₄) alquila, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈) heterocicloalquila, heteroarila, arila, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alquila, (C₃-C₈) heterocicloalquil (C₁-C₆) alquila, heteroaril (C₁-C₆) alquila, aril (C₁-C₆) alquila, ou dois grupos de R', quando ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, podem ser combinados com o átomo de nitrogênio a qual eles são ligados para formar um grupo de heterociclo ou heteroarila.

Cada ocorrência de R'' é independentemente um membro não-

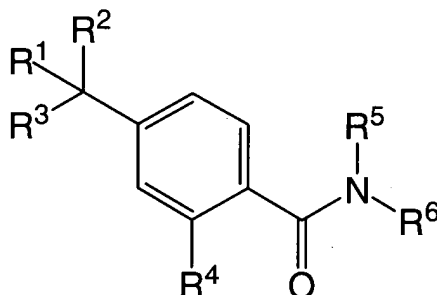
- substituído selecionado do grupo consistindo em (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquênica, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₄) alcóxi (C₁-C₄) alquila, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈) heterocicloalquila, heteroarila, arila, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alquila, (C₃-C₈) heterocicloalquil (C₁-C₆) alquila, heteroaril (C₁-C₆) alquila ou aril (C₁-C₆) alquila.

Deve ficar entendido que um composto onde R⁷ é -OH e R⁸ e R⁹ são ambos CF₃ é excluído do escopo da presente invenção.

Deve também ficar entendido que a Fórmula (II) não inclui os seguintes compostos:

- 4-(1-etil-1-hidroxi-1-propil)-N,N-bis(1-metiletil)-benzamida.
4-(1-hidróxi-1-metilfenil)-N-[1-[3-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-quinolinil]fenil]etil]-N-[(4-metilsulfonil)fenil]-benzamida.

Os derivados de benzamida da invenção são também compostos tendo a Fórmula (I),



- assim como os sais, solvatos, estereoisômeros ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Em uma modalidade, R¹ é um membro selecionado do grupo consistindo em -OH, halogênio e (C₁-C₆) haloalquila;

- R² e R³ são membros independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquênica, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₈) alcóxi, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila e (C₃-C₈) cicloalquila, em que não mais do que dois de R¹, R² e R³ são halogênio;

R⁴ é um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, (C₁-C₈) alquila e (C₃-C₈) cicloalquila;

- R⁵ é selecionado do grupo consistindo em halogênio, -CN, -NO₂, (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquênica, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈) heterocicloalquila, (C₃-C₈) ci-

cicloalquil (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_6) alcóxi, (C_3-C_8) heterocicloalquil (C_1-C_6) alquila, heteroaril (C_1-C_6) alquila, arila, aril (C_1-C_6) alquila, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-NR'C(O)OR''$, $-OR''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-S(O)R''$, $-SO_2R''$, $-SO_2N(R')_2$, $-N(R')_2$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'SO_2R''$, $-X-C(O)R'$,
 5 $-X-C(O)OR'$, $-X-NR'C(O)OR''$, $-X-OR''$, $-X-OC(O)R'$, $-X-C(O)N(R')_2$, $-X-S(O)R''$, $-X-SO_2R''$, $-X-SO_2N(R')_2$, $-X-N(R')_2$ e $-X-NR'C(O)R'$;

R^6 é selecionado do grupo consistindo em halogênio, $-CN$, $-NO_2$, metila, etila, butila reta ou ramificada, pentila reta ou ramificada, hexila reta ou ramificada, heptila reta ou ramificada, octila reta ou ramificada, (C_2-C_8)
 10 alquênica, (C_2-C_8) alquinila, (C_1-C_6) haloalquila, (C_2-C_8) hidroxialquila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_3-C_8) heterocicloalquila, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_6) alcóxi, (C_3-C_8) heterocicloalquil (C_1-C_6) alquila, arila, heteroaril (C_1-C_6) alquila, aril (C_1-C_6) alquila, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-NR'C(O)OR''$, $-OR''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-S(O)R''$, $-SO_2R''$, $-SO_2N(R')_2$,
 15 $-N(R')_2$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'SO_2R''$, $-X-C(O)R'$, $-X-C(O)OR'$, $-X-NR'C(O)OR''$, $-X-OR''$, $-X-OC(O)R'$, $-X-C(O)N(R')_2$, $-X-S(O)R''$, $-X-SO_2R''$, $-X-SO_2N(R')_2$, $-X-N(R')_2$ e $-X-NR'C(O)R'$;

qualquer porção de cicloalquila, porção de heterocicloalquila, arila ou porção de heteroarila é opcionalmente substituída com um a quatro
 20 membros selecionados do grupo consistindo em halogênio, $-CN$, $-NO_2$, (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquênica, (C_2-C_8) alquinila, (C_1-C_8) alcóxi, (C_1-C_6) haloalquila, (C_2-C_8) hidroxialquila, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-NR'C(O)OR''$, $-OR'$, $-SR'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-S(O)R''$, $-SO_2R''$, $-SO_2N(R')_2$, $-N(R')_2$ e $-NR'C(O)R'$;

X é um grupo de (C_1-C_8) alquilenos de cadeia reta ou ramificada;
 25 cada ocorrência de R' é independentemente H ou um membro não-substituído selecionado do grupo consistindo em (C_1-C_8) alquila, (C_2-C_8) alquênica, (C_2-C_8) alquinila, (C_1-C_4) alcóxi (C_1-C_4) alquila, (C_1-C_6) haloalquila, (C_2-C_8) hidroxialquila, (C_3-C_8) cicloalquila, (C_3-C_8) heterocicloalquila, heteroarila, arila, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_8) heterocicloalquil (C_1-C_6)
 30 alquila, heteroaril (C_1-C_6) alquila, aril (C_1-C_6) alquila, ou dois grupos de R' , quando ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, podem ser combinados com o átomo de nitrogênio a qual eles são ligados para formar um grupo de hete-

rociclo ou heteroarila; e

5 cada ocorrência de R" é independentemente um membro não-substituído selecionado do grupo consistindo em (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₄) alcóxi (C₁-C₄) alquila, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈) heterocicloalquila, heteroarila, arila, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alquila, heterocicilil (C₁-C₆) alquila, heteroaril (C₁-C₆) alquila ou aril (C₁-C₆) alquila;

com a condição de que:

quando R¹ for -OH, então R² e R³ não são ambos CF₃.

10 Em uma modalidade, a invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo um derivado de benzamida e um veículo, veículo, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Em uma outra modalidade, a invenção fornece métodos para o tratamento de diabetes mellitus dependente de insulina que compreende a
15 administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

Em uma outra modalidade, a invenção fornece métodos para o tratamento de diabetes melito não dependente de insulina que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade
20 terapêuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

Em uma outra modalidade, a invenção fornece métodos para o tratamento de resistência à insulina que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

25 Em uma outra modalidade, a invenção fornece métodos para o tratamento de obesidade que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

Em uma outra modalidade, a invenção fornece métodos para a
30 modulação da produção de cortisol que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

Em uma outra modalidade, a invenção fornece métodos para a modulação da produção de glicose hepática que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

5 Em uma outra modalidade, a invenção fornece métodos para a modulação da função hipotalâmica que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

10 Em uma modalidade, a invenção fornece métodos para o tratamento de uma condição ou distúrbio mediado pela hidroxisteróide desidrogenase que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

15 Em uma outra modalidade, a invenção fornece métodos para a modulação de uma hidroxisteróide desidrogenase, que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

20 Em mais uma outra modalidade, a invenção fornece métodos para o tratamento de uma condição ou distúrbio mediado por 11 β -HSD1 que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

25 Em ainda uma outra modalidade, a invenção fornece métodos para a modulação da função de 11 β -HSD1 em uma célula que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

30 Em uma outra modalidade, a invenção fornece métodos para a modulação de 11 β -HSD1, que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

Em uma modalidade, a invenção fornece métodos para o tratamento de uma condução ou distúrbio mediado por 11 β -HSD2 que compre-

ende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

5 Em uma outra modalidade, a invenção fornece métodos para a modulação da função de 11 β -HSD2 em uma célula que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

10 Em uma outra modalidade, a invenção fornece métodos para a modulação de 11 β -HSD2, que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

15 Em uma modalidade, a invenção fornece métodos para o tratamento de uma condição ou distúrbio mediado por 17 β -HSD3 que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

Em uma outra modalidade, a invenção fornece método para a modulação da função de 17 β -HSD3 em uma célula que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

20 Em uma outra modalidade, a invenção fornece métodos para a modulação de 17 β -HSD3, que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

25 Estas e outras modalidades desta invenção serão evidentes após referência à seguinte descrição detalhada. Para esta finalidade, certos documentos de patente e outros são aqui citados para mais especificamente apresentar várias modalidades desta invenção. Cada um dos mesmos documentos é por meio desta incorporado por referência em sua totalidade.

Descrição Detalhada da Invenção

30 Como aqui usado, os termos possuem os seguintes significados:

O termo "alquila" como aqui usado refere-se a um hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada tendo o número indicado de átomos

de carbono. Por exemplo, (C₁-C₆) alquila significa incluir, mas não é limitado a eles metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, neopentila, hexila, isoexila e neoexila. Um grupo de alquila pode ser não-substituído ou opcionalmente substituído com um ou mais substituintes como descritos mais abaixo.

O termo "alquenila" como aqui usado refere-se a um hidrocarboneto insaturado de cadeia reta ou ramificada tendo o número indicado de átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla. Exemplos de um grupo de (C₂-C₈) alquenila incluem, mas não são limitadas a eles, etileno, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, sec-butileno, 1-penteno, 2-penteno, isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, isoexeno, 1-hepteno, 2-hepteno, 3-hepteno, isoepteno, 1-octeno, 2-octeno, 3-octeno, 4-octeno e isoocteno. Um grupo de alquenila pode ser não-substituído ou opcionalmente substituído com um ou mais substituintes como descritos mais abaixo.

O termo "alquinila" como aqui usado refere-se a um hidrocarboneto insaturado de cadeia reta ou ramificada tendo o número indicado de átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla. Exemplos de um grupo de (C₂-C₈) alquinila incluem, mas não são limitadas a eles, acetileno, propina, 1-butina, 2-butina, 1-pentina, 2-pentina, 1-hexina, 2-hexina, 3-hexina, 1-heptina, 2-heptina, 3-heptina, 1-octina, 2-octina, 3-octina e 4-octina. Um grupo de alquinila pode ser não-substituído ou opcionalmente substituído com um ou mais substituintes como descrito mais abaixo.

O termo "alquilenos" refere-se a um grupo alquila divalente (por exemplo, um grupo alquila ligado a dois outros componentes, tipicamente como um grupo de ligação). Exemplos de um (C₁-C₇) alquilenos incluem -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, e -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, assim como as versões ramificadas dos mesmos. Um grupo de alquilenos pode ser não-substituído ou opcionalmente substituído com um ou mais substituintes como descrito mais abaixo.

O termo "alcóxi" como aqui usado refere-se a um grupo de -O-alquila tendo o número indicado de átomos de carbono. Por exemplo, um

grupo de (C₁-C₆) alcóxi inclui -O-metila, -O-etila, -O-propila, -O-isopropila, -O-butila, -O-sec-butila, -O-terc-butila, -O-pentila, -O-isopentila, -O-neopentila, -O-hexila, -O-isoexila, e -O-neoexila.

O termo "aminoalquila," como aqui usado, refere-se a um grupo de alquila (tipicamente de um a seis átomos de carbono) em que um ou mais dos átomos de hidrogênio do grupo de C₁-C₆ alquila são substituídos com uma amina de fórmula -N(R^a)₂, em que cada ocorrência de R^a é independentemente -H ou (C₁-C₆) alquila. Exemplos de grupos de aminoalquila incluem, mas não são limitadas a eles, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, t-butilaminometila, isopropilaminometila e similares.

O termo "arila" como aqui usado refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto aromático monocíclico, bicíclico ou tricíclico de 6 a 14 membros. Exemplos de um grupo de arila incluem fenila e naftila. Um grupo de arila pode ser não-substituído ou opcionalmente substituído com um ou mais substituintes como descrito mais abaixo.

O termo "cicloalquila" como aqui usado refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico, bicíclico ou tricíclico não aromático saturado ou não saturado de 3 a 14 membros. Os sistemas de anel de hidrocarboneto bicíclico ou tricíclico podem ser espiro-fundidos. Incluídos nesta classe estão os grupos de cicloalquila que são fundidos a um anel de benzeno. Os grupos de cicloalquila representativos incluem, mas não são limitadas a eles, ciclopropila, ciclobutila, ciclobutenila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclopentadienila, cicloexila, cicloexenila, 1,3-cicloexadienila, cicloeptila, cicloeptenila, 1,3-cicloeptadienila, 1,4-cicloeptadienila, -1,3,5-cicloeptatrienila, ciclooctila, ciclooctenila, 1,3-ciclooctadienila, 1,4-ciclooctadienila, -1,3,5-ciclooctatrienila, espiro[5,4]decano, decaidronaftaleno, octaidronaftaleno, octaidroindeno, hexaidroindeno, tetraidroindeno, decaidrobencociclohepteno, octaidrobencocicloepteno, hexaidrobencocicloepteno, tetraidrobencocicloepteno, dodecaidroeptaleno, decaidroeptaleno, octaidroeptaleno, hexaidroeptaleno e tetraidroeptaleno. Um

grupo de cicloalquila pode ser não-substituído ou opcionalmente substituído com um ou mais substituintes como descrito mais abaixo.

O termo "halo" como aqui usado refere-se a -F, -Cl, -Br ou -I.

O termo "haloalquila," como aqui usado, refere-se a um grupo C₁-C₆ alquila em que um ou mais do átomo de hidrogênio do grupo de C₁-C₆ alquila é substituído com um átomo de halogênio, que pode ser o mesmo ou diferente. Exemplos de grupos de haloalquila incluem, mas não são limitadas a eles, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 4-clorobutila, 3-bromopropila, pentacloroetila, e 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetila.

O termo "heteroarila" como aqui usado refere-se a um anel heterociclo aromático de 5 a 14 membros e tendo pelo menos um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, e contendo pelo menos 1 átomo de carbono, incluindo sistemas de anel monocíclicos, bicíclicos e tricíclicos. As heteroarilas representativas são triazolila, tetrazolila, oxadiazolila, piridila, furila, benzofuranila, tiofenila, benzotiofenila, quinolinila, pirrolila, indolila, oxazolila, benzoxazolila, imidazolila, benzimidazolila, tiazolila, benzotiazolila, isoxazolila, pirazolila, isotiazolila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, cinnolinila, ftalazinila, quinazolinila, pirimidila, azepinila, oxepinila, quinoxalinila. Um grupo de heteroarila pode ser não-substituído ou opcionalmente substituído com um ou mais substituintes como descrito mais abaixo.

Como aqui usado, o termo "heteroátomo" significa incluir oxigênio (O), nitrogênio (N) e enxofre (S).

Como aqui usado, o termo "heterociclo" ou "heterocicloalquila" como aqui usado refere-se aos sistemas de anel de 5 a 14 membros que são saturados, insaturados ou aromáticos, e que contêm de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, e em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e o heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado, incluindo sistemas de anel monocíclicos, bicíclicos e tricíclicos. Os sistemas de anel bicíclicos ou tricíclicos podem ser espiro-fundidos. Os sistemas de anel bicíclicos e tricíclicos podem abranger um heterociclo ou hete-

roarila fundido a um anel de benzeno. O heterociclo pode ser ligado através de qualquer heteroátomo ou átomo de carbono. Os heterociclos incluem heteroarilas como definidas acima. E exemplos representativos de heterociclos incluem, mas não são limitadas a eles, aziridinila, oxiranila, tiiranila, triazolila, 5 tetrazolila, azirinila, diaziridinila, diazirinila, oxaziridinila, azetidinila, azetidionila, oxetanila, tietanila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, pirrolila, oxazinila, tiazinila, diazinila, dioxanila, triazinila, tetrazinila, imidazolila, tetrazolila, pirrolidinila, isoxazolila, furanila, furazanila, piridinila, oxazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, tiazolila, benzotiazolila, tiofenila, pirazolila, triazolila, pirimidinila, benzimidazolila, isoindolila, indazolila, benzodiazolila, benzotriazolila, 10 benzoxazolila, benzisoxazolila, purinila, indolila, isoquinolinila, quinolinila e quinazolinila. Um grupo de heterociclo pode ser não-substituído ou opcionalmente substituído com um ou mais substituintes como descrito mais abaixo.

15 O termo "hidroxialquila," como aqui usado, refere-se a um grupo de alquila tendo o numero indicado de átomos de carbono em que uma ou mais dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila são substituídos com um grupo -OH. Exemplos de grupos de hidroxialquila incluem, mas não são limitadas a eles, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, - 20 CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, e versões ramificadas dos mesmos.

Os substituintes para os grupos referidos como alquila, heteroalquila, alquilenos, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila e heterocicloalquenila podem ser uma variedade de grupos selecionado de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halo, -SiR'R''R''', -OC(O)R', 25 -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)NR'R'', -NR''SO₂NR'R'', -NR''CO₂R', -NHC(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN e -NO₂, em um número variando de zero a três, com estes grupos tendo zero, um ou 30 dois substituintes sendo exemplares. R', R'' e R''' cada um independentemente refere-se ao hidrogênio, (C₁-C₈) alquila não-substituída, hetero (C₁-C₈) alquila não-substituída, arila não-substituída e arila substituída com um a

três substituintes selecionados de -halo, alquila não-substituída, alcóxi não-substituído, tioalcóxi não-substituído e aril (C₁-C₄) alquila não-substituída. Quando R' e R" forem ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, eles podem ser combinados com o átomo de nitrogênio para formar um anel de 5, 6 ou 7

5 membros. Por exemplo, -NR'R" significa incluir 1-pirrolidinila e 4-morfolinila. Um grupo de alquila ou heteroalquila terá de zero a três substituintes, com aqueles grupos tendo dois ou menos substituintes sendo exemplares na presente invenção. Em algumas modalidades, um radical de alquila ou heteroalquila será não-substituído ou monossustituído. Um radical de alquila ou

10 heteroalquila pode ser não-substituído. A partir do debate acima de substituintes, uma pessoa versada na técnica compreenderá que o termo "alquila" significa incluir grupos tais como trialquila (por exemplo, -CF₃ e -CH₂CF₃).

Os substituintes exemplares para os radicais de alquila e heteroalquila são selecionados de: -OR', =O, -NR'R", -SR', -halo, -SiR'R"R"', -

15 OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR"CO₂R', -NR'"SO₂NR'R", -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R", -NR"SO₂R', -CN e -NO₂, onde R', R" e R"' são como definidos acima. Tipicamente, os substituintes são selecionado de: -OR', =O, -NR'R", -halo, -OC(O)R', -CO₂R', -

20 C(O)NR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR"CO₂R', -NR'"SO₂NR'R", -SO₂R', -SO₂NR'R", -NR"SO₂R' -CN e -NO₂.

Similarmente, os substituintes para os grupos de arila e heteroarila são variados e selecionados de: -halo, -OR', -OC(O)R', -NR'R", -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -C(O)NR'R", -C(O)R', -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR"CO₂R', -NR'"C(O)NR'R", -NR'"SO₂NR'R", -NHC(NH₂)=NH, -

25 NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R", -NR"SO₂R', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcóxi e perfluoro (C₁-C₄) alquila, em um número variando de zero ao número total de valências abertas sobre o sistema de anel aromático; e onde R', R" e R"' são independentemente selecionados de hidrogênio, (C₁-C₈) alquila não-substituída, hetero (C₁-C₈) alquila não-

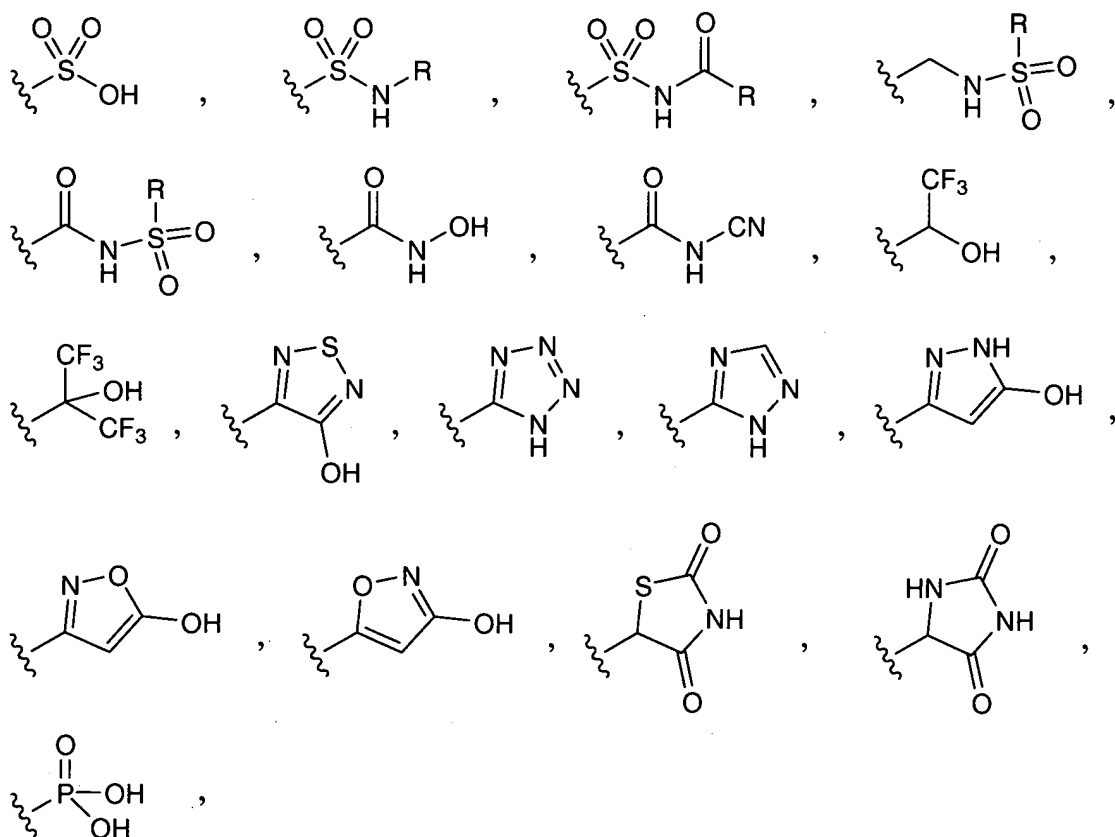
30 substituída, arila não-substituída, heteroarila não-substituída, aril (C₁-C₄) alquila não-substituída e arilóxi (C₁-C₄) alquila não-substituída. Tipicamente, um grupo de arila ou heteroarila terá de zero a três substituintes, com estes

grupos tendo dois ou menos substituintes sendo exemplares na presente invenção. Em uma modalidade da invenção, um grupo de arila ou heteroarila será não-substituído ou monossustituído. Em uma outra modalidade, um grupo de arila ou heteroarila será não-substituído.

- 5 Os substituintes exemplares para os grupos de arila e heteroarila são selecionados de: -halo, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcóxi e perfluoro (C₁-C₄) alquila, onde R' e R'' são como definidos acima. Tipicamente, os substituintes são selecionados de: -halo, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -NR''C(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', perfluoroalcóxi e perfluoro (C₁-C₄) alquila.

- Dois dos substituintes sobre os átomos adjacentes do anel de arila ou heteroarila podem opcionalmente ser substituídos com um substituinte da fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, em que T e U são independentemente -NH-, -O-, -CH₂- ou uma ligação única, e q é um número inteiro de 0 a 2. Alternativamente, dois dos substituintes sobre os átomos adjacentes do anel de arila ou heteroarila podem opcionalmente ser substituídos com um substituinte da fórmula -A-(CH₂)_r-B-, em que A e B são independentemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- ou uma ligação única, e r é um número inteiro de 1 a 3. Uma das ligações únicas do novo anel assim formado pode opcionalmente ser substituída com uma ligação dupla. Alternativamente, dois dos substituintes sobre os átomos adjacentes do anel de arila ou heteroarila podem opcionalmente ser substituídos com um substituinte da fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, onde s e t são independentemente números inteiros de 0 a 3, e X é -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, ou -S(O)₂NR'-. O substituinte R' em -NR'- e -S(O)₂NR'- é selecionado de hidrogênio ou (C₁-C₆) alquila não-substituída.

- Deve ficar entendido que o substituinte -CO₂H, como aqui usado, pode ser opcionalmente substituído com substituições bioisostéricas tais como:



e similares. Ver, por exemplo, *The Practice of Medicinal Chemistry*; Wermuth, C.G., Ed.; Academic Press: New York, 1996; p. 203.

- O derivado de benzamida pode também existir em várias formas isoméricas, incluindo isômeros configuracionais, geométricos e conformacionais, assim como existindo em várias formas tautoméricas, particularmente aquelas que diferem no ponto de ligação de um átomo de hidrogênio. Como aqui usado, o termo "isômero" é planejado para abranger todas as formas isoméricas de um derivado de benzamida, incluindo as formas tautoméricas do composto.
- 5
- 10 Certos derivados de benzamida podem ter centros assimétricos e portanto existir em diferentes formas enantioméricas e diastereoméricas. Um derivado de benzamida pode estar na forma de um isômero ótico ou um diastereômero. Conseqüentemente, a invenção abrange derivados de benzamida e seu uso como aqui descrito na forma de seus isômeros óticos, di-
- 15 asteriômeros e misturas dos mesmos, incluindo uma mistura racêmica. Os isômeros óticos dos derivados de benzamida podem ser obtidos por técnicas conhecidas tais como a síntese assimétrica, cromatografia de quiral, tecno-

logia de leito móvel simulado ou através da separação química dos estereoisômeros através do emprego de agentes de resolução opticamente ativos.

Como aqui usado a não ser que de outra maneira indicada, o termo "estereoisômero" significa um estereoisômero de um composto que é

5 substancialmente livre de outros estereoisômeros do mesmo composto. Por exemplo, um composto estereomericamente puro tendo um centro de quiral será substancialmente livre do enantiômero oposto do composto. Um composto estereomericamente puro tendo dois centros de quiral será substancialmente livre de outros diastereômeros do composto. Um composto estere-

10 omericamente puro típico compreende mais do que cerca de 80 % em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 20 % em peso de outros estereoisômeros do composto, por exemplo, maior do que cerca de 90 % em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 10 % em peso de outros estereoisômeros do composto, o mesmo ou

15 maior do que cerca de 95 % em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 5 % em peso dos outros estereoisômeros do composto, ou maior do que cerca de 97 % em peso de um estereoisômero do composto e menos do que cerca de 3 % em peso dos outros estereoisômeros do composto.

20 Deve ser observado que se existe uma discrepância entre uma estrutura descrita e um nome dado a esta estrutura, a estrutura descrita governa. Além disso, se a estereoquímica de uma estrutura ou uma parte de uma estrutura não for indicada com, por exemplo, linhas em negrito ou tracejadas, a estrutura ou parte da estrutura deve ser interpretada como abrangente de todos os seus estereoisômeros.

25

Um derivado de benzamida pode estar na forma de um sal farmacologicamente aceitável. Dependendo da sua estrutura, a frase "sal farmacologicamente aceitável", como aqui usada, refere-se a um sal de ácido ou base orgânico ou inorgânico farmacologicamente aceitável de um derivado de

30 benzamida. Os sais farmacologicamente aceitáveis representativos incluem, por exemplo, sais de metal alcalino, sais alcalino-terrosos, sais de amônio, sais solúveis em água e insolúveis em água, tais como os sais de acetato,

ansonato (4,4-diaminoestilbeno-2,2-dissulfonato), benzenossulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, brometo, butirato, cálcio, edetato de cálcio, cansilato, carbonato, cloreto, citrato, clavulariato, dicloridreto, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina amônio, 3-hidróxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidróxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenossulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfossaliculato, suramato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiodeto e valerato. Além disso, um sal farmaceuticamente aceitável pode ter mais do que um átomo carregado em sua estrutura. Neste exemplo o sal farmaceuticamente aceitável pode ter múltiplos contra-íons. Em consequência, um sal farmaceuticamente aceitável pode ter um ou mais átomos carregados e/ou um ou mais contra-íons.

Como aqui usado, o termo "forma isolada e purificada" significa que quando isolada (por exemplo, de outros componentes de uma mistura de reação química orgânica sintética), o isolado contém pelo menos 30 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 %, pelo menos 45 %, pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 %, pelo menos 95 % ou pelo menos 98 % de um derivado de benzamida em peso do isolado. Em uma modalidade, o isolado contém pelo menos 95 % de um derivado de benzamida em peso do isolado.

Como aqui usado, o termo "pró-fármaco" significa um derivado de um composto que pode hidrolisar, oxidar, ou de outra maneira reagir sob condições biológicas (in vitro ou in vivo) para fornecer um composto ativo, particularmente um derivado de benzamida. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não são limitadas a eles, derivados e metabólitos de um derivado de benzamida que incluem grupos bio-hidrolisáveis tais como amidas bio-

hidrolisáveis, ésteres bio-hidrolisáveis, carbamatos bio-hidrolisáveis, carbonatos bio-hidrolisáveis, ureídos bio-hidrolisáveis, e análogos de fosfato bio-hidrolisáveis (por exemplo, monofosfato, difosfato ou trifosfato). Por exemplo, os pró-fármacos d compostos com grupos funcionais de carboxila são os

5 ésteres alquílicos inferiores do ácido carboxílico. Os ésteres de carboxilato são convenientemente formados pela esterificação de qualquer um dos componentes de ácido carboxílico presentes na molécula. Os pró-fármacos podem tipicamente ser preparados usando os métodos bem conhecidos, tais como aqueles descritos em Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) e Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf).

10

Como aqui usado, os termos "tratar", "tratando" e "tratamento" refere-se à erradicação ou melhora de uma doença ou sintomas associados com uma doença. Em certas modalidades, tais termos refere-se à minimização da extensão ou piora da doença resultante da administração de um ou mais agentes profiláticos ou terapêuticos a um paciente com um tal

15 doença.

Como aqui usado, os termos "prevenir", "prevenindo" e "prevenção" refere-se à prevenção do início, recorrência ou extensão da doença em um paciente resultante da administração de um agente profilático ou terapêutico.

20

O termo "quantidade eficaz" como aqui usado refere-se a uma quantidade de um derivado de benzamida ou outro ingrediente ativo suficiente para fornecer um benefício terapêutico ou profilático no tratamento ou prevenção de uma doença ou retardar ou minimizar os sintoma associados com uma doença. Além disso, uma quantidade terapeuticamente eficaz com respeito a um derivado de benzamida significa que a quantidade do agente terapêutico isoladamente, ou em combinação com outras terapias, fornece um benefício terapêutico no tratamento ou prevenção de uma doença. Usado em conexão com um derivado de benzamida, o termo pode abranger uma quantidade que melhora a terapia global, reduz ou evita os sintomas ou causas da doença, ou intensifica a eficácia terapêutica ou sinergia com um

25

30

outro agente terapêutico.

Como aqui usado, "síndrome X" refere-se a uma coleção de anormalidades incluindo a hiperinsulinemia, obesidade, níveis elevados de triglicerídeos, ácido úrico, fibrinogênio, partículas de LDL densas pequenas e inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), e níveis diminuídos de colesterol HDL. A síndrome X ainda significa incluir a síndrome metabólica.

Os termos "modular", "modulação" e similares refere-se à capacidade de um composto em aumentar ou diminuir a função, ou atividade de, por exemplo, 11 β -HSD1. A "modulação", como aqui usada em suas várias formas, é planejada para abranger a inibição, antagonismo, antagonismo parcial, ativação, agonismo e/ou agonismo parcial da atividade associada com 11 β -HSD1. Os inibidores de 11 β -HSD1 são compostos que, por exemplo, se ligam para, parcial ou totalmente, bloquear o estímulo, diminuir, prevenir, retardar a ativação, inativar, dessensibilizar, ou infra-regular a transdução de sinal. Os ativadores de 11 β -HSD1 são compostos que, por exemplo, se ligam para estimular, aumentar, abrir, ativar, facilitar, intensificar a ativação, sensibilizar ou supra-regular a transdução de sinal. A capacidade de um composto em modular a 11 β -HSD1 pode ser demonstrada em um ensaio enzimático ou um ensaio com base na célula. Por exemplo, a inibição de 11 β -HSD1 pode diminuir os níveis de cortisol em um paciente e/ou aumentar os níveis de cortisona em um paciente mediante o bloqueio da conversão de cortisona em cortisol. Alternativamente, a inibição de 11 β -HSD2 pode aumentar os níveis de cortisol em um paciente e/ou diminuir os níveis de cortisona em um paciente mediante o bloqueio da conversão de cortisol em cortisona.

Um "paciente" inclui um animal (por exemplo, vaca, cavalo, ovelha, porco, galinha, peru, codorna, gato, cachorro, camundongo, rato, coelho ou porquinho-da-índia), em uma modalidade um mamífero tal como um não primata e um primata (macaco e ser humano), e em uma outra modalidade um ser humano. Em uma modalidade, um paciente é um ser humano. Nas modalidades específicas, o paciente é um ser humano, bebê, criança, adolescente ou adulto.

O termo "HSD" como aqui usado refere-se às enzimas hidroxisteróide desidrogenase em geral, incluindo, mas não limitados a elas, 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenases (11 β -HSDs), 17-beta-hidroxiesteróide desidrogenases (17 β -HSDs), 20-alfa-hidroxiesteróide desidrogenases (20 α -HSDs), 3-alfa-hidroxiesteróide desidrogenases (3 α -HSDs), e todas as isoformas destas.

O termo "11 β -HSD1" como aqui usado, refere-se à enzima 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1, sua variante ou isoforma. As variantes de 11 β -HSD1 incluem proteínas substancialmente homólogas à 11 β -HSD1 nativa, isto é, proteínas tendo uma ou mais anulações, inserções ou substituições de aminoácido de ocorrência natural ou não natural (por exemplo, derivados, homólogos e fragmentos de 11 β -HSD1). A sequência de aminoácido de uma variante de 11 β -HSD1 é, por exemplo, pelo menos cerca de 80 % idêntica à uma 11 β -HSD1 nativa, ou pelo menos cerca de 90 % idêntica, ou pelo menos cerca de 95 % idêntica.

O termo "11 β -HSD2" como aqui usado, refere-se à enzima 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2, sua variante ou isoforma. As variantes de 11 β -HSD2 incluem as proteínas substancialmente homólogas à 11 β -HSD2 nativa, isto é, proteínas tendo uma ou mais anulações, inserções ou substituições de aminoácido de ocorrência natural ou não natural (por exemplo, derivados, homólogos e fragmentos de 11 β -HSD2). A sequência de aminoácido de uma variante de 11 β -HSD2 é, por exemplo, pelo menos cerca de 80 % idêntica a um 11 β -HSD2 nativo, ou pelo menos cerca de 90 % idêntica, ou pelo menos cerca de 95 % idêntica. (ver Bart et al., J. Med. Chem., 2002, 45:3813-3815).

O termo "17 β -HSD3" como aqui usado, refere-se à enzima 17-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 3, sua variante ou isoforma. As variantes de 17 β -HSD3 incluem proteínas substancialmente homólogas à 17 β -HSD3 nativa, isto é, proteínas tendo uma ou mais anulações, inserções ou substituições de ocorrência natural ou não natural (por exemplo, derivados, homólogos e fragmentos de 17 β -HSD3). A sequência de aminoácido de uma variante de 17 β -HSD3 é, por exemplo, pelo menos cerca de 80 % idêntica a

uma 17 β -HSD3 nativa, ou pelo menos cerca de 90 % idêntica, ou pelo menos cerca de 95 % idêntica.

Como aqui usado, o termo "condição ou distúrbio responsivo a HSD" e termos e frases relacionadas refere-se a uma condição ou distúrbio que responde favoravelmente à modulação de uma enzima hidroxiesteroide desidrogenase (HSD). As respostas favoráveis à modulação de HSD incluem alívio ou anulação da doença e/ou seus sintomas concomitantes, inibição da doença, isto é, interrupção ou redução do desenvolvimento da doença, ou seus sintomas clínicos, e regressão da doença ou seus sintomas clínicos. Uma condição ou doença responsiva à HSD pode ser completa ou parcialmente responsiva à modulação de HSD. Uma condição ou distúrbio responsiva à HSD pode ser associada com a inapropriada, por exemplo, menos do que ou maior do que a normal, atividade da HSD e pelo menos parcialmente responsiva ou afetada pela modulação de HSD (por exemplo, um inibidor de HSD resulta em alguma melhora no bem estar do paciente em pelo menos alguns pacientes). A atividade funcional de HSD inapropriada pode elevar o resultado da expressão de HSD nas células que normalmente não expressam a HSD, expressão de HSD diminuída ou expressão de HSD aumentada. Uma condição ou distúrbio responsiva à HSD pode incluir a condição ou o distúrbio mediado por qualquer HSD ou sua isoforma.

Como aqui usado, o termo "condição ou distúrbio responsivo à 11 β -HSD1" e termos e frases relacionados refere-se a uma condição ou distúrbio que responde favoravelmente à modulação da atividade de 11 β -HSD1. As respostas favoráveis à modulação de 11 β -HSD1 incluem alívio ou anulação da doença e/ou seus sintomas concomitantes, inibição da doença, isto é, interrupção ou redução do desenvolvimento da doença, ou seus sintomas clínicos, e regressão da doença ou seus sintomas clínicos. Uma condição ou doença responsiva à 11 β -HSD1 pode ser completa ou parcialmente responsiva à modulação de 11 β -HSD1. Uma condição ou distúrbio responsiva à 11 β -HSD1 pode ser associada com a inapropriada, por exemplo, menos do que ou maior do que o normal, atividade de 11 β -HSD1 e pelo menos parcialmente responsiva ou afetada pela modulação de 11 β -HSD1 (por e-

xemplo, um inibidor de 11 β -HSD1 resulta em alguma melhora no bem estar do paciente em pelo menos alguns pacientes). A atividade funcional de 11 β -HSD1 inapropriada pode aparecer como o resultado da expressão de 11 β -HSD1 nas células que normalmente não expressam a 11 β -HSD1, expressão
5 de 11 β -HSD1 diminuída ou expressão de 11 β -HSD1 aumentada. Uma condição ou distúrbio responsiva à 11 β -HSD1 pode incluir uma condição ou distúrbio mediada por 11 β -HSD1.

Como aqui usado, o termo "condição ou distúrbio responsivo à 11 β -HSD2" e termos e frases relacionados refere-se a uma condição ou
10 distúrbio que responde favoravelmente à modulação da atividade de 11 β -HSD2. As respostas favoráveis à modulação de 11 β -HSD2 incluem alívio ou anulação da doença e/ou seus sintomas concomitantes, inibição da doença, isto é, interrupção ou redução do desenvolvimento da doença, ou seus sintomas clínicos, e regressão da doença ou seus sintomas clínicos. Uma con-
15 dição ou doença responsiva à 11 β -HSD2 pode ser completa ou parcialmente responsiva à modulação de 11 β -HSD2. Uma condição ou distúrbio responsiva à 11 β -HSD2 pode ser associada com a inapropriada, por exemplo, menos do que ou maior do que o normal, atividade de 11 β -HSD2 e pelo menos parcialmente responsiva ou afetada pela modulação de 11 β -HSD2 (por e-
20 xemplo, um inibidor de 11 β -HSD2 resulta em alguma melhora no bem estar do paciente em pelo menos alguns pacientes).

Como aqui usado, o termo "condição ou distúrbio responsivo à 17 β -HSD3" e termos e frases relacionados refere-se a uma condição ou
distúrbio que responde favoravelmente à modulação da atividade de 17 β -
25 HSD3. As respostas favoráveis à modulação de 17 β -HSD3 incluem alívio ou anulação da doença e/ou seus sintomas concomitantes, inibição da doença, isto é, interrupção ou redução do desenvolvimento da doença, ou seus sintomas clínicos, e regressão da doença ou seus sintomas clínicos. Uma con-
dição ou doença responsiva à 17 β -HSD3 pode ser completa ou parcialmente
30 responsiva à modulação de 17 β -HSD3. Uma condição ou distúrbio responsiva à 17 β -HSD3 pode ser associada com a inapropriada, por exemplo, menos do que ou maior do que o normal, atividade de 17 β -HSD3 e pelo menos

parcialmente responsiva ou afetada pela modulação de 17 β -HSD3 (por exemplo, um inibidor de 17 β -HSD3 resulta em alguma melhora no bem estar do paciente em pelo menos alguns pacientes). A atividade funcional de 17 β -HSD3 inapropriada pode aparecer como o resultado da expressão de 17 β -HSD3 nas células que normalmente não expressam a 17 β -HSD3, expressão de 17 β -HSD3 diminuída ou expressão de 17 β -HSD3 aumentada. Uma condição ou distúrbio responsiva à 17 β -HSD3 pode incluir uma condição ou distúrbio mediada por 17 β -HSD3.

Como aqui usado, o termo "condição ou distúrbio mediado por HSD" e termos e frases relacionadas refere-se a uma condição ou distúrbio caracterizado por atividade inapropriada, por exemplo, menos do que ou maior do que o normal, de uma hidroxisteróide desidrogenase (HSD). Uma condição ou distúrbio mediado por HSD pode ser completa ou parcialmente caracterizado por atividade inapropriada de HSD. No entanto, uma condição ou distúrbio mediado por HSD é aquele em que a modulação de uma HSD resulta em algum efeito sobre a condição ou doença subjacente (por exemplo, um inibidor de HSD resulta em alguma melhora no bem estar do paciente em pelo menos alguns pacientes).

Como aqui usado, o termo "condição ou distúrbio mediado por 11 β -HSD1" e termos e frases relacionadas refere-se a uma condição ou distúrbio caracterizado por atividade de 11 β -HSD1 inapropriada, por exemplo, menos do que ou maior do que o normal. Uma condição ou distúrbio mediado por 11 β -HSD1 pode ser completa ou parcialmente caracterizado por atividade inapropriada de 11 β -HSD1. No entanto, uma condição ou distúrbio mediado por 11 β -HSD1 é aquele em que a modulação de uma 11 β -HSD1 resulta em algum efeito sobre a condição ou doença subjacente (por exemplo, um inibidor de 11 β -HSD1 resulta em alguma melhora no bem estar do paciente em pelo menos alguns pacientes).

Como aqui usado, o termo "condição ou distúrbio mediado por 11 β -HSD2" e termos e frases relacionadas refere-se a uma condição ou distúrbio caracterizado por atividade de 11 β -HSD2 inapropriada, por exemplo, menos do que ou maior do que o normal. Uma condição ou distúrbio

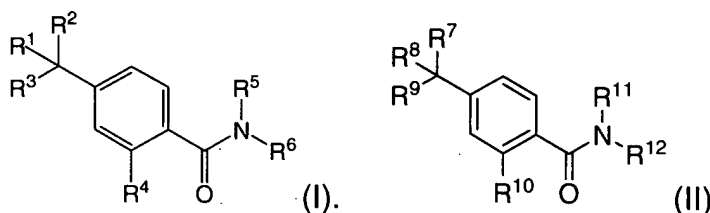
mediado por 11 β -HSD2 pode ser completa ou parcialmente caracterizado por atividade inapropriada de 11 β -HSD2. No entanto, uma condição ou distúrbio mediado por 11 β -HSD2 é aquele em que a modulação de uma 11 β -HSD2 resulta em algum efeito sobre a condição ou doença subjacente (por exemplo, um inibidor de 11 β -HSD2 resulta em alguma melhora no bem estar do paciente em pelo menos alguns pacientes).

Como aqui usado, o termo "condição ou distúrbio mediado por 17 β -HSD3" e termos e frases relacionadas refere-se a uma condição ou distúrbio caracterizado por atividade de 17 β -HSD3 inapropriada, por exemplo, menos do que ou maior do que o normal. Uma condição ou distúrbio mediado por 17 β -HSD3 pode ser completa ou parcialmente caracterizado por atividade inapropriada de 17 β -HSD3. No entanto, uma condição ou distúrbio mediado por 17 β -HSD3 é aquele em que a modulação de uma 17 β -HSD3 resulta em algum efeito sobre a condição ou doença subjacente (por exemplo, um inibidor de 17 β -HSD3 resulta em alguma melhora no bem estar do paciente em pelo menos alguns pacientes).

As seguintes abreviações são aqui usadas e possuem as definições indicadas: DMEM é Dulbecco's Modified Eagle Medium; Et₃N é trietilamina; EtOAc é acetato de etila; MeOH é metanol; MS é espectrometria de massa; RMN é ressonância magnética nuclear; PBS é salina tamponada por fosfato; SPA é ensaio de proximidade por cintilação; THF é tetraidrofurano; e TMS é trimetilsilila.

Compostos da Invenção

A presente invenção fornece compostos da Fórmula (I) e (II) assim como seus sais, solvatos, estereoisômeros ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, ou suas mistura coletivamente referidos como o "Os Derivados de Benzamida":



em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, e R¹² são definidos acima.

Em uma modalidade, R^5 é (C_1 - C_8) alquila, em particular, (C_1 - C_3) alquila. Em algumas modalidades, R^5 é selecionado de metila, etila e isopropila.

Em uma outra modalidade, R^5 é (C_3 - C_8) cicloalquila, em particular, R^5 é ciclopropila ou cicloexila.

Em uma outra modalidade, R^6 é uma arila, em particular, fenila. Em algumas modalidades, em que R^6 é arila opcionalmente substituída com um a quatro substituintes. Em algumas modalidades, R^6 é selecionado de fenila substituída por dicloro, 2-cloro-5-ciano-fenila, 2-cloro-fenila e 2-cloro-5-trifluorometil-fenila.

Em uma outra modalidade, R^6 é aril (C_1 - C_6) alquila, em particular, R^6 é benzila.

Em uma outra modalidade, R^6 é cicloalquila, em particular, R^6 é ciclopropila ou cicloexila.

Em uma outra modalidade, R^5 ou R^6 é selecionado de $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$ e $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{F}$.

Em uma modalidade, R^5 e R^6 são cada um membros independentemente selecionados do grupo consistindo em (C_1 - C_8) alquila, (C_2 - C_8) alquenila, (C_2 - C_8) alquinila, (C_1 - C_8) haloalquila, (C_2 - C_8) hidroxialquila, (C_3 - C_8) cicloalquila, (C_3 - C_8) heterocicloalquila, (C_3 - C_8) cicloalquil (C_1 - C_6) alquila, (C_3 - C_8) cicloalquil (C_1 - C_6) alcóxi, (C_3 - C_8) heterocicloalquil (C_1 - C_6) alquila, arila, heteroaril (C_1 - C_6) alquila, aril (C_1 - C_6) alquila; ou R^5 e R^6 , juntamente com o nitrogênio a qual eles são ligados podem combinar para formar um heterocicloalquila do anel de cinco a oito membros.

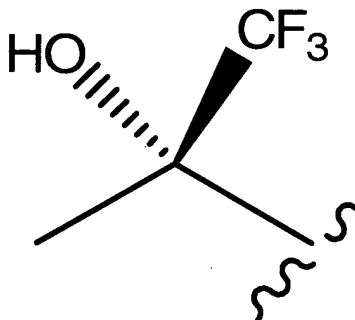
Em uma modalidade, R^7 é $-\text{OH}$, R^8 é (C_1 - C_3) alquila, e R^9 é (C_1 - C_3) haloalquila, e R^{11} é selecionado do grupo consistindo em (C_3 - C_6) cicloalquila, em particular ciclopropila, (C_1 - C_3) haloalquila, e (C_1 - C_3) alquila.

Em uma outra modalidade, R^{12} é aril (C_1 - C_6) alquila, em particular R^{12} é benzila. Em mais uma outra modalidade, R^{12} é (C_3 - C_8) alquila, em particular, cicloexila monossustituída na posição 4. Em algumas modalidades, o substituinte da posição 4 na cicloexila é arila ou heteroarila.

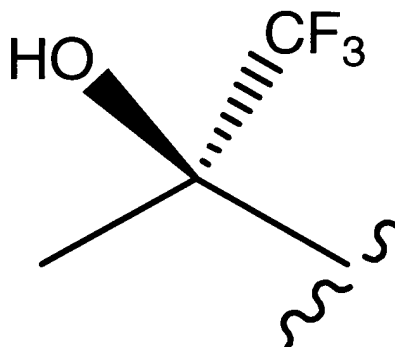
Em ainda uma outra modalidade, R^{11} e R^{12} juntamente com o

nitrogênio a qual eles são ligados formam uma heterocicloalquila do anel de cinco a oito membros.

Em uma outra modalidade, o componente R^7-R^9 é:



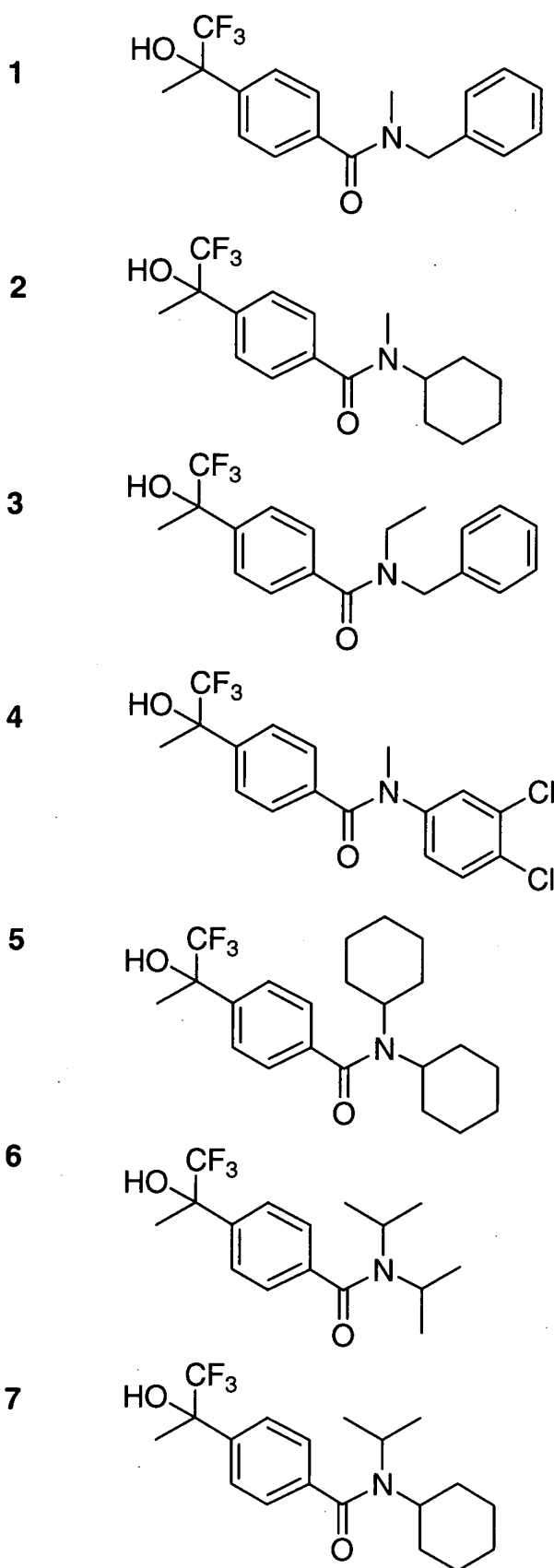
Em uma outra modalidade, o componente R^7-R^9 é:



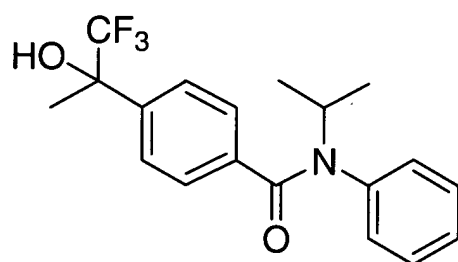
5 Os derivados de benzamida podem ter centros assimétricos e portanto existir em diferentes formas enantioméricas e diastereoméricas. Esta invenção refere-se ao uso de todos os isômeros e estereoisômeros óticos dos derivados de benzamida, e misturas dos mesmos, e às todas composições farmacêuticas e métodos de tratamento que podem empregá-los
10 ou contê-los.

Deve ser observado que os racematos, misturas racêmicas e estereoisômeros, particularmente misturas diastereoméricas ou compostos e enantiômeros diastereomericamente puros ou compostos enantiomericamente puros dos acima, são todos incluídos.

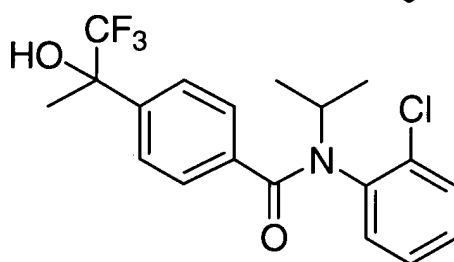
15 Exemplos específicos de compostos da Fórmula (I) são fornecidos abaixo:



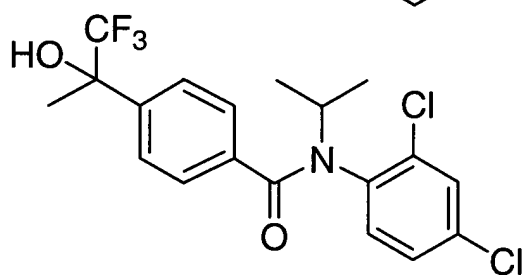
8



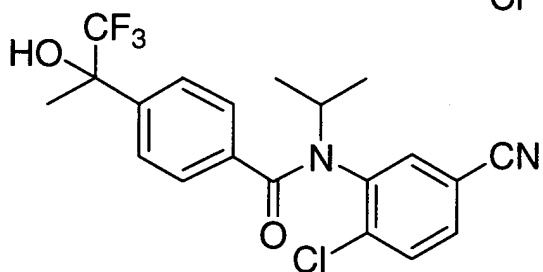
9



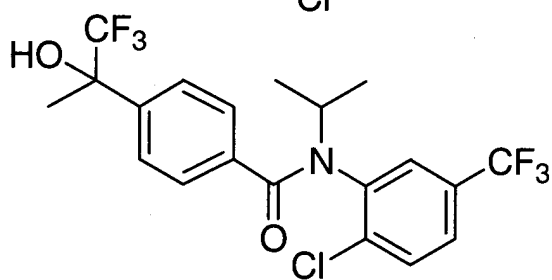
10



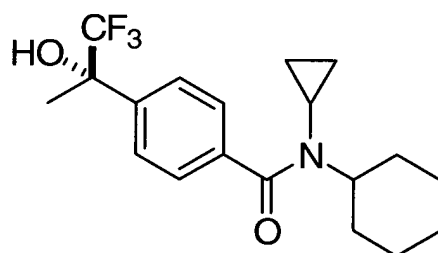
11



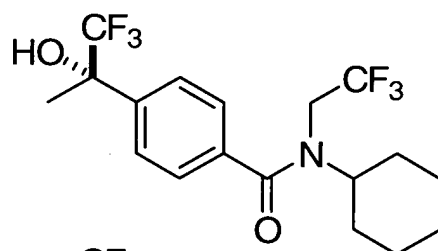
12



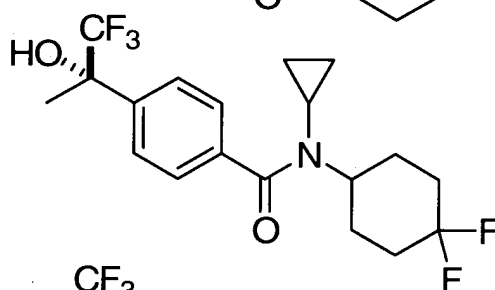
13



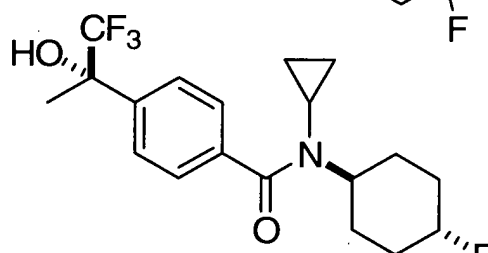
14



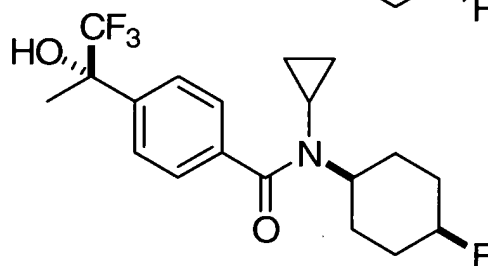
15



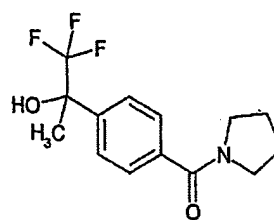
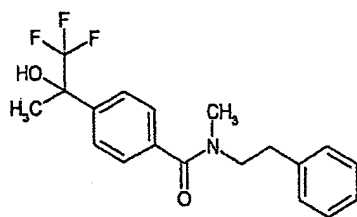
16a

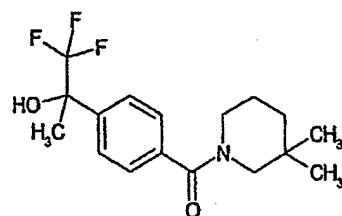
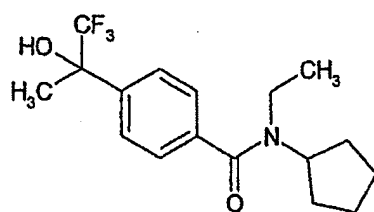
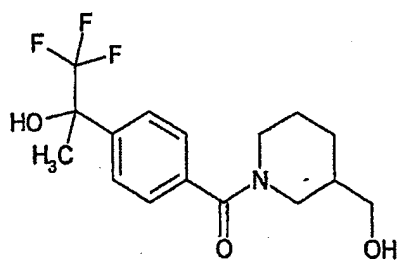
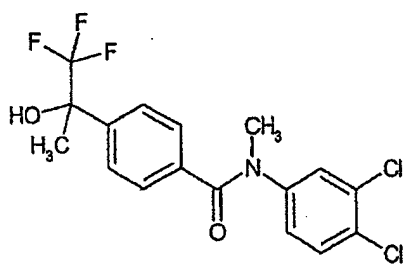
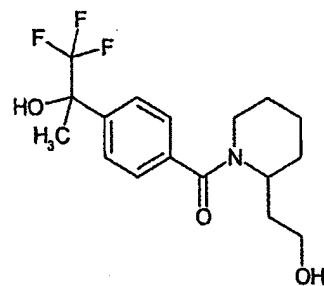
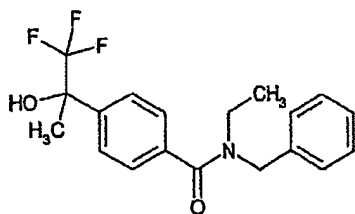
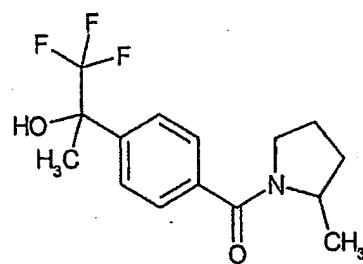
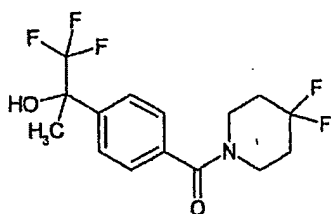
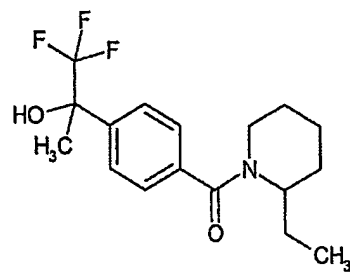
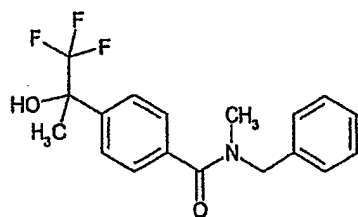


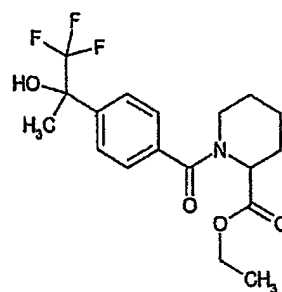
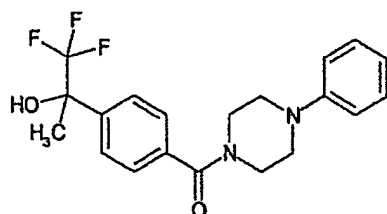
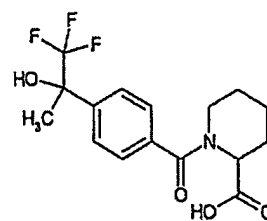
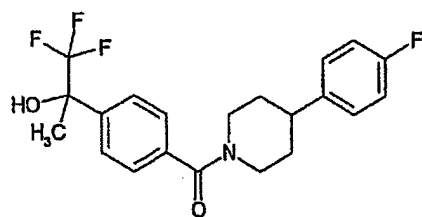
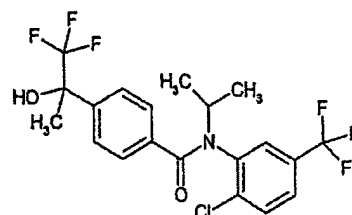
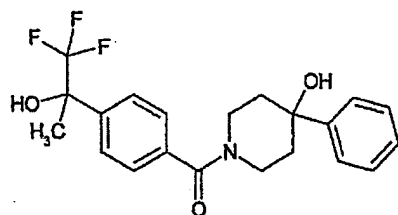
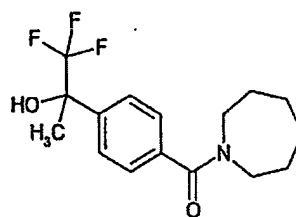
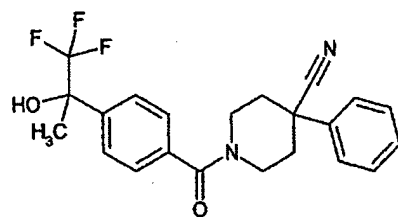
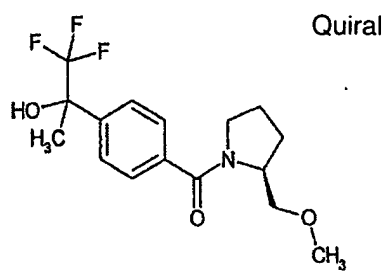
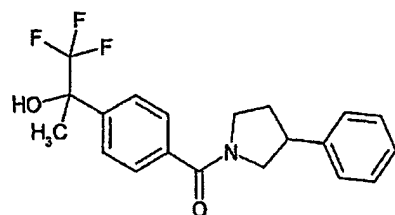
16b

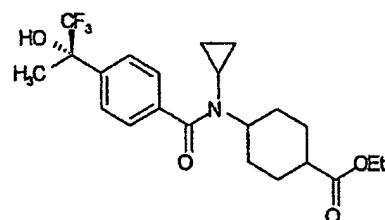
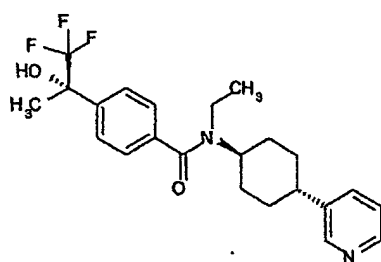
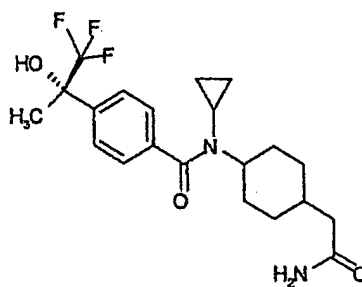
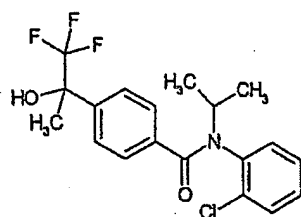
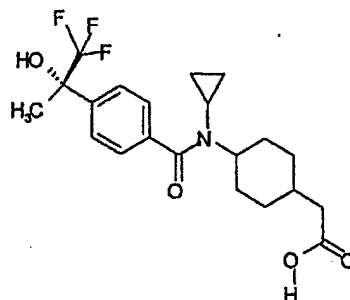
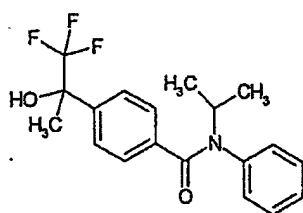
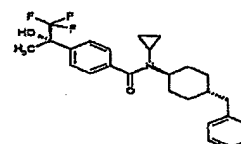
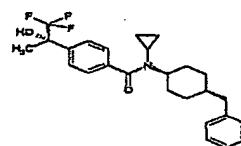
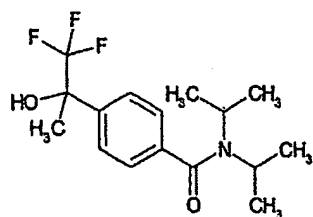
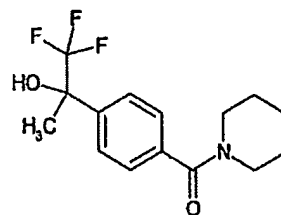
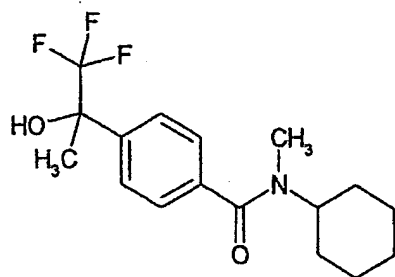


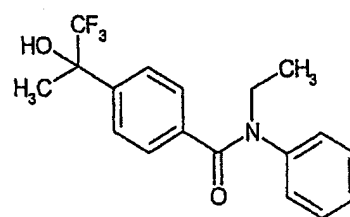
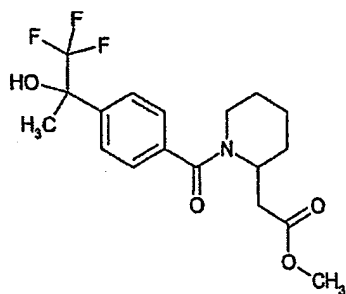
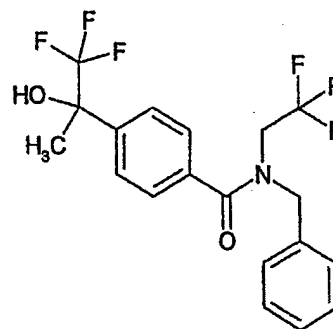
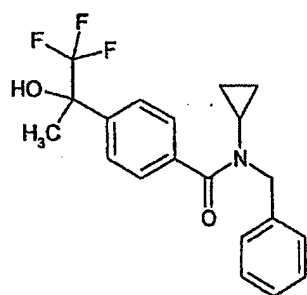
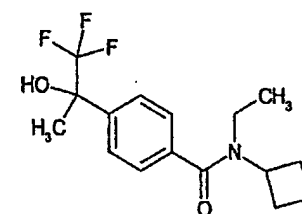
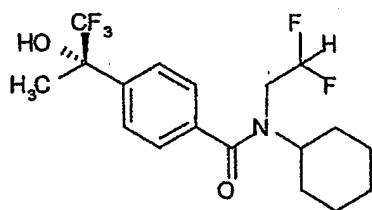
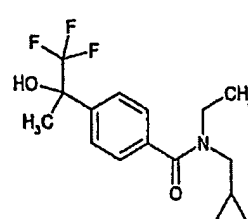
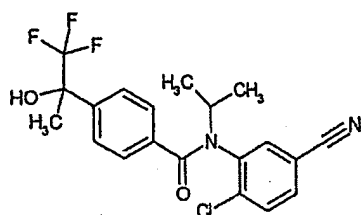
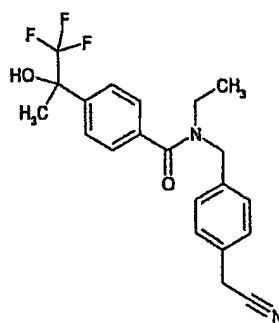
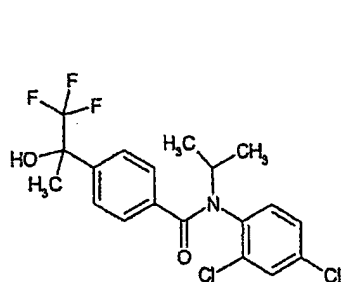
Os exemplos específicos de compostos da Fórmula (II) são fornecidos abaixo:

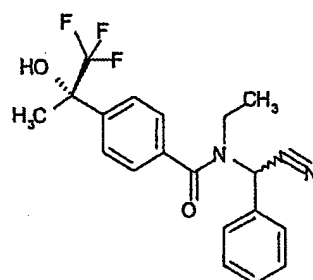
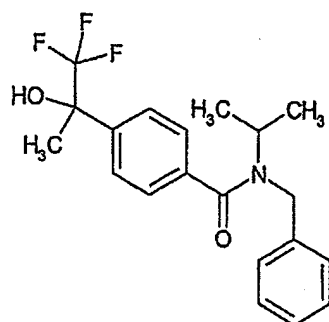
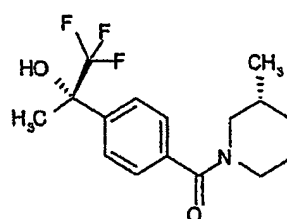
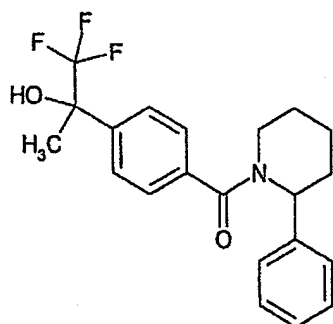
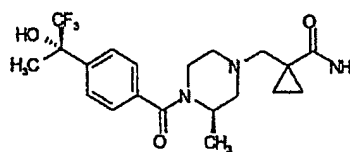
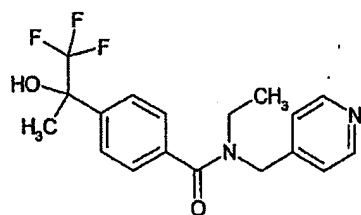
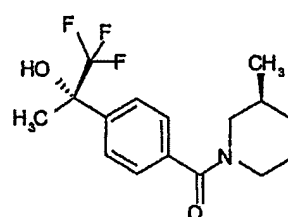
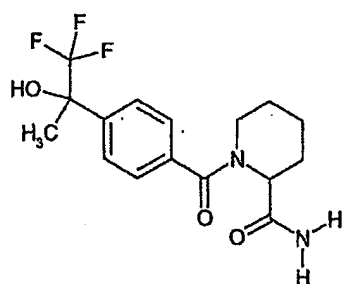
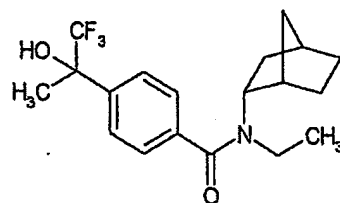
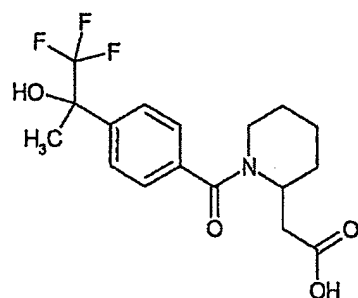


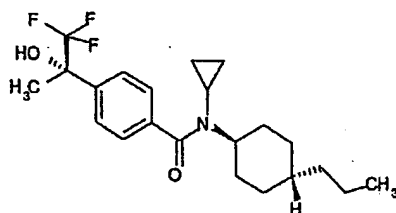
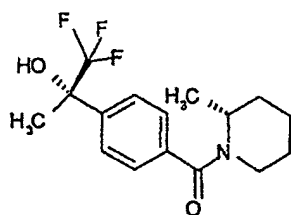
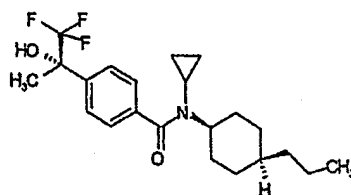
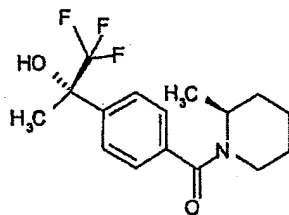
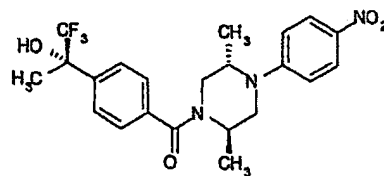
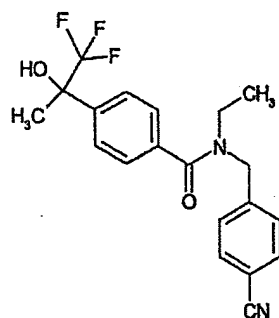
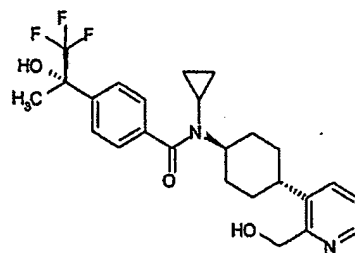
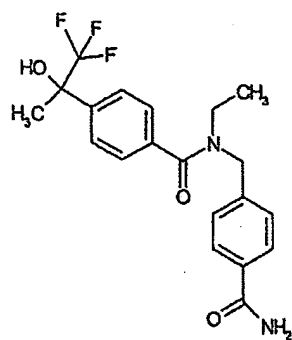
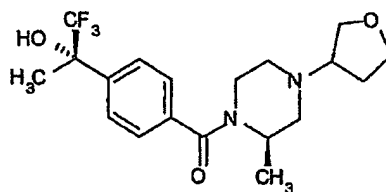
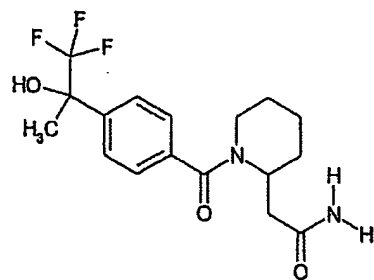


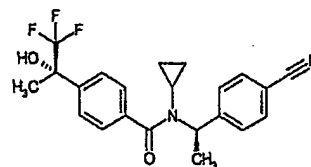
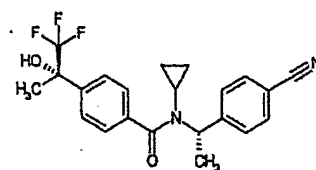
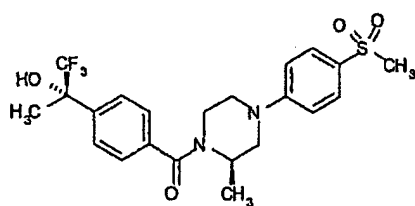
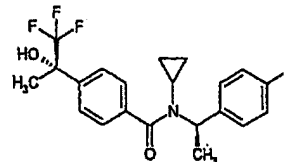
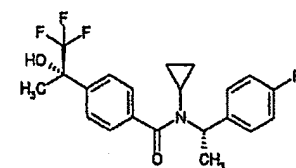
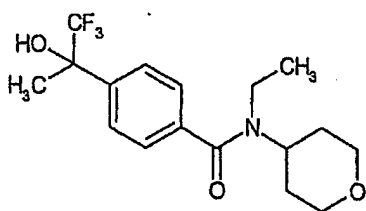
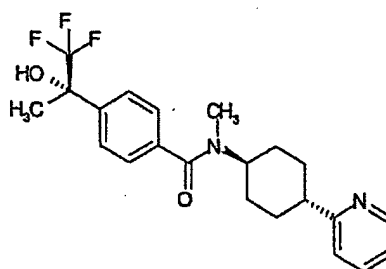
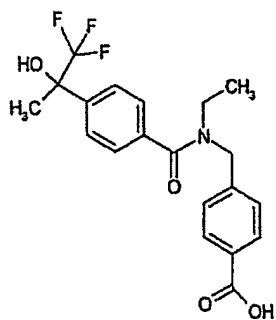
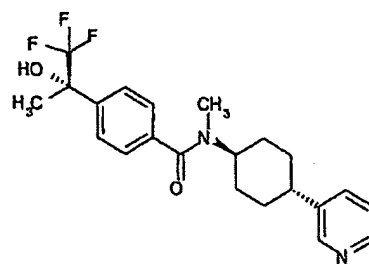
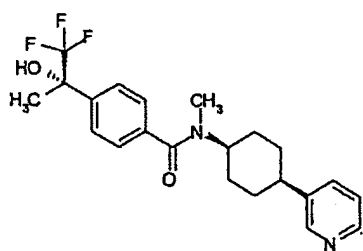


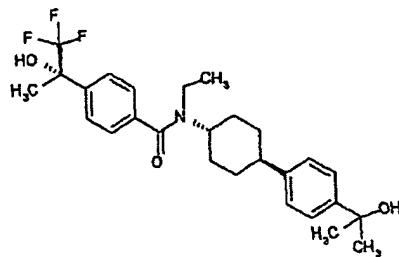
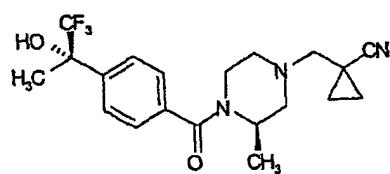
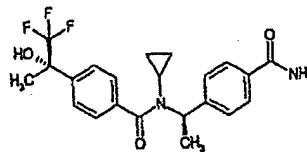
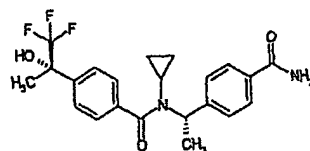
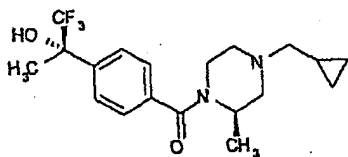
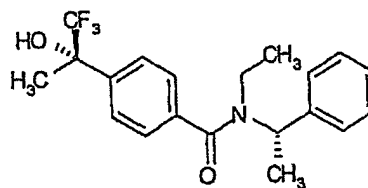
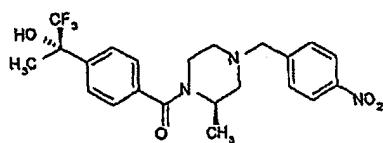
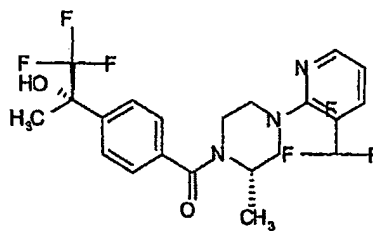
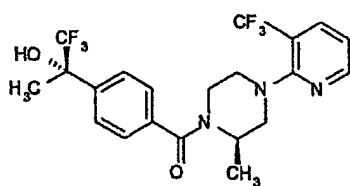
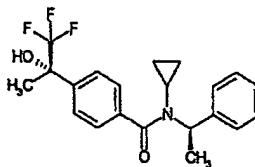
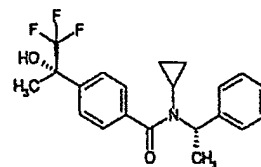
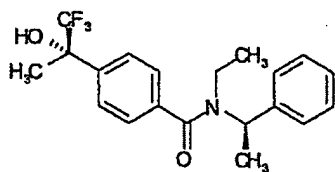


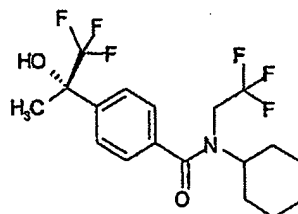
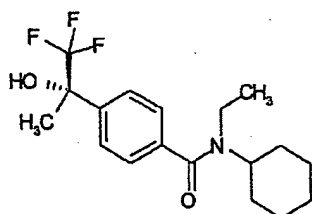
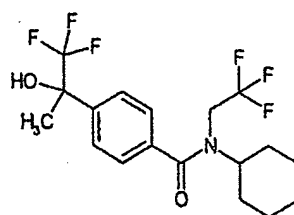
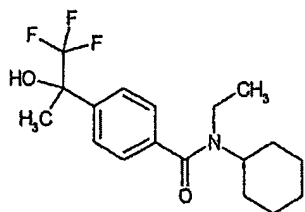
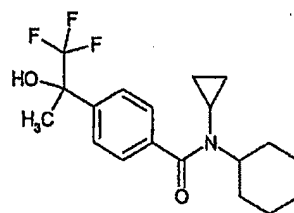
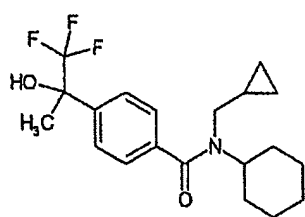
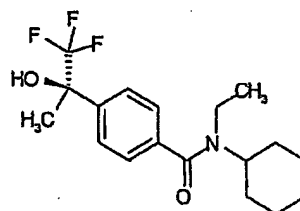
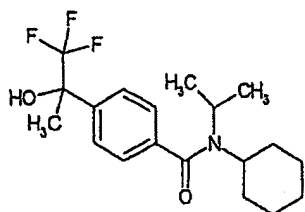
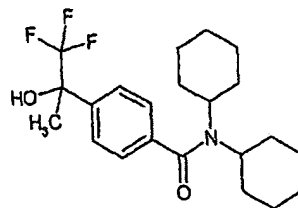
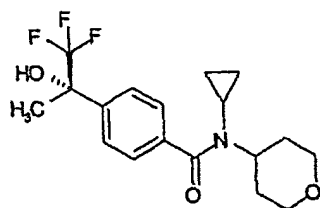


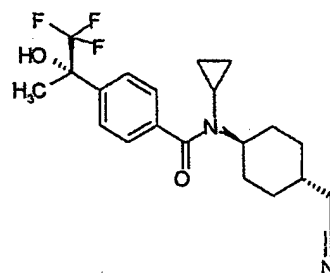
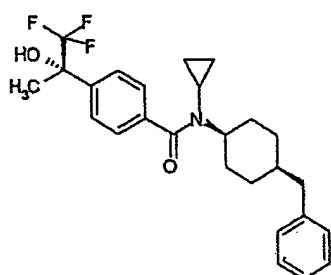
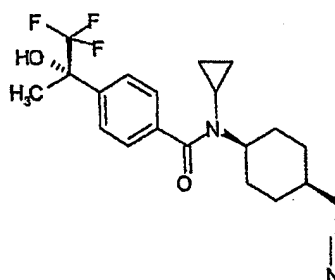
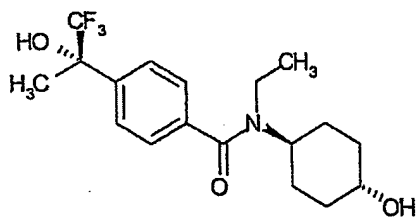
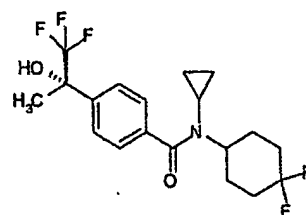
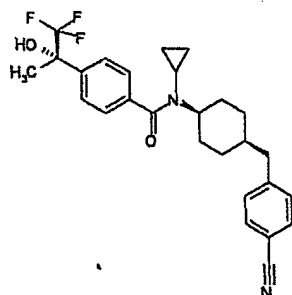
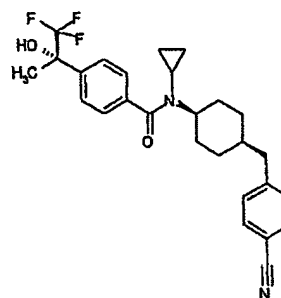
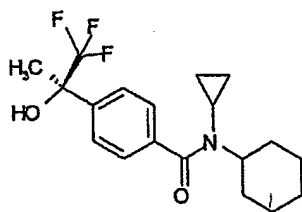
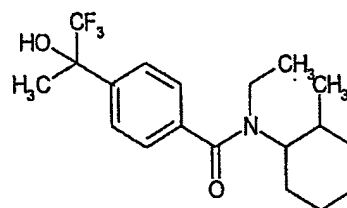
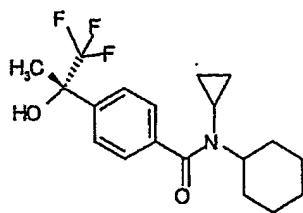


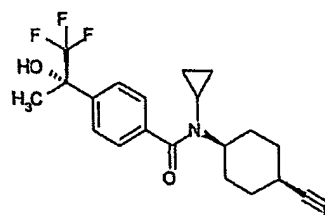
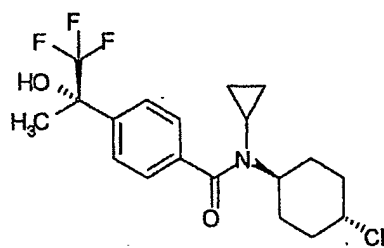
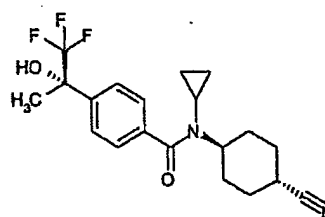
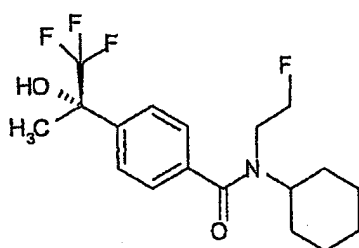
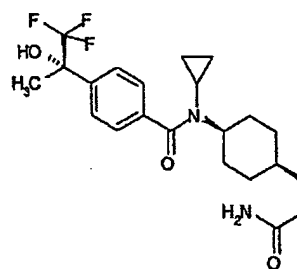
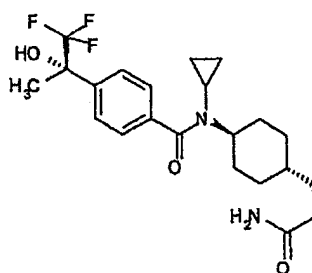
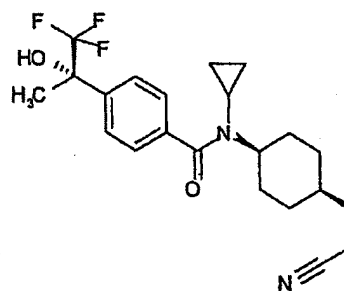
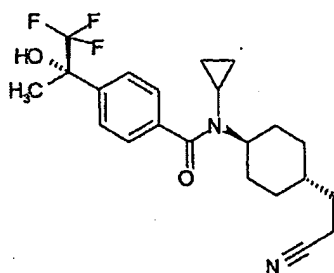
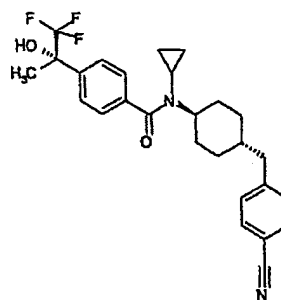
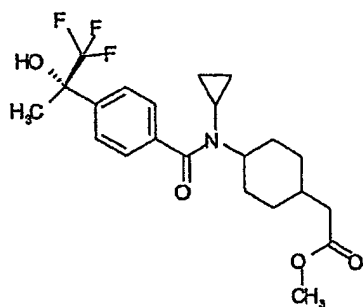


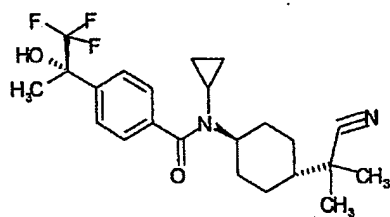
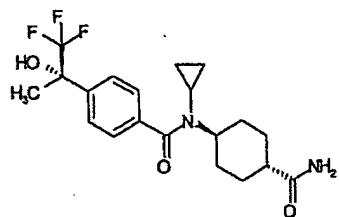
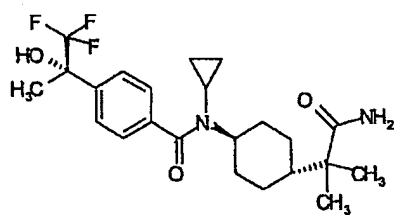
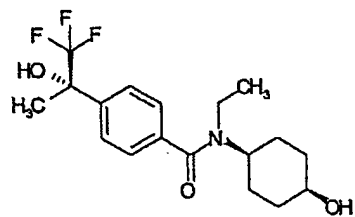
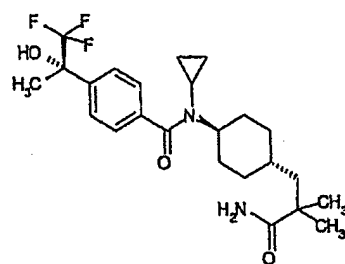
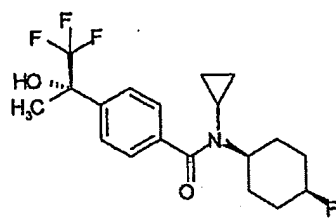
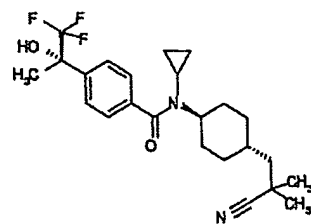
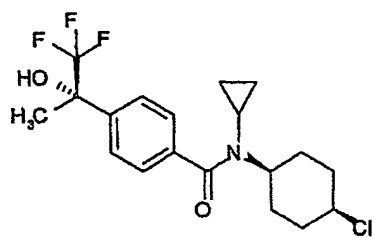
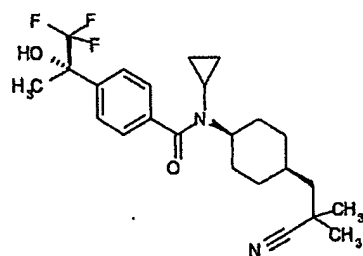
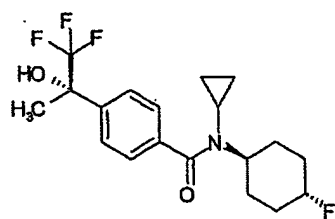


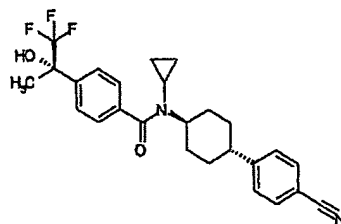
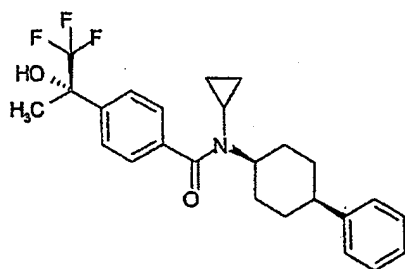
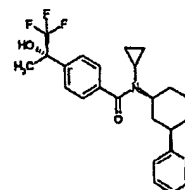
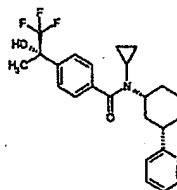
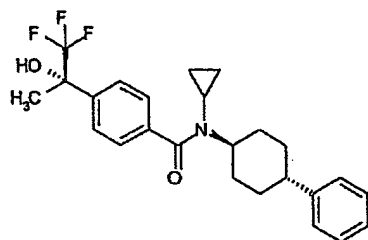
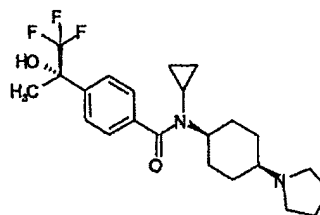
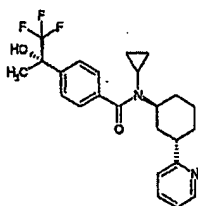
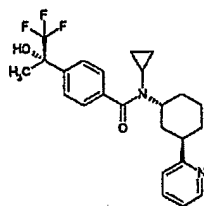
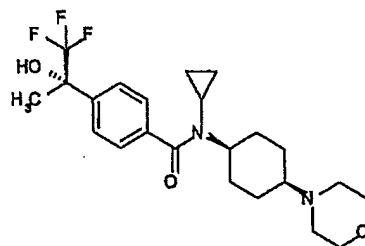
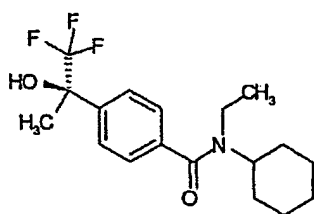
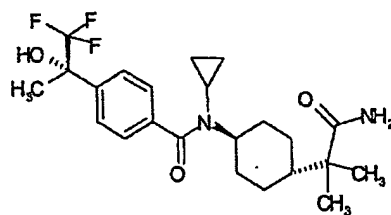
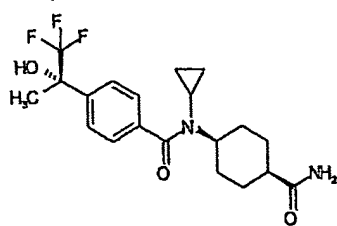


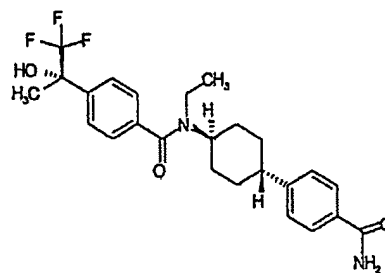
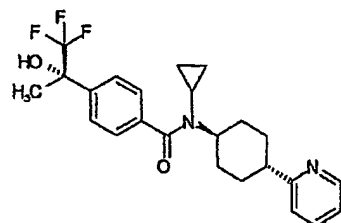
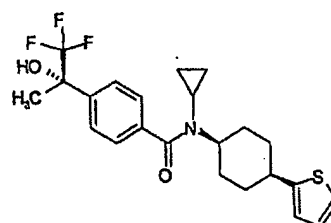
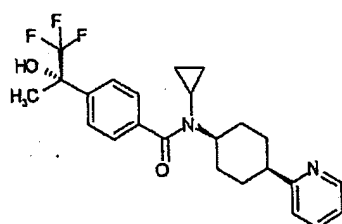
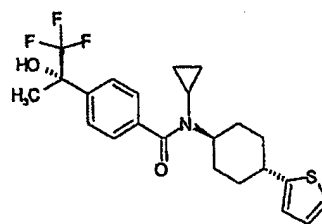
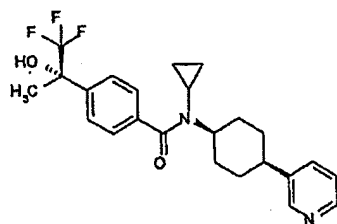
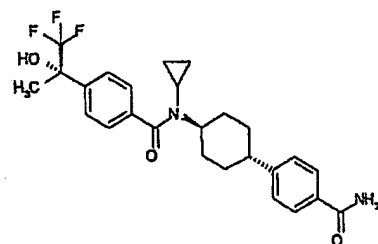
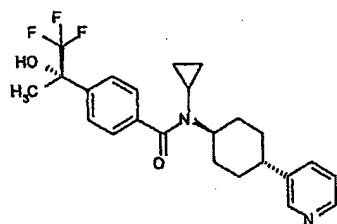
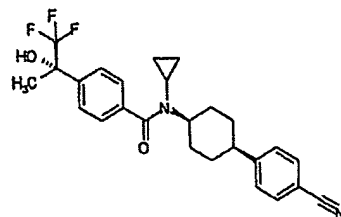
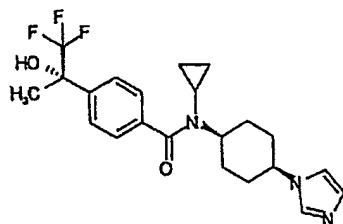


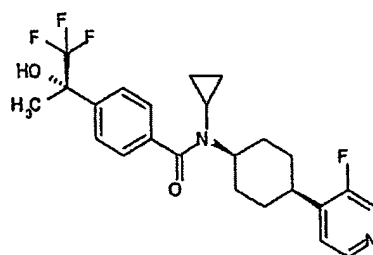
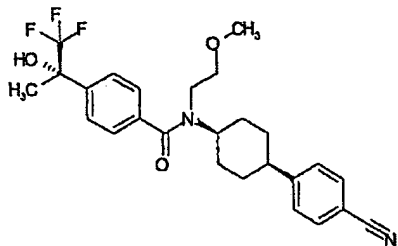
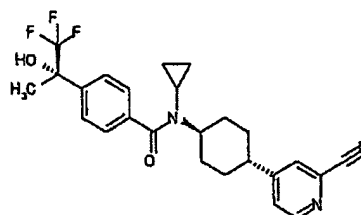
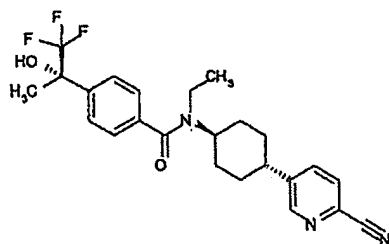
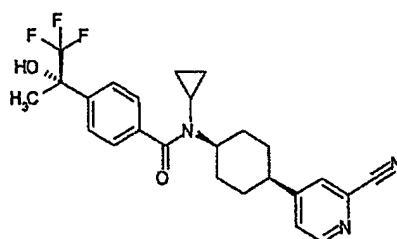
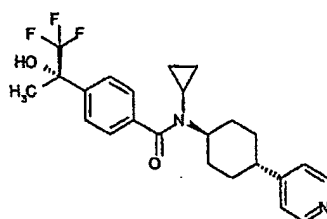
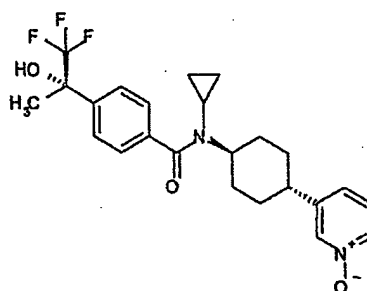
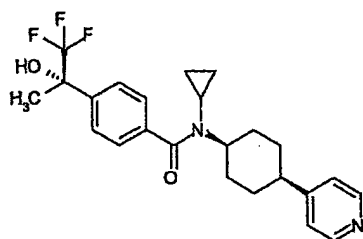
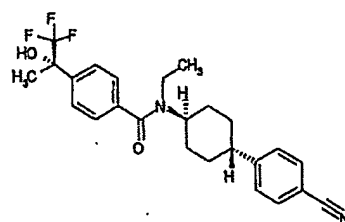
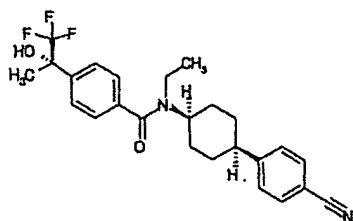


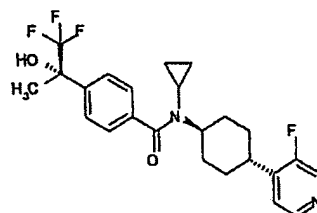
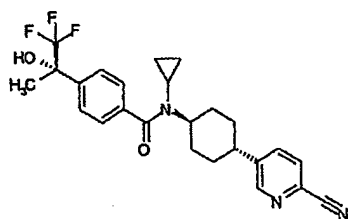
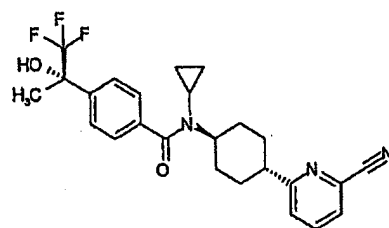
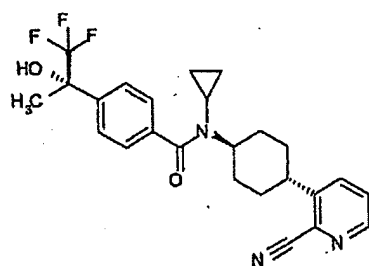
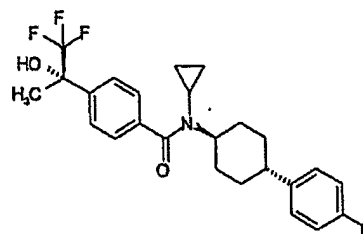
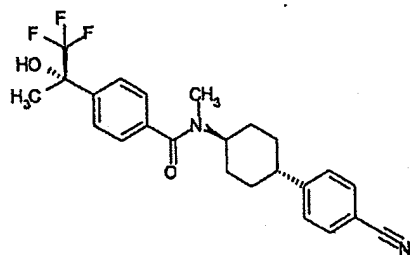
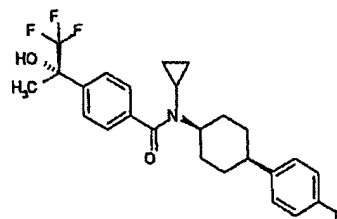
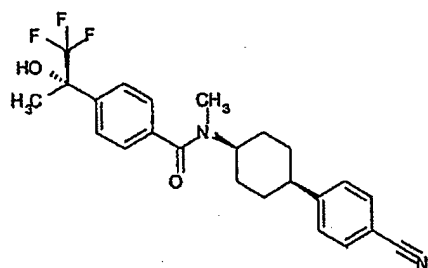
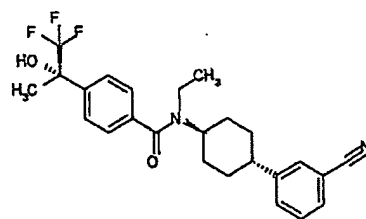
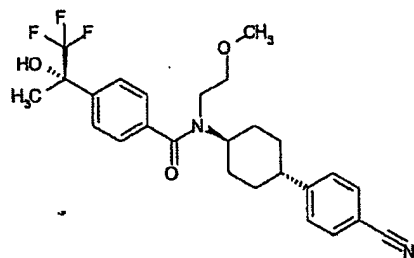


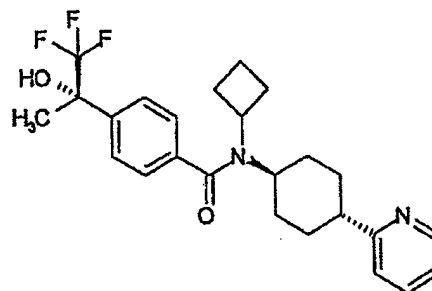
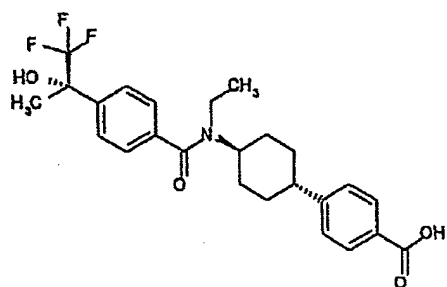
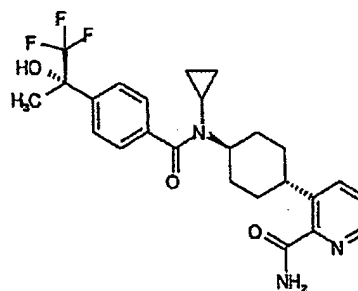
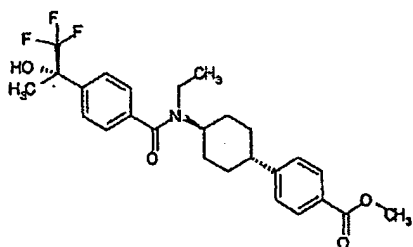
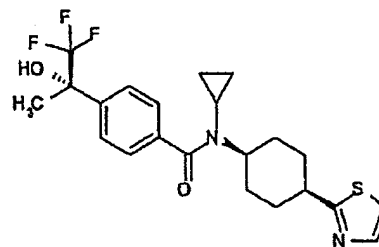
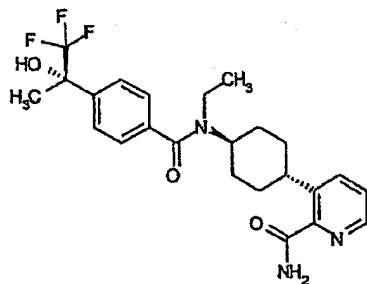
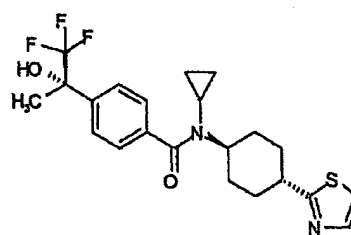
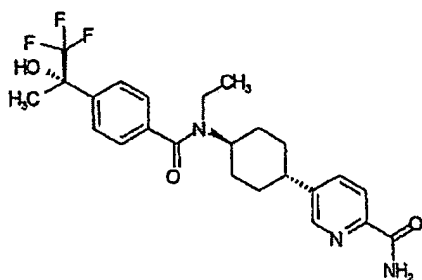
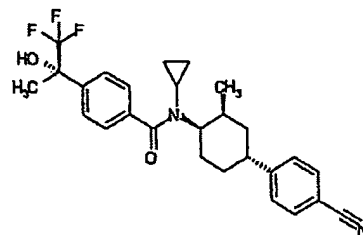
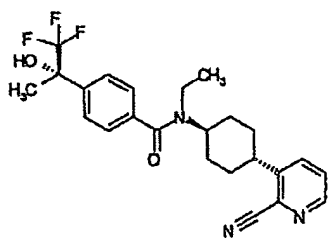


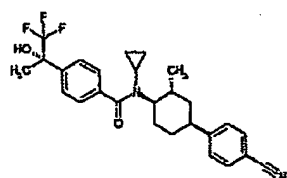
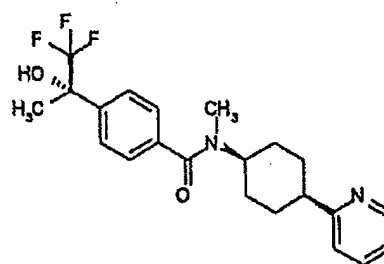
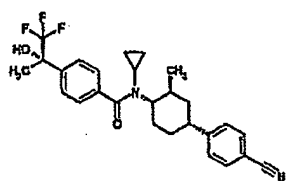
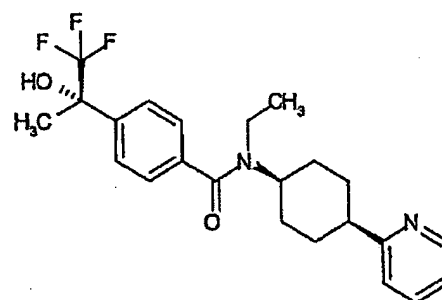
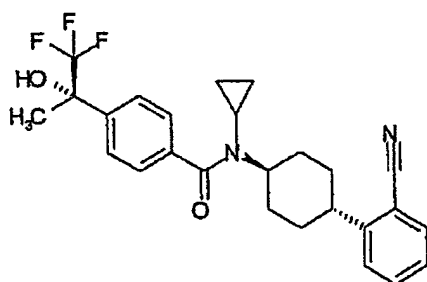
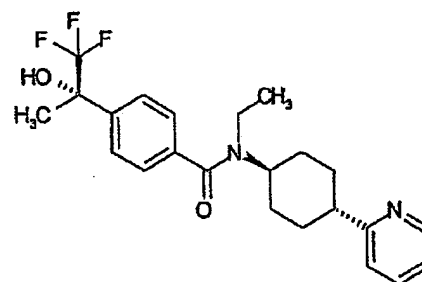
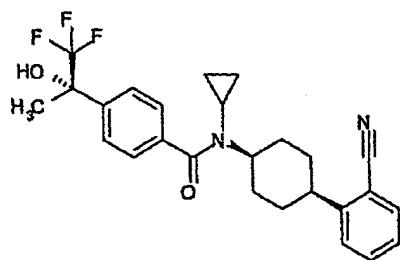
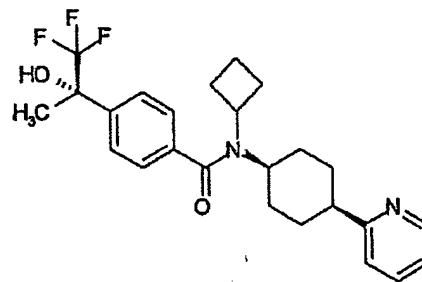
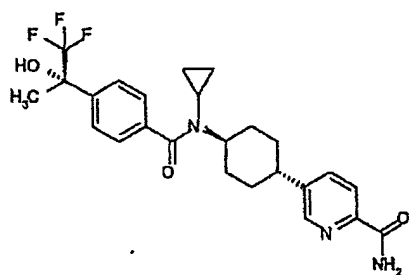


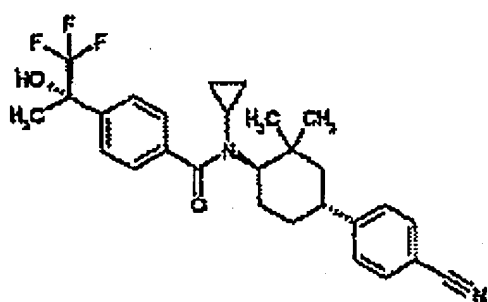
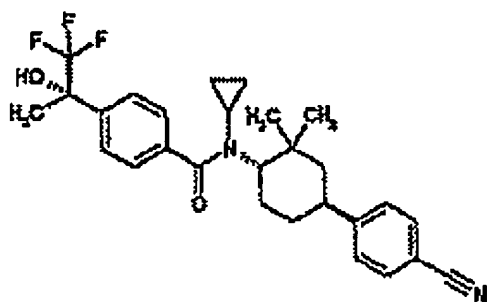












A presente invenção também fornece composições compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) e um veículo, veículo, diluente ou excipiente farmacologicamente aceitável.

- 5 A invenção ainda fornece derivados de benzamidas da Fórmula (I) ou (II) que estão na forma isolada e purificada.

- A invenção fornece métodos para o tratamento de diabetes que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).
- 10

A invenção também fornece métodos para o tratamento de obesidade que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

- 15 A invenção ainda fornece métodos para o tratamento de uma condição ou distúrbio mediado por HSD que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

A invenção ainda fornece métodos para o tratamento de um condição ou distúrbio mediado por 11 β -HSD1 que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

- 5 A invenção ainda fornece métodos para o tratamento de uma condição ou distúrbio mediado por 11 β -HSD2 que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

- 10 A invenção ainda fornece métodos para o tratamento de uma condição ou distúrbio mediado por 17 β -HSD3 que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

- 15 A invenção ainda fornece métodos para o tratamento de uma condição ou distúrbios responsivo à HSD que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

- 20 A invenção ainda fornece métodos para o tratamento de uma condição ou distúrbios responsivo à 11 β -HSD1 que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

A invenção ainda fornece métodos para o tratamento de uma condição ou distúrbios responsivo à 11 β -HSD2 que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

- 25 A invenção ainda fornece métodos para o tratamento de uma condição ou distúrbios responsivo à 17 β -HSD3 que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida da Fórmula (I) ou (II).

- 30 Por exemplo, e em uma outra modalidade, a invenção refere-se à fabricação de um medicamento compreendendo um composto e acordo com qualquer uma das modalidades acima.

Outra modalidade da invenção refere-se a um método de fabri-

cação de um medicamento para o tratamento de diabetes, síndrome X, obesidade, doença do ovário policístico, um distúrbio de alimentação, craniofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, níveis baixos de HDL, níveis elevados de HDL, hiperglicemia, resistência à insulina, hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensão, aterosclerose, restenose vascular, retinopatia, nefropatia, doença neurodegenerativa, neuropatia, enfraquecimento muscular, distúrbios cognitivos, demência, depressão, psoríase, glaucoma, osteoporose, uma infecção viral, um distúrbio inflamatório ou um distúrbio imune, o método compreendendo a combinação de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima com um veículo farmacêutico para formar o medicamento.

Uma outra modalidade da invenção refere-se a um método de fabricação de um medicamento para o tratamento de diabetes ou obesidade, o método compreendendo a combinação de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima com um veículo farmacêutico para formar o medicamento.

Uma outra modalidade da invenção refere-se a um método de fabricação de um medicamento para o tratamento de diabetes melito dependente de insulina, o método compreendendo a combinação de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima com um veículo farmacêutico para formar o medicamento.

Uma outra modalidade da invenção refere-se a um método de fabricação de um medicamento para o tratamento de diabetes melito não dependente de insulina, o método compreendendo a combinação de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima com um veículo farmacêutico para formar o medicamento.

Uma outra modalidade da invenção refere-se a um método de fabricação de um medicamento para o tratamento de resistência a insulina, o método compreendendo a combinação de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima com um veículo farmacêutico para formar o medicamento.

Uma outra modalidade da invenção refere-se a um método de fabricação de um medicamento para a modulação de produção de cortisol, o método compreendendo a combinação de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima com um veículo farmacêutico para
5 formar o medicamento.

Uma outra modalidade da invenção refere-se a um método de fabricação de um medicamento para a modulação da produção de glicose hepática, o método compreendendo a combinação de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima com um veículo farmacêutico para formar o medicamento.
10

Uma outra modalidade da invenção refere-se a um método de fabricação de um medicamento para a modulação da produção de glicose hepática, o método compreendendo a combinação de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima com um veículo farmacêutico para formar o medicamento.
15

Uma outra modalidade da invenção refere-se a um método de fabricação de um medicamento para a modulação da função hipotalâmica, o método compreendendo a combinação de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima com um veículo farmacêutico para formar o medicamento.
20

Uma outra modalidade da invenção refere-se a um método de fabricação de um medicamento for a inibição de uma hidroxisteróide desidrogenase, o método compreendendo a combinação de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima com um veículo farmacêutico para formar o medicamento.
25

Uma outra modalidade da invenção refere-se a um método de fabricação de um medicamento para a inibição de 11 β -HSD1, 11 β -HSD2 ou 17 β -HSD3, o método compreendendo a combinação de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima com um veículo farmacêutico para formar o medicamento.
30

Uma outra modalidade da invenção refere-se a um método de fabricação de um medicamento para a modulação da função de uma hidro-

xiesteróide desidrogenase, o método compreendendo a combinação de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima com um veículo farmacêutico para formar o medicamento.

5 Uma outra modalidade da invenção refere-se a um método de fabricação de um medicamento para a modulação da função de 11 β -HSD1, 11 β -HSD2 ou 17 β -HSD3, o método compreendendo a combinação de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima com um veículo farmacêutico para formar o medicamento.

10 Uma outra modalidade da invenção é o uso de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima em um método de fabricação de um medicamento para o tratamento de diabetes, síndrome X, obesidade, doença do ovário policístico, um distúrbio de alimentação, craniofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, níveis baixos de HDL,
15 níveis elevados de HDL, hiperglicemia, resistência a insulina, hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensão, aterosclerose, restenose vascular, retinopatia, nefropatia, doença neurodegenerativa, neuropatia, enfraquecimento muscular, distúrbios cognitivos, demência, depressão, psoríase, glaucoma, osteoporose, uma infecção viral, um distúrbio inflamatório ou um distúrbio imune.
20

Uma outra modalidade da invenção é o uso de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima em um método de fabricação de um medicamento para o tratamento de diabetes ou obesidade.

25 Uma outra modalidade da invenção é o uso de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima em um método de fabricação de um medicamento para a modulação da função de uma hidroxiesteroide desidrogenase.

30 Uma outra modalidade da invenção é o uso de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima em um método de fabricação de um medicamento para a modulação da função de 11 β -HSD1, 11 β -HSD2 ou 17 β -HSD3.

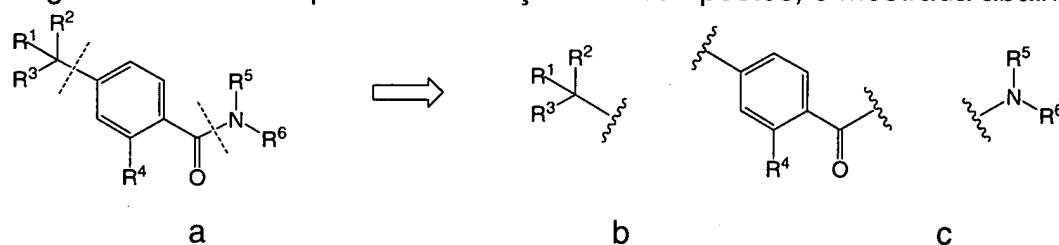
Uma outra modalidade da invenção é o uso de um composto de

acordo com qualquer uma das modalidades acima em um método de fabricação de um medicamento para a inibição de uma hidroxisteróide desidrogenase.

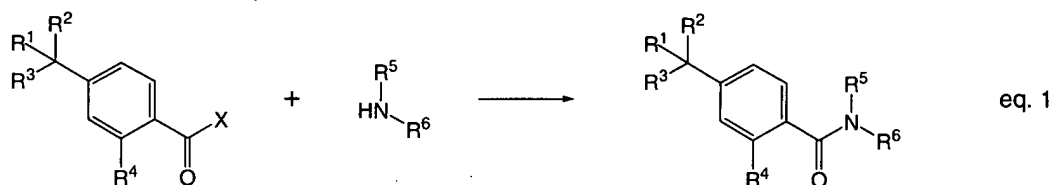
- 5 Uma outra modalidade da invenção é o uso de um composto de acordo com qualquer uma das modalidades acima em um método de fabricação de um medicamento para a inibição de 11 β -HSD1, 11 β -HSD2 ou 17 β -HSD3.

Preparação dos derivados de benzamida das Fórmulas I e II

- 10 Aqueles versados na técnica reconhecerão que existe uma variedade de métodos disponíveis para sintetizar as moléculas representadas nas reivindicações. Em geral, os métodos úteis para a sintetização dos compostos representados nas reivindicações consistem em três partes, que podem ser executadas em qualquer ordem: formação de uma ligação de amida, instalação de um grupo de $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^3$, e instalação ou modificação de
- 15 grupos funcionais anexados ao grupo de $-\text{NR}^5\text{R}^6$ e ao anel de arila substituído por R^4 . A desconexão retrosintética dos compostos da invenção em fragmentos a-c úteis para a construção dos compostos, é mostrada abaixo:



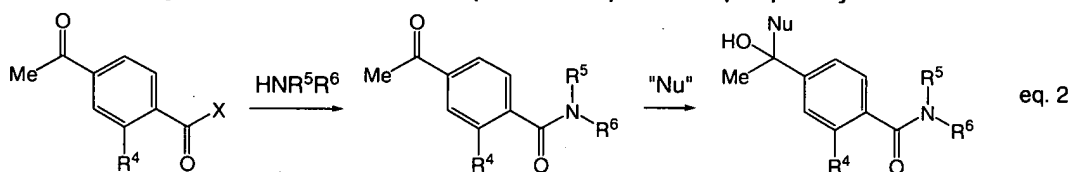
- 20 Vários métodos para a preparação dos compostos reivindicados são ilustrados abaixo (eq. 1-3). Uma equação demonstra um método de formar a ligação de amida. No caso da eq. 1, X pode ser selecionado de um grupo apropriado tal como OH, Cl e F, ou de qualquer grupo capaz de ativar um grupo de carbonila para deslocamento por uma amina (por exemplo,
- 25 OSu, imidazol, etc.).



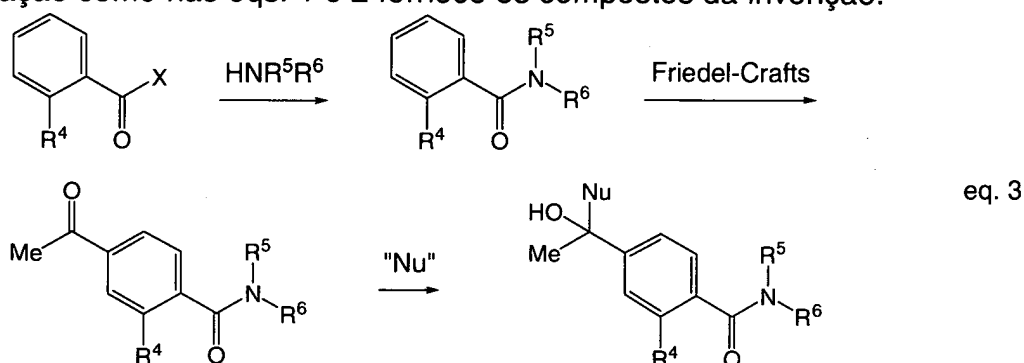
O acoplamento referido na eq. 1 pode ser assistido pelo uso de

bases orgânicas ou inorgânicas, agentes de ativação tais como HBTU, e também por catalisadores, em particular por aqueles catalisadores conhecidos na técnica que auxiliam na formação de ligações de amida, tais como DMAP, HOBT, etc. Os pares de acoplamento adequados incluem um ácido carboxílico e uma amina, um cloreto de acila e uma amina, um fluoreto de acila e uma amina, COOSu e uma amina e assim por diante. Aqueles versados na técnica reconhecerão que existem outras possíveis combinações que também resultarão no produto desejado.

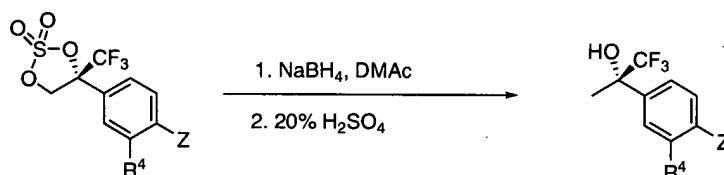
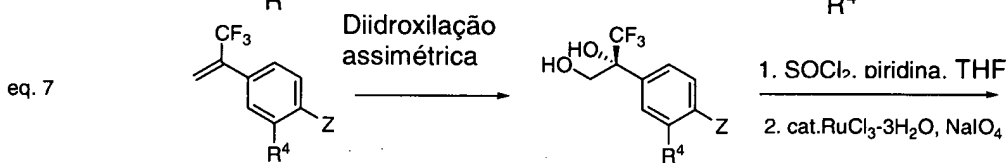
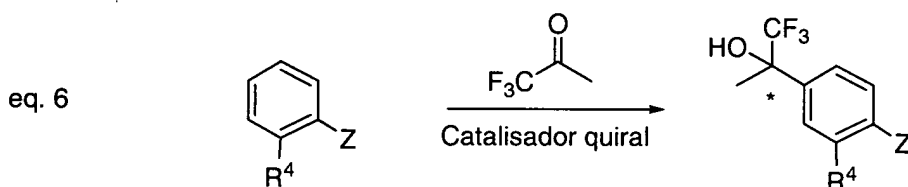
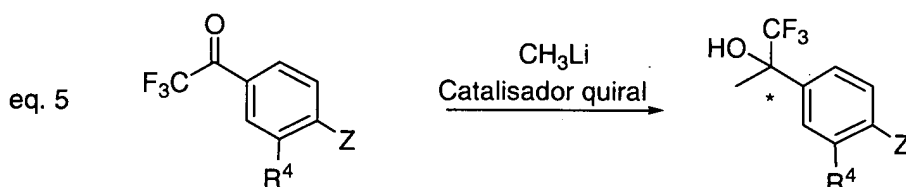
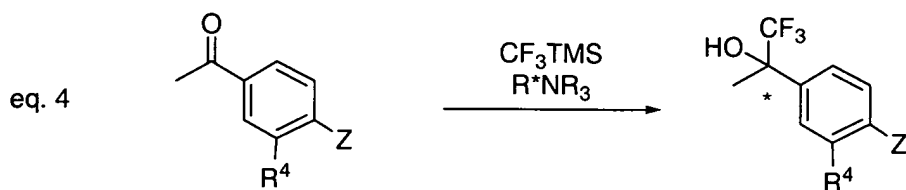
A instalação do grupo de $-CR^1R^2R^3$ pode ocorrer antes ou após a reação de acoplamento central, e o grupo pode ser ainda modificado em várias vezes durante a preparação das moléculas reivindicadas. A equação 2 demonstra um método, em que o grupo de $-CR^1R^2R^3$ pode ser instalado na forma de uma cetona antes da reação de acoplamento central, seguido por outra modificação para obter os compostos da invenção. Seguente ao acoplamento central, adição de nucleófilo ("Nu") tal como CF_3^- ou CH_3^- através da adição de, por exemplo, CF_3TMS , $MeLi$, $MeMgBr$ ou reagente similar completa a instalação do grupo de $-CR^1R^2R^3$. Isto pode ser seguido por outra modificação dos substituintes para completar a preparação.



Alternativamente, o grupo de $-CR^1R^2R^3$ pode ser instalado seguinte ao acoplamento central através da acilação Friedel-Crafts, como mostrado na eq. 3. Aqueles versados na técnica entenderão que isto pode ou não pode ser vantajoso dependendo do modelo de substituinte. Outra modificação como nas eqs. 1 e 2 fornece os compostos da invenção.



A introdução de um componente de trifluorometil carbinol pode ser obtida através de uma variedade de métodos, alguns dos quais são exemplificados nas eqs. 4-6. Pode-se introduzir o grupo de CF_3 mediante a adição a uma cetona utilizando CF_3TMS e TBAF, ou a base de amônio quaternário de TBAF pode ser substituída com uma base quaternária de quiral, tal como na eq. 4, para preferencialmente produzir um enantiômero em excesso (para um exemplo ver Caron et al. (2003) *Synthesis* 1693-1698). Um outro método útil é a adição de quiral de um nucleófilo tal como MeLi ou MeMgBr mediada através de um aditivo de amina ou aminoálcool (eq. 5) a uma trifluorometilcetona (para um exemplo ver Thompson et al. (1995) *Tetrahedron Lett.* 49:8937-8940). Mais um outro método útil é a alquilação Friedel-Crafts (eq. 6), que pode ser realizada em uma maneira para fornecer os produtos opticamente ativos através do uso de catalisadores de quiral tais como catalisadores de titânio derivados de binaftol (Ishii et al. (2000) *J. Org. Chem.* 65:1597-1599), e catalisadores de cobre quiral (Zhuang et al. (2001) *J. Org. Chem.* 66:1009-1013). A diidroxilação assimétrica de trifluorometil estireno pode ser um método altamente seletivo para sintetizar este tipo de carbinol quiral. A diidroxilação menos ácida é bem estabelecida e geralmente muito enantiosseletiva. Como mostrado o diol é transferido para o sulfato cíclico correspondente. O sulfato pode depois ser reduzido, a subsequente hidrólise fornece o carbinol desejado (eq. 7). Uma pessoa versada na técnica compreenderá que uma variedade de métodos é disponível para esta transformação. Para a preparação mais eficiente de qualquer composto particular nas reivindicações, uma pessoa versada na técnica reconhecerá que a regulação de tempo da introdução do grupo $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ pode variar, e pode ser a primeira, a última ou a intermediária transformação na preparação de um dado composto.



Uma variedade dos métodos descritos acima foi usada para preparar os compostos da invenção, alguns dos quais são exemplificados nos exemplos.

Composições Farmacêuticas

- 5 As composições farmacêuticas e formas de dosagem unitárias isoladas compreendendo um derivado de benzamida, ou um estereoisômero, pró-fármaco, sal, solvato, hidrato ou clatrato farmaceuticamente aceitável do mesmo, são também incluídos pela invenção. As formas de dosagem individuais da invenção podem ser adequadas para a administração oral,
- 10 mucosal (incluindo sublingual, bucal, retal, nasal ou vaginal), parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, injeção bolo, intra-arterial ou intravenosa), transdérmica ou tópica.

As formas de dosagem unitárias isoladas da invenção são ade-

quadas para a administração oral, mucosal (por exemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal ou retal), parenteral (por exemplo, subcutânea, intravenosa, injeção bolo, intramuscular ou intra-arterial) ou transdérmica a um paciente. Exemplos de formas de dosagem incluem, mas não são limitadas a eles:

5 comprimidos; caplets; cápsulas, tais como cápsulas de gelatina elástica macia; cachets; trociscos; losangos; dispersões, supositórios; ungüentos; cataplasmas; pastas; pós; curativos; cremes; emplastros; soluções; remendos; aerossóis (por exemplo, pulverizadores ou inaladores nasais); géis; formas de dosagem líquidas adequadas para a administração oral ou mucosal a um

10 paciente, incluindo suspensões (por exemplo, suspensões líquidas aquosas ou não-aquosas, emulsões de óleo em água, ou uma emulsão líquida de água em óleo), soluções e elixires; formas de dosagem líquidas adequadas para a administração parenteral a um paciente; e sólidos estéreis (por exemplo, sólidos cristalinos ou amorfos) que podem se reconstituídos para

15 fornecer formas líquidas de dosagem adequadas para a administração parenteral a um paciente.

A composição, forma e tipo de formas de dosagem da invenção tipicamente variarão dependendo do seu uso. Por exemplo, uma forma de dosagem usada no tratamento agudo de inflamação ou uma doença relacio-

20 nada pode conter grandes quantidades de um ou mais ingredientes ativos do que compreende uma forma de dosagem usada no tratamento crônico da mesma doença. Similarmente, uma forma de dosagem parenteral pode conter quantidades menores de um ou mais ingredientes ativos do que compreende uma forma de dosagem oral usada para tratar a mesma doença o dis-

25 túrbio. Estas e outras vias em que as formas de dosagem específicas incluídas por esta invenção variarão uma da outra serão facilmente evidentes para aqueles versados na técnica. Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

As composições farmacêuticas típicas e formas de dosagem

30 compreendem um ou mais veículos, excipientes ou diluentes. Os excipientes adequados são bem conhecidos por aqueles versados na técnica de farmácia, e exemplos não limitativos de excipientes adequados são aqui forneci-

dos. Se um excipiente particular for adequado para a incorporação em uma composição farmacêutica ou forma de dosagem, depende de uma variedade de fatores bem conhecidos na técnica incluindo, mas não limitado a ele, o meio em que a forma de dosagem será administrada a um paciente. Por exemplo, as formas de dosagem orais tais como comprimidos podem conter excipientes não adequados para uso em formas de dosagem parenterais. A conveniência de um excipiente particular pode também depender dos ingredientes ativos específicos na forma de dosagem.

Esta invenção ainda abrange as composições farmacêuticas e formas de dosagem anídricas (por exemplo, < 1 % água) compreendendo os ingredientes ativos, visto que a água pode facilitar a degradação de alguns compostos. Por exemplo, a adição de água (por exemplo, 5 %) é amplamente aceito nas técnicas farmacêuticas como um meio de simular a armazenagem a longo prazo de modo a determinar as características tais como prazo de validade ou a estabilidade das formulações durante um tempo. Ver, por exemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. Na verdade, a água e o calor aceleram a decomposição de alguns compostos. Desta maneira, o efeito da água em uma formulação pode ser da maior importância visto que a umidade é comumente encontrada durante a fabricação, manipulação, embalagem, armazenagem, expedição e uso das formulações.

As composições farmacêuticas e formas de dosagem anídricas da invenção podem ser preparadas usando anidro ou ingredientes contendo baixo teor de umidade e condições de baixo teor de umidade. As composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem lactose e pelo menos um ingrediente ativo que compreende uma amina primária ou secundária podem ser anídricas se o contato substancial com a umidade durante a fabricação, embalagem e/ou armazenagem for esperado.

Uma composição farmacêutica anídrica deve ser preparada e armazenada tal que sua natureza anídrica for mantida. Conseqüentemente, as composições anídricas podem ser acondicionadas usando materiais conhecidos para impedir a exposição na água tais que elas possam ser incluí-

das em kits de formulários adequados. Exemplos de acondicionamento adequado incluem, mas não são limitadas a eles, folhas, plásticos, recipientes de dose unitária (por exemplo, frascos), pacotes de ampola e pacotes de faixa.

- 5 A invenção ainda abrange as composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem um ou mais compostos que reduzem a taxa pela qual um ingrediente ativo se decompõe. Tais compostos, que são referidos aqui como "estabilizantes", incluem, mas não são limitadas a eles, antioxidantes tais como ácido ascórbico, tamponantes de pH, ou tamponantes de sal.

- 10 Os derivados de benzamida podem ser administrados a um mamífero (ser humano, camundongo, rato, coelho, cachorro, gato, bovino, porco, macaco, etc.) como um modulador de 11 β -HSD1, um fármaco profilático ou terapêutico de diabetes, um fármaco profilático ou terapêutico de complicação diabética (retinopatia, nefropatia, neuropatia, infarto cardíaco e infarto cerebral com base em arteriosclerose etc.), um medicamento profilático ou terapêutico de hiperlipemia, um medicamento profilático ou terapêutico de obesidade, doença neurodegenerativa e similares, ou um medicamento profilático ou terapêutico de doenças mediadas por 11 β -HSD1.

- 20 Os derivados de benzamida podem ser administrados a um mamífero concorrentemente com um agente terapêutico adicional para o tratamento de uma doença, tal como diabetes ou obesidade, com o auxílio da profilaxia ou tratamento de uma doença. Como tal, os derivados de benzamida da presente invenção podem ser administrados em combinação com outros agentes terapêuticos para o tratamento ou prevenção de numerosas doenças, incluindo, mas não limitado a elas, diabetes e obesidade.

- 25 Dependendo da doença a ser tratada e da condição do paciente, os compostos da invenção podem ser administrados por vias de administração orais, parenterais (por exemplo, intramuscular, intraperitoneais, intravenosas, ICV, injeção ou infusão intracisternal, injeção subcutânea ou implante), inalação, nasal, vaginal, retal, sublingual ou tópica (por exemplo, transdérmica, local) e podem se formulados, isoladamente ou conjuntamente, em

formulações unitárias de dosagem adequadas contendo veículos, adjuvantes e veículos convencionais não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis apropriados para cada via de administração. A invenção também contempla a administração dos compostos da invenção em uma formulação de depósito,
5 em que o ingrediente ativo é liberado sobre um período de tempo definido.

No caso de uma administração combinada, os derivados de benzamida podem ser administrados simultaneamente com um outro agente terapêutico que é útil para o tratamento ou prevenção de diabetes, obesidade ou outra doença ou podem ser administrados em um momento antes ou
10 subsequente a um outro agente terapêutico. No caso de administração combinada, uma composição farmacêutica contendo o derivado de benzamida e um agente terapêutico adicional podem ser administrados. Alternativamente, uma composição farmacêutica contendo o derivado de benzamida e uma composição farmacêutica contendo um agente terapêutico adicional podem
15 ser administrados separadamente. As vias de administração das respectivas composições farmacêuticas podem ser as mesmas ou diferentes.

No caso de uma administração combinada, os derivados de benzamida podem ser administrados em uma dose de 50 mg a 800 mg per administração, que é dada uma vez a várias vezes ao dia (por exemplo, uma
20 vez por semana). Além disso, o composto pode ser administrado em uma dose menor. O agente farmacêutico combinado pode ser administrado em uma dose geralmente empregada para a profilaxia ou tratamento de diabetes ou obesidade ou em uma dose menor do que esta;

Do mesmo modo que as quantidades e tipos de excipientes, as
25 quantidades e tipos específicos de ingredientes ativos em uma forma de dosagem podem diferir dependendo de fatores tais como, mas não limitada a ela, a via pela qual deve ser administrado aos pacientes. No entanto, as formas de dosagem típicas da invenção compreendem um derivado de benzamida, ou um sal, solvato, clatrato, hidrato, polimorfo ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo. No tratamento ou prevenção de diabetes,
30 obesidade, glaucoma, osteoporose, distúrbios cognitivos, distúrbios imunes, depressão ou outras condições ou distúrbios associados com a modulação

de uma hidroxisteróide desidrogenase, um nível de dosagem apropriado geralmente será de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg per kg de peso corporal do paciente per dia que pode ser administrado em doses únicas ou múltiplas. Um nível de dosagem exemplar será de cerca de 0,01 a cerca de 25

5 mg/kg per dia ou cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg per dia. Em outras modalidades, um nível de dosagem adequado pode ser de cerca de 0,01 a cerca de 25 mg/kg per dia, cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg per dia, ou cerca de 0,1 a cerca de 5 mg/kg per dia. Dentro desta faixa a dosagem pode ser de cerca de 0,005 a cerca de 0,05, cerca de 0,05 a cerca de 0,5 ou cerca de

10 0,5 a cerca de 5,0 mg/kg per dia ficando dentro da faixa de cerca de 0,1 mg a cerca de 2000 mg per dia, dada como um a dose única de uma vez ao dia na manhã, mas tipicamente como doses divididas em todo o dia tomadas com alimento. Em uma modalidade, a dose diária é administrada duas vezes ao dia em doses igualmente divididas. Uma faixa de dose diária pode ser de

15 cerca de 5 mg a cerca de 500 mg per dia, ou entre cerca de 10 mg e cerca de 300 mg per dia. No controle do paciente, a terapia pode ser iniciada em uma dose mais baixa, talvez de cerca de 1 mg a cerca de 25 mg, e aumentada se necessário até de cerca de 200 mg a cerca de 2000 mg per dia como uma dose única ou doses divididas, dependendo da resposta global do

20 paciente.

Para terapia de múltiplos fármacos, a relação de peso do composto da invenção para o segundo ingrediente ativo pode ser variada e dependerá da dose eficaz de cada ingrediente. Geralmente, uma dose eficaz de cada um será usada. Assim, por exemplo, quando um composto da invenção

25 for combinado com um NSAID, a relação de peso do composto da invenção para o NSAID geralmente variará de cerca de 1000:1 a cerca de 1:1000, tal como cerca de 200:1 a cerca de 1:200. As combinações de um composto da invenção e outros ingredientes ativos geralmente também estará dentro da faixa anteriormente mencionada, mas em cada caso, uma dose

30 eficaz de cada ingrediente ativo será usada.

Será entendido, no entanto, que o nível de dose específico e a frequência de dosagem para qualquer paciente particular podem ser varia-

dos e dependerão de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, a estabilidade metabólica e duração da ação do mesmo composto, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, modo e tempo de administração, taxa de excreção, combinação medicamentosa, a gravidade da condição particular, e o hospedeiro que passa pela terapia.

Formas de dosagem oral

As composições farmacêuticas da invenção que são adequadas para a administração oral podem ser apresentadas como formas de dosagem discretas, tais como, mas não são limitadas a elas, comprimidos (por exemplo, comprimidos mastigáveis), caplets e líquidos (por exemplo, xaropes flavorizados). Tais formas de dosagem contêm quantidades predeterminadas de ingredientes ativos, e podem ser preparadas por métodos de farmácia bem conhecidos por aqueles versados na técnica. Ver, de uma forma geral, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

As formas de dosagem orais típicas da invenção são preparadas pela combinação do(s) ingrediente(s) ativo(s) em uma mistura íntima com pelo menos um excipiente de acordo com as técnicas de combinação farmacêutica convencionais. Os excipientes podem tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Por exemplo, os excipientes adequados para uso nas formas de dosagem líquidas ou aerossóis orais incluem, mas não são limitados a eles, água, glicóis, óleos, álcoois, agentes flavorizantes, conservantes e agentes colorantes. Exemplos de excipientes adequados para uso nas formas de dosagem orais sólidas (por exemplo, pós, comprimidos, cápsulas e caplets) incluem, mas não são limitados a eles, amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes e agentes desintegrantes.

Por causa de sua facilidade de administração, os comprimidos e cápsulas representam as formas unitárias de dosagem oral mais vantajosas, em cujo caso excipientes sólidos são empregados. Se desejável, os com-

primidos podem ser revestidos por técnicas aquosas ou não aquosas padrão. Tais formas de dosagem podem ser preparadas por qualquer um dos métodos de farmácia. Em geral, as composições farmacêuticas e formas de dosagem são preparadas por uniforme e intimamente misturar os ingredientes ativos com veículos líquidos, veículos sólidos finamente divididos, ou ambos, e depois moldagem do produto na apresentação de desejada se necessário.

Por exemplo, um comprimido pode ser preparado por compressão e moldagem. Os comprimidos comprimidos podem ser preparados mediante a compressão em uma máquina adequada do ingrediente ativo em uma forma de circulação livre tal como pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um excipiente. Os comprimidos moldados podem ser produzidos mediante à moldagem em uma máquina adequada de uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte.

Exemplos de excipientes que podem ser usados nas formas de dosagem oral da invenção incluem, mas não são limitados a eles, aglutinantes, cargas, desintegrantes e lubrificantes. Os aglutinantes adequados para uso nas composições farmacêuticas e formas de dosagem incluem, mas não são limitados a eles, amido de milho, amido de batata ou outros amidos, gelatina, gomas naturais e sintéticas tais como acácia, alginato de sódio, ácido algínico, outros alginatos, tragacanto em pó, goma guar, celulose e seus derivados (por exemplo, etil celulose, acetato de celulose, carboximetil celulose cálcio, sódio carboximetil celulose), polivinil pirrolidona, metil celulose, amido pré-gelatinizado, hidroxipropil metil celulose, (por exemplo, nos. 2208, 2906, 2910), celulose microcristalina, e misturas dos mesmos.

Exemplos de cargas adequada para uso nas composições farmacêuticas e formas de dosagem aqui apresentadas incluem, mas não são limitados a eles, talco, carbonato de cálcio (por exemplo, grânulos ou pó), celulose microcristalina, celulose em pó, dextratos, caulim, manitol, ácido silícico, sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado, e misturas dos mesmos. O aglutinante ou carga nas composições farmacêuticas da invenção está tipicamente presente em cerca de 50 a cerca de 99 por cento em peso da com-

posição farmacêutica ou forma de dosagem.

As formas adequadas de celulose microcristalina incluem, mas não são limitados a eles, os materiais vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponível da FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), e misturas dos mesmos. Um aglutinante específico é uma mistura de celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio vendido como AVICEL RC-581. Os excipientes ou aditivos anídricos ou de umidade baixa adequados incluem AVICEL-PH-103® e Starch 1500 LM.

Os desintegrantes são usados nas composições da invenção para fornecer comprimidos que se desintegram quando expostos a um ambiente aquoso. Os comprimidos que contêm desintegrante demais podem se desintegrar na armazenagem, enquanto aqueles que contêm menos podem não se desintegrar em uma taxa desejada ou sob as condições desejadas. Assim, uma quantidade suficiente de desintegrante que não seja demais nem de menos para nocivamente alterar a liberação dos ingredientes ativos deve ser usada para formar as formas de dosagem orais sólidas da invenção. A quantidade de desintegrante usada varia com base no tipo de formulação, e é facilmente discernível para aqueles de habilidade usual na técnica. As composições farmacêuticas típicas compreendem de cerca de 0,5 a cerca de 15 por cento em peso de desintegrante, especificamente de cerca de 1 a cerca de 5 por cento em peso de desintegrante.

Os desintegrantes que podem ser usados nas composições farmacêuticas e formas de dosagem da invenção incluem, mas não são limitados a eles, ágar-ágar, ácido algínico, carbonato de cálcio, celulose microcristalina, croscarmelose sódio, crospovidona, polacrilina potássio, glicolato de amido de sódio, amido de batata ou tapioca, amido pré-gelatinizado, outros amidos, argilas, outras alginas, outras celulosas, gomas, e misturas dos mesmos.

Os lubrificantes que podem ser usados nas composições farmacêuticas e formas de dosagem da invenção incluem, mas não são limitados a eles, estearato de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, óleo mine-

ral leve, glicerina, sorbitol, manitol, polietileno glicol, outros glicóis, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, óleo vegetal hidrogenado (por exemplo, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de girassol, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja), estearato de zinco, oleato de etila, laureato de etila, agar, e misturas dos mesmos. Os lubrificantes adicionais incluem, por exemplo, uma sílica gel silóide (AEROSIL 200, fabricado pela W.R. Grace Co. of Baltimore, MD), um aerossol coagulado de sílica sintética (negociado pela Degussa Co. of Plano, TX), CAB-O-SIL (um produto de dióxido de silício pirogênico vendido pela Cabot Co. of Boston, MA), e misturas dos mesmos. Se não usado de modo algum, os lubrificantes são tipicamente usados em uma quantidade de menos do que cerca de 1 por cento em peso das composições farmacêuticas ou formas de dosagem em que eles são incorporados.

Para a administração oral, as composições podem ser fornecidas na forma de comprimidos contendo cerca de 1 a cerca de 1000 miligramas do ingrediente ativo. Em outras modalidades, as composições são fornecidas na forma de comprimidos contendo cerca de 1,0, cerca de 5,0, cerca de 10,0, cerca de 15,0, cerca de 20,0, cerca de 25,0, cerca de 50,0, cerca de 75,0, cerca de 100,0, cerca de 150,0, cerca de 200,0, cerca de 250,0, cerca de 300,0, cerca de 400,0, cerca de 500,0, cerca de 600,0, cerca de 750,0, cerca de 800,0, cerca de 900,0, ou cerca de 1000,0 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem ao paciente a ser tratado. Os compostos podem se administrados em um regime de 1 a 4 vezes per dia, tal como, por exemplo, uma ou duas vezes por dia.

25 Formas de dosagem de liberação retardada

Os ingredientes ativos da invenção podem ser administrados por meio da liberação controlada ou por dispositivos de liberação que são bem conhecidos por aqueles de habilidade usual na técnica. Exemplos incluem, mas não são limitados a eles, aqueles descritos nas Patentes U.S. nºs: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; e 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, e 5.733.566, cada um das quais é aqui incorporada por referência. Tais formas

de dosagem podem ser usadas para fornecer liberação lenta ou controlada de um ou mais ingredientes ativos usando, por exemplo, hidropropilmetil celulose, outras matrizes poliméricas, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos de múltiplas camadas, micropartículas, lipossomas, microsferas, ou uma combinação dos mesmos para fornecer o perfil de liberação desejado em proporções variáveis. As formulações de liberação controlada adequadas conhecidas por aqueles de habilidade usual na técnica, incluindo aquelas aqui descritas, podem ser facilmente selecionadas para uso com os ingredientes ativos da invenção. A invenção assim abrange as formas de dosagem unitária isoladas adequadas para a administração oral tais como, mas não são limitados a eles, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, e caplets que são adaptadas para a liberação controlada.

Os produtos farmacêuticos de liberação controlada podem melhorar a terapia de medicamento sobre aquela alcançada pelas suas contrapartes não controladas. De maneira ideal, o uso de uma preparação de liberação controlada idealmente designada no tratamento médico é caracterizado por um mínimo de substância medicamentosa sendo empregado para curar ou controlar a condição em uma quantidade mínima de tempo. As vantagens das formulações de liberação controlada incluem atividade prolongada do medicamento, frequência de dosagem reduzida, e submissão aumentada do paciente. Além disso, as formulações de liberação controlada podem ser usadas para afetar o tempo de início da ação ou outras características, tais como os níveis sanguíneos do medicamento, e podem assim afetar a ocorrência de efeitos colaterais (por exemplo, adversos).

A maioria das formulações de liberação controlada é designada para inicialmente liberar uma quantidade de medicamento (ingrediente ativo) que em ponto produz o efeito terapêutico desejado, e gradual e continuamente a liberação de outras quantidades de medicamento para manter este nível de efeito terapêutico ou profilático sobre um período de tempo prolongado. De modo a manter este nível constante de medicamento no corpo, o medicamento deve ser liberado da forma de dosagem em uma taxa que substituirá a quantidade de medicamento sendo metabolizado e excretado

do corpo. A liberação controlada de um ingrediente ativo pode ser estimulada por várias condições incluindo, mas não limitado a elas, pH, temperatura, enzimas, água, ou outras condições fisiológicas ou compostos.

Formas de dosagem parenterais

- 5 As formas de dosagem parenterais podem ser administradas aos pacientes por várias vias de administração incluindo, mas não limitadas a elas, subcutânea, intravenosa (incluindo injeção de bolo), intramuscular e intra-arterial. Pela razão de sua administração tipicamente desvia as defesas naturais do paciente contra os contaminantes, as formas de dosagem parentais
- 10 podem ser estéreis ou capazes de ser esterilizadas antes da administração a um paciente. Exemplos de formas de dosagem parenterais incluem, mas não são limitados a eles, soluções prontas para injeção, produtos secos prontos para serem dissolvidos ou colocados em suspensão em um veículo farmacologicamente aceitável para injeção, suspensões prontas para injeção,
- 15 e emulsões. Por exemplo, composições estéreis liofilizadas adequadas para reconstituição em formas de dosagem livres particuladas adequadas para administração em seres humanos.

- Os veículos adequados que podem ser usados para fornecer formas de dosagem parenterais da invenção são bem conhecidos por aqueles versados na técnica. Exemplos incluem, mas não são limitados a eles:
- 20 Água para Injeção USP; veículos aquosos tais como, mas não limitados a eles, Injeção de Cloreto de Sódio, Injeção de Ringer, Injeção de Dextrose, Injeção de Dextrose e Cloreto de Sódio, e Injeção de Ringer submetida a Lactato; veículos miscíveis em água tais como, mas não limitados a eles,
- 25 álcool etílico, polietileno glicol e polipropileno glicol; e veículos não aquosos tais como, mas não limitados a eles, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de gergelim, oleato de etila, miristato de isopropila, e benzoato de benzila.

- Os compostos que aumentam a solubilidade de um ou mais ingredientes ativos aqui apresentados podem também ser incorporados dentro das formas de dosagem parenterais da invenção.
- 30

As formas de dosagem parenterais são exemplares para os mé-

todos de prevenir, tratar ou controlar a doença em um paciente de câncer.

Formas de dosagem transdérmica e tópica

As formas de dosagem transdérmicas e tópicas da invenção incluem, mas não são limitadas a elas, cremes, loções, ungüentos, géis, soluções, emulsões, suspensões, ou outras formas conhecida a uma pessoa de habilidade na técnica. Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). As formas de dosagem transdérmicas incluem emplastos do "tipo reservatório" ou "tipo matriz", que podem ser aplicados na pele e usados durante um período específico de tempo para permitir a penetração de uma quantidade desejada de ingredientes ativos.

Os excipientes adequados (por exemplo, veículos e diluentes) e outros materiais que podem ser usados para fornecer formas de dosagem transdérmicas e tópicas incluídos por esta invenção são bem conhecidos por aqueles versados nas técnicas farmacêuticas, e dependem do tecido particular para o qual uma dada composição farmacêutica ou forma de dosagem será aplicado. Com este fato em mente, os excipientes típicos incluem, mas não são limitados a eles, água, acetona, etanol, etileno glicol, propileno glicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, óleo mineral, e misturas dos mesmos para formar loções, tinturas, cremes, emulsões, géis ou ungüentos, que são não-tóxicos e farmacêuticamente aceitáveis. Cremes hidratantes ou umectantes também podem ser adicionados às composições farmacêuticas e formas de dosagem se desejável. Exemplos de tais ingredientes adicionais são bem conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Dependendo do tecido específico a ser tratado, os componentes adicionais podem ser usados antes, em conjunto ou subsequente ao tratamento com os ingredientes ativos da invenção. Por exemplo, os intensificadores de penetração podem ser usados para auxiliar na liberação dos ingredientes ativos ao tecido. Os intensificadores de penetração adequados in-

cluem, mas não são limitados a eles: acetona; vários álcoois tais como etanol, oleíla e tetraidrofurila; sulfóxidos de alquila tais como sulfóxido de dimetila; dimetil acetamida; dimetil formamida; polietileno glicol; pirrolidonas tais como polivinilpirrolidona; graus Kollidon (Povidona, Polividona); uréia; e vários ésteres de açúcar solúveis ou insolúveis em água tais como Tween 80 (polissorbato 80) e Span 60 (monoestearato de sorbitano).

O pH de uma composição farmacêutica ou forma de dosagem, ou do tecido para o qual a composição farmacêutica ou forma de dosagem é aplicada, pode também ser ajustado para melhorar a liberação de um ou mais ingredientes ativos. Similarmente, a polaridade de um veículo solvente, sua intensidade iônica, ou tonicidade pode ser ajustada para melhorar a liberação. Os compostos tais como estearatos podem também ser adicionados às composições farmacêuticas ou formas de dosagem para vantajosamente alterar a capacidade hidrófila ou a capacidade lipofílica de um ou mais ingredientes ativos de modo a melhorar a liberação. Sob esse aspecto, os estearatos podem servir como um veículo de lipídeo para a formulação, como um agente emulsificante ou tensoativo, e como um agente intensificador da liberação ou intensificador da penetração. Diferentes sais, hidratos ou solvatos dos ingredientes ativos podem ser usados para mais adiante ajustar as propriedades da composição resultante.

Formas de dosagem mucosal e liberação nos pulmões

As formas de dosagem mucosais da invenção incluem, mas não são limitadas a elas, soluções, pulverizações e aerossóis oftálmicos, ou outras formas conhecidas por uma pessoa de habilidade na técnica. Ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). As formas de dosagem adequadas para o tratamento de tecidos da mucosa dentro da cavidade oral podem ser formuladas como anti-sépticos bucais ou como géis orais. Em uma modalidade, o aerossol compreende um veículo. Em uma outra modalidade, o aerossol é livre de veículo.

Um composto da invenção pode também ser administrado dire-

tamente nos pulmões mediante inalação (ver, por exemplo, Tong et al., International Publication Nº WO 97/39745; Clark et al, International Publication Nº WO 99/47196, que são aqui incorporados por referência). Para administração por inalação, um derivado de benzamida pode ser convenientemente liberado no pulmão por vários dispositivos diferentes. Por exemplo, um Inalador de Dose Medida ("MDI") que utiliza tubos herméticos que contêm um propulsor de ebulição baixa adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado pode ser usado para liberar um derivado de benzamida diretamente no pulmão. Os dispositivos de MDI são disponíveis de vários fornecedores tais como 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingleheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough e Vectura.

Alternativamente, um dispositivo de Inalador de Pó Seco (DPI) pode ser usado para administrar um derivado de benzamida no pulmão (Ver, por exemplo, Raleigh et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting, 1999, 40, 397, que é aqui incorporado por referência). Os dispositivos de DPI tipicamente utilizam um mecanismo tal como uma explosão de gás para criar uma nuvem de pó seco dentro de um recipiente, que pode depois ser inalado pelo paciente. Os dispositivos DPI são também bem conhecidos na técnica e podem ser adquiridos de vários vendedores que incluem, por exemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose e Vectura. Uma variação popular é o sistema DPI de múltiplas doses ("MDDPI"), que leva em consideração a liberação de mais do que uma dose terapêutica. Os dispositivos de MDDPI são disponíveis de companhias tais como AstraZeneca, GlaxoWellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma e Vectura. Por exemplo, as cápsulas e os cartuchos de gelatina para uso em um inalador ou insuflador podem ser formulados contendo uma mistura de pó do composto e uma base de pó adequada tal como lactose ou amido para estes sistemas.

Um outro tipo de dispositivo que pode ser usado para liberar um derivado de benzamida no pulmão é um dispositivo de pulverização de líquido fornecido, por exemplo, pela Aradigm Corporation. Os sistemas de pulve-

rização de líquido utilizam orifícios de esguicho extremamente pequenos para aerolisar as formulações líquidas de medicamento que podem então ser diretamente inaladas nos pulmões.

Em uma modalidade, um dispositivo nebulizador é utilizado para liberar um derivado de benzamida no pulmão. Os nebulizadores criam aerossóis a partir das formulações líquidas de medicamento mediante o uso, por exemplo, de energia ultrassônica para formar partículas finas que podem ser facilmente inaladas (Ver, por exemplo, Verschoyle et al., British J Cancer, 1999, 80, Suppl 2, 96, que é aqui incorporado por referência). Exemplos de nebulizadores incluem dispositivos fornecidos pela Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (Ver, Armer et al., Patente U.S. nº 5.954.047; van der Linden et al., Patente U.S. nº 5.950.619; van der Linden et al., Patente U.S. nº 5.970.974, que são aqui incorporados por referência), Aventis and Batelle Pulmonary Therapeutics. Os compostos inalados, liberados por dispositivos nebulizadores, estão correntemente sob investigação como tratamentos para câncer aerodigestivos (Engelke et al., Poster 342 at American Association of Cancer Research, San Francisco, Calif., Apr. 1-5, 2000) e câncer do pulmão (Dahl et al., Poster 524 at American Association of Cancer Research, San Francisco, Calif., April 1-5, 2000).

Em uma modalidade, um dispositivo aerossol eletrohidrodinâmico ("EHD") é usado para liberar um derivado de benzamida no pulmão. Os dispositivos de aerossol EHD utilizam energia elétrica para aerolisar as soluções ou suspensões medicamentosas líquidas (ver, por exemplo, Noakes et al., Patente U.S. nº 4.765.539; Coffee, Patente U.S. nº 4.962.885; Coffee, Publicação Internacional WO Nº 94/12285; Coffee, Publicação Internacional WO Nº 94/14543; Coffee, Publicação Internacional WO Nº 95/26234, Coffee, Publicação Internacional WO Nº 95/26235, Coffee, Publicação Internacional WO Nº 95/32807, que são aqui incorporados por referência). As propriedades eletroquímicas do composto da formulação da invenção podem ser parâmetros importantes para otimizar quando se libera este grupo no pulmão com um dispositivo aerossol EHD e tal otimização for rotineiramente executada por uma pessoa de habilidade na técnica. Os dispositivos de aerossol

EHD podem mais eficientemente liberar medicamentos no pulmão do que as tecnologias de liberação pulmonar existentes. Outros métodos de liberação intrapulmonar de um derivado de benzamida será conhecido do artífice versado e estão dentro do escopo da invenção.

5 As formulações medicamentosas líquidas adequadas para uso com nebulizadores e dispositivos de pulverização de líquido e dispositivos de aerossol EHD tipicamente incluirão um derivado de benzamida com um veículo farmacêuticamente aceitável. Por exemplo, o veículo farmacêuticamente aceitável é um líquido tal como álcool, água, polietileno glicol ou um perfluorocarbono. Opcionalmente, um outro material pode ser adicionado para
10 alterar as propriedades de aerossol da solução ou suspensão de um derivado de benzamida. Em algumas modalidades, este material é líquido tal como um álcool, glicol, poliglicol ou um ácido graxo. Outros métodos de formular soluções ou suspensões medicamentosas líquidas adequadas para uso em
15 dispositivos de aerossol são conhecidos por aqueles de habilidade na técnica (ver, por exemplo, Biesalski, Patentes U.S. nºs 5.112.598; Biesalski, 5.556.611, que são aqui incorporadas por referência). Um composto da invenção pode também ser formulado em composições retais ou vaginais tais como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases de
20 supositório convencionais tais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

 Além das formulações descritas anteriormente, um derivado de benzamida pode também ser formulado como uma preparação de depósito. Tais formulações de atuação longa podem ser administradas por implanta-
25 ção (por exemplo, subcutânea ou intramuscularmente) ou por injeção intramuscular. Assim, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca de íon, ou como derivados moderadamente solúveis, por exemplo, como sal moderadamente solú-
30 vel.

Outros sistemas de liberação

Alternativamente, outros sistemas de liberação farmacêutica po-

dem ser empregados. Lipossomas e emulsões são exemplos bem conhecidos de veículos de liberação que podem ser usados para liberar um derivado de benzamida. Certos solventes orgânicos tais como dimetilsulfóxido podem também ser empregados, embora geralmente ao preço da maior toxicidade.

- 5 Um composto da invenção pode também ser liberado em um sistema de liberação controlada. Em uma modalidade, uma bomba pode ser usada (Sef-ton, CRC Crit. Ref Biomed Eng., 1987, 14, 201; Buchwald et al., Surgery, 1980, 88, 507; Saudek et al., N. Engl. J Med, 1989, 321, 574). Em uma outra modalidade, materiais poliméricos podem ser usados (ver, Medical Applicati-
10 ons of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Per-
formance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, J Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; ver também
Levy et al., Science 1985, 228, 190; During et al., Ann. Neurol., 1989, 25, 351;
15 Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71, 105). Em ainda uma outra modalida-
de, um sistema de liberação controlada pode ser colocado em proximidade
do alvo dos compostos da invenção, por exemplo, o pulmão, assim reque-
rendo apenas uma fração da dose sistêmica (ver, por exemplo, Goodson, in
Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115 (1984)).
20 Outro sistema de liberação controlada pode ser usado (ver, por exemplo,
Langer, Science, 1990, 249, 1527).

- Os excipientes adequados (por exemplo, veículos e diluentes) e outros materiais que podem ser usados para fornecer formas de dosagem mucosais incluídas por esta invenção são bem conhecidos por aqueles ver-
25 sados nas técnicas farmacêuticas, e dependem do sítio ou do método parti-
cular que uma dada composição farmacêutica ou forma de dosagem será
administrada. Com este fato em mente, os excipientes típicos incluem, mas
não são limitados a eles, água, etanol, etileno glicol, propileno glicol, butano-
1,3-diol, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, óleo mineral, e mistu-
30 ras dos mesmos, que são não tóxicos e farmacêuticamente aceitáveis. E-
xemplos de tais ingredientes adicionais são bem conhecidos na técnica. Ver,
por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publi-

shing, Easton PA (1990).

O pH de uma composição farmacêutica ou forma de dosagem, ou do tecido a qual a composição farmacêutica ou forma de dosagem é aplicada, pode também ser ajustado para melhorar a liberação de um ou mais ingredientes ativos. Similarmente, a polaridade de um veículo solvente, sua intensidade iônica, ou tonicidade pode ser ajustada para melhorar a liberação. Os compostos tais como estearatos podem também ser adicionados às composições farmacêuticas ou formas de dosagem para vantajosamente alterar a capacidade hidrófila ou a capacidade lipofílica de um ou mais ingredientes ativos de modo a melhorar a liberação. Sob esse aspecto, os estearatos podem servir como um veículo de lipídeo para a formulação, como um agente emulsificante ou tensoativo, e como um agente intensificador da liberação ou intensificador da penetração. Diferentes sais, hidratos ou solvatos dos ingredientes ativos podem ser usados para mais adiante ajustar as propriedades da composição resultante.

Usos Terapêuticos dos Derivados de Benzamida

Em uma modalidade, a invenção fornece métodos de tratamento ou prevenção de uma condição ou distúrbio associado com a modulação de hidroxisteróide desidrogenases mediante a administração a um paciente tendo uma tal condição ou distúrbio de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou composição da invenção. Em um grupo de modalidades, condições e distúrbios, incluindo as doenças crônicas de seres humanos ou outras espécies, podem ser tratados com moduladores, estimuladores ou inibidores das hidroxisteróide desidrogenases, tais como 11 β -HSD1.

Tratamento ou prevenção de diabetes

Diabetes ou condições diabéticas podem ser tratadas ou prevenidas mediante a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida.

Os tipos de diabetes que podem ser tratados ou prevenidos mediante a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida incluem diabetes melito tipo I (diabetes de início na

adolescência, diabetes melito dependente de insulina ou IDDM), diabetes melito tipo II (diabetes melito não dependente de insulina ou NIDDM), insulino-patias, diabetes associadas com distúrbios pancreáticos, diabetes associado com outros distúrbios (tais como Síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma, aldoesteronismo primário e somatostatino-ma), síndromes da resistência à insulina tipo A e tipo B, diabetes lipatrófica, e diabetes induzidas por toxinas de β -célula.

Em uma modalidade, o tipo de diabetes sendo tratado é diabetes tipo II.

10 Tratamento ou prevenção da obesidade

A obesidade pode ser tratada e prevenida mediante a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um derivado de benzamida.

A obesidade pode ter determinantes genéticos, ambientais (por exemplo, menos gasto de energia do que é consumido) e reguladores. A obesidade inclui exógena, hiperinsular, hiperplásmica, hipotiróide, hipotalâmica, sintomática, infantil, corpo exterior, alimentar, hipogonadal, obesidade simples e central, adiposidade hipofisária e hiperfagia. Os distúrbios metabólicos, tais como hiperlipidemia e diabetes, e distúrbios cardiovasculares, tais como hipertensão e doença da artéria coronária, são comumente associados com a obesidade.

Complicações devido a obesidade podem também ser tratadas ou prevenidas mediante a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um derivado de benzamida. Tais complicações incluem, mas não são limitadas a elas, apnéia do sono, síndrome de Pickwickian, distúrbios ortopédicos das juntas que suportam o peso e que não suportam o peso, e distúrbios da pele resultantes das secreções aumentadas de suor ou da pele.

Tratamento ou prevenção de outras condições

30 Outras condições que podem ser tratadas ou prevenidas mediante a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um derivado de benzamida incluem, mas não são limitadas a elas, qualquer condi-

ção que é responsiva à modulação, tal como inibição, das hidroxisteróide desidrogenases ou suas isoformas específicas, e desse modo se beneficiam da administração de um tal modulador. As condições representativas sob esse aspecto incluem, mas não são limitadas a eles, distúrbios metabólicos e fatores de risco cardiovasculares relacionados tais como síndrome X, doença do ovário policístico, distúrbios de alimentação (por exemplo, anorexia e bulimia), craniofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, níveis baixos de HDL, níveis elevados de HDL, hiperglicemia, resistência a insulina, hiperinsulinemia e síndrome de Cushing; doenças associadas com estes tais como hipertensão, aterosclerose, restenose vascular, retinopatia e nefropatia; distúrbios neurológicos tais como doença neurodegenerativa, neuropatia e enfraquecimento muscular; distúrbios cognitivos tais como distúrbios de aprendizado relacionados com a idade, demência, neurodegeneração, assim como para a melhora da função cognitiva em indivíduos variando da gravemente piorada (por exemplo, demência associada com Parkinson ou Alzheimer) à suavemente piorada (por exemplo, diminuição da capacidade de memória associada com a idade, diminuição da capacidade cognitiva induzida por medicamento) a indivíduos não piorados (por exemplo, intensificadores cognitivos para a população geral) (ver, Sandeep, et al., PNAS, eletronicamente disponível em www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0306996101); distúrbios relacionados com androgênio e/ou estrogênio tais como câncer da próstata, câncer do cólon, câncer da mama, hiperplasia prostática benigna, câncer do ovário, câncer uterino e pseudo-hermafroditismo masculino; endometriose, demência, depressão, psoríase, glaucoma, osteoporose, infecções virais, distúrbios inflamatórios e distúrbios imunes.

Agentes terapêuticos adicionais

Em uma modalidade, os métodos presentes para o tratamento ou prevenção ainda compreendem a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um outro agente terapêutico útil para o tratamento ou prevenção das doenças ou distúrbios aqui apresentados. Nesta modalidade, o tempo em que o efeito terapêutico do outro agente terapêutico é exercido

se sobrepõe com o tempo em que o efeito terapêutico do derivado de benzamida é exercido.

Os compostos da invenção podem ser combinados ou usados em combinação ou outros agentes úteis no tratamento, prevenção, supres-
5 são ou melhora das condições ou distúrbios para os quais os compostos da invenção são úteis, incluindo diabetes, obesidade, glaucoma, osteoporose, distúrbios cognitivos, distúrbios imunes, depressão e aquelas patologias observadas acima.

Tais outros agentes, ou medicamentos, podem ser administra-
10 dos, por uma via de administração e em uma quantidade comumente usada para isto, simultânea ou seqüencialmente com um derivado de benzamida. Em uma modalidade, uma composição farmacêutica contém tais outros medicamentos além do composto da invenção quando um derivado de benzamida for usado contemporaneamente com um ou mais outros medicamen-
15 tos. Conseqüentemente, as composições farmacêuticas da invenção incluem aquelas que também contêm um ou mais de outros ingredientes ativos ou agentes terapêuticos, além de um derivado de benzamida.

Em uma modalidade, para o tratamento ou prevenção de diabetes, um derivado de benzamida pode ser administrado com um outro agente
20 terapêutico, incluindo, mas não limitado a eles, agentes antidiabéticos tais como insulina, insulina inalada (Exubera®), miméticos de insulina, secretagogos de insulina, sulfoniluréias (por exemplo, gliburida, meglinatida, glimepirida, gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropresponsivemida, tolbutamida, acetoexamida, glicopiramida, carbutamida, glibonuride, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, gliexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolcilamida e
25 tolazamida), biguanidas (por exemplo, metformina (Glucophage®)), inibidores da α -glicosidase (por exemplo, acarbose, voglibose e miglitol), compostos de tiazolidinona (por exemplo, rosiglitazona (Avandia®), troglitazona (Rezulin®), ciglitazona, pioglitazona (Actos®) e englitazona), reguladores da glicose
30 prandiais (por exemplo, repaglinida e nateglinida) e antagonistas do receptor de glucagon.

Em uma outra modalidade, para o tratamento ou prevenção de

obesidade, um derivado de benzamida pode ser administrado com um outro agente terapêutico, incluindo, mas não limitado a eles, agonistas do receptor β_3 adrenérgico, leptina ou derivados dos mesmos, antagonistas de neuropeptídeo Y (por exemplo, NPY5) e mazindol.

- 5 Exemplos de outros agentes terapêuticos que podem ser combinados com um derivado de benzamida, administrados separadamente ou nas mesmas composições farmacêuticas, incluem, mas não são limitados a eles: (i) agentes redutores do colesterol tais como os inibidores da HMG-CoA reductase (por exemplo, lovastatina, sinvastatina (Zocor®), pravastatina, fluvastatina, atorvastatina (Lipitor®) e outras estatinas), seqüestrantes do ácido biliar (por exemplo, colestiramina e colestipol), vitamina B₃ (também conhecida como ácido nicotínico ou niacina), vitamina B₆ (piridoxina), vitamina B₁₂ (cianocobalamina), derivados de ácido fíbrico (por exemplo, genfibrozil, clofibrato, fenofibrato e benza-fibrato), probucol, nitroglicerina e inibidores da absorção de colesterol (por exemplo, beta-sitosterol e inibidores da acil-CoA-colesterol aciltransferase (ACAT) tais como melinamida), inibidores da HMG-CoA sintase, inibidores da esqualeno epoxidase e inibidores da esqualeno sintetase; (ii) agentes antitrombóticos, tais como agentes trombolíticos (por exemplo, estreptocinase, alteplase, anistreplase e reteplase), derivados de heparina, hirudina e varfarina, bloqueadores β (por exemplo, atenolol), agonistas β adrenérgicos (por exemplo, isoproterenol), antagonistas da angiotensina II, inibidores de ACE e vasodilatadores (por exemplo, nitroprussídeo de sódio, cloridrato de nicardipina, nitroglicerina e enalaprilat); (iii) agonistas de PPAR, por exemplo, agonistas de PPAR γ e PPAR δ ; (iv) antagonistas de DP; (v) lubrificantes ou emolientes tais como petrolato e lanolina, agentes ceratolíticos, derivados de vitamina D₃ (por exemplo, calcipotrieno e calcipotriol (Dovonex®)), PUVA, antralina (Drithrocreme®), etretinato (Tegison®) e isotretinoína; (vi) terapias de glaucoma tais como agonistas colinérgicos (por exemplo, pilocarpina e carbachol), inibidores da colinesterase (por exemplo, fisostigmina, neostigmina, demacário, iodeto de ecotiofato e iso-fluorofato), inibidores da anidrase carbônica (por exemplo, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, etoxzolamida e dorzolamida), agonistas adrenérgicos não

seletivos (por exemplo, epinefrina e dipivefrina), agonistas adrenérgicos α_2 -seletivos (por exemplo, apraclonidina e brimonidina), β -bloqueadores (por exemplo, timolol, betazolol, levobunolol, carteolol e metipranolol), análogos de prostaglandina (por exemplo, latanoprost) e diuréticos osmóticos (por exemplo, glicerina, manitol e isosorbide); corticosteróides, tais como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, dexametasona, fluticasona e hidrocortisona, e análogos de corticosteróide tais como budesonida; (vii) imunossupressores tais como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, Rapamune®) e outros imunossupressores tipo FK-506, e micofenolato, por exemplo, micofenolato de mofetila (CellCept®); (viii) agentes anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs) tais como derivados de ácido propiônico (por exemplo, alminoprofen, benoxaprofen, ácido buclórico, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, cetoprofen, mioprofen, naproxen, oxaprozin, pirprofen, pranoprofen, suprofen, ácido tiaprofênico e tioxaprofen), derivados de ácido acético (por exemplo, indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclórico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina e zomepirac), derivados de ácido fenâmico (por exemplo, ácido flufenâmico, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflúmico e ácido tolfenâmico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (por exemplo, diflunisal e flufenisal), oxicans (por exemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam e tenoxicam), salicilatos (por exemplo, ácido acetilsalicílico e sulfassalazina) e as pirazolonas (por exemplo, apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona e fenilbutazona); (ix) inibidores da ciclooxygenase-2 (COX-2) tais como celecoxib (Celebrex®) e rofecoxib (Vioxx®); (xi) inibidores da fosfodiesterase tipo IV (PDE-IV); (xii) analgésicos opióides tais como codeína, fentanila, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufine e pentazocine; (xiii) um agente hepatoprotetor; e (xiv) outros compostos tais como ácido 5-aminosalicílico e pró-fármacos dos mesmos.

A relação de peso do composto da invenção para o segundo ingrediente ativo pode ser variada e dependerá da dose eficaz de cada ingrediente. Geralmente, uma dose eficaz de cada um será usada. Assim, por exemplo, quando um derivado de benzamida for combinado com um NSAID, a relação de peso do composto da invenção para o NSAID geralmente variará de cerca de 1000:1 a cerca de 1:1000, tal como, por exemplo, cerca de 200:1 a cerca de 1:200. As combinações de um derivado de benzamida e outros ingredientes ativos geralmente também estarão dentro da faixa anteriormente mencionada, mas em cada caso, uma dose eficaz de cada ingrediente ativo deve ser usada.

Kits

A invenção abrange kits que podem simplificar a administração dos derivados de benzamida ou composição da invenção a um paciente.

Um kit típico da invenção compreende uma dosagem unitária de um derivado de benzamida. Em uma modalidade, a forma de dosagem unitária está em um recipiente, que pode ser estéril, contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida e um veículo farmacologicamente aceitável. Em uma outra modalidade, a forma de dosagem unitária está em um recipiente contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um derivado de benzamida como um liofilato ou sal farmacologicamente aceitável. Neste exemplo, o kit pode ainda compreender um outro recipiente que contém uma solução útil para a reconstituição do liofilato ou dissolução do sal. O kit pode também compreender um rótulo ou instruções impressas para uso dos derivados de benzamida.

Em uma outra modalidade, o kit compreende uma forma de dosagem unitária de uma composição da invenção.

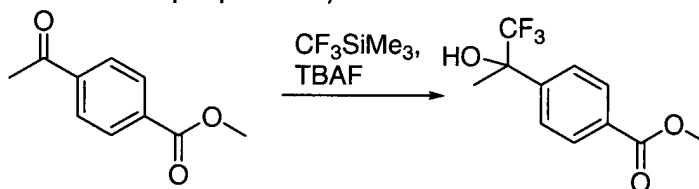
Os kits da invenção podem ainda compreender um ou mais dispositivos que são úteis para a administração das formas de dosagem unitárias dos derivados de benzamida ou uma composição da invenção. Exemplos de tais dispositivos incluem, mas não são limitados a eles, uma seringa, uma bolsa de gotejamento, um emplastro ou um enema, que opcionalmente contêm as formas de dosagem unitárias.

A presente invenção não deve ser limitada no escopo pelas modalidades específicas divulgadas nos exemplos que são destinados como ilustrações de algumas modalidades da invenção e quaisquer modalidades que são funcionalmente equivalentes estão dentro do escopo desta invenção. De fato, as várias modificações da invenção além daqueles aqui mostradas e descritas se tornarão evidentes para aqueles versados na técnica e são destinadas a cair dentro do escopo das reivindicações anexas. Para esta finalidade, deve ser observado que um o mais átomos de hidrogênio ou grupos de metila podem ser omitidos das estruturas traçadas consistentes com a notação taquigráfica de tais compostos orgânicos, e que uma pessoa versada na técnica de química orgânica facilmente observará a sua presença.

Exemplos

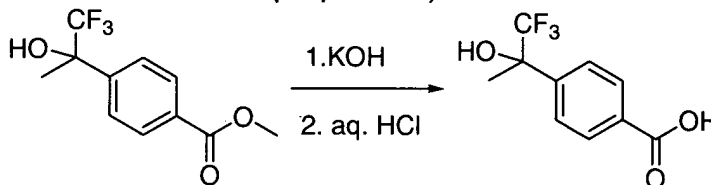
Preparação de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzóico

15 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoato de metila



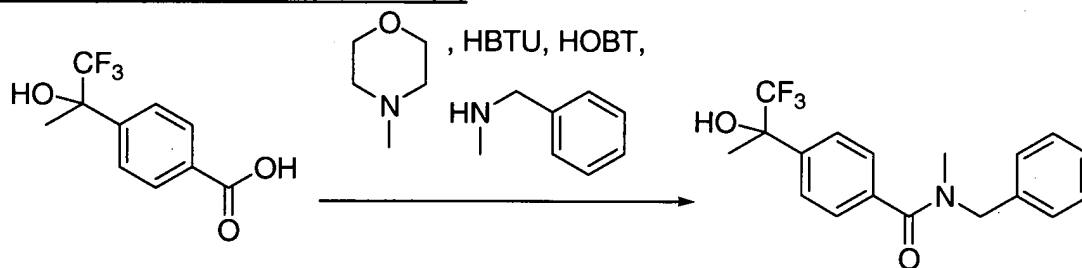
À uma mistura de 4-acetilbenzoato de metila (5,0g, 28,1 mmols) e CF_3SiMe_3 (12,5 ml, 84,2 mmols) em THF (150 ml) foi adicionado TBAF (1,0 M, 78,6 ml, 78,6 mmols) por gotejamento a 0 °C. A mistura foi agitada durante 2,5 h em temperatura ambiente, diluída com Et_2O (100 ml). A solução foi lavada com aquoso saturado NaHCO_3 e salmoura, secada e concentrada. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 2:8 EtOAc-Hexano, forneceu 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoato de metila (6,0 g). ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), δ 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 2,70 (br, 1H), 1,80 (s, 3H). MS 249,1 ($M + \text{H}^+$).

25 ácido 4-(1,1,1-Trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzóico



Uma mistura de 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiprop-2-il)benzoato de metila (6,0 g, 24,2 mmols) e KOH (2,72 g, 48,4 mmols) em 1,4-dioxano (100 ml) e H₂O (50 ml) foi submetida a refluxo durante 2 h. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente, e 1,4-dioxano evaporado *in vacuo*. O resíduo aquoso foi acidificado com 2N HCl e extraído com CH₂Cl₂. Os extratos foram lavados com salmoura e secados. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 3:7 EtOAc-Hexano, forneceu ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiprop-2-il)benzóico (4,93 g). ¹H RMN (CDCl₃) δ 11,0 (br, 1H), 7,95 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 1,71 (s, 3H). MS 235,0 (M + H⁺).

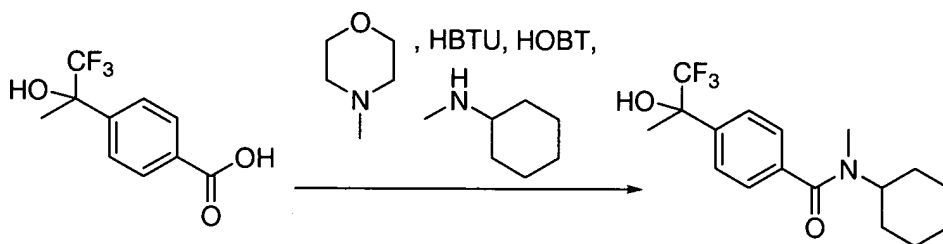
Exemplo 1 - Preparação de N-Benzil-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiprop-2-il)benzamida (1)



1

Uma mistura de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiprop-2-il)benzóico (30,0 mg, 0,128 mmol), HBTU (73 mg, 0,192 mmol), HOBT (26 mg, 0,192 mmol), 4-metilmorfolino (0,03 ml, 0,218 mmol) e N-metil (fenil)metanamina (0,14 ml, 1,28 mmol) em DMF (1,5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação foi diluída com Et₂O (10 ml). A solução foi lavada com água e salmoura, secada e concentrada. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 3:7 EtOAc-Hexano, forneceu a amida N-benzil-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiprop-2-il)benzamida (42,4 mg). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,70 (br, 2 H), 7,51 (br, 2 H), δ 7,40 - 7,30 (m, 4 H), 7,22 (br, 1 H), 4,80 (s, 1,32 H), 4,51 (s, 0,68 H), 3,05 (s, 0,96 H), 2,93 (s, 1,94 H), 1,80 (br, 3H). MS 338,0 (M + H⁺).

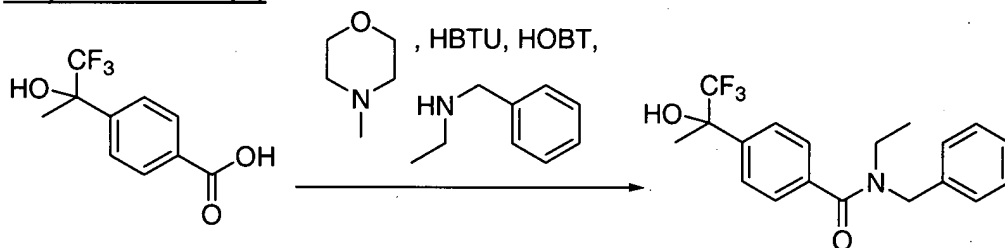
Exemplo 2 - Preparação de N-Cicloexil-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiprop-2-il)benzamida (2)



2

Uma mistura de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiprop-2-il)benzóico (30,0 mg, 0,128 mmol), HBTU (73 mg, 0,192 mmol), HOBT (26 mg, 0,192 mmol), 4-metilmorfolino (0,03 ml, 0,218 mmol) e N-metilcicloexanamina (0,17 ml, 1,28 mmol) em DMF (1,5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação foi diluída com Et₂O (10 ml). A solução foi lavada com água e salmoura, secada e concentrada. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 3:7 EtOAc-Hexano, forneceu a amida N-ciclohexil-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiprop-2-il)benzamida (41,1 mg). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,71 (br, 2 H), 7,38 (br, 2 H), 4,41 (br, 0,45 H), 3,45 (br, 0,55 H), 2,98 (br, 1,65 H), 2,85 (br, 1,35 H), 1,90-1,40 (m, incluindo um singlete em δ 1,75, 11 H), 1,20 - 0,76 (m, 2 H). MS 330,1 (M + H⁺).

Exemplo 3 - Preparação de N-Benzil-N-etil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiprop-2-il)benzamida (3)

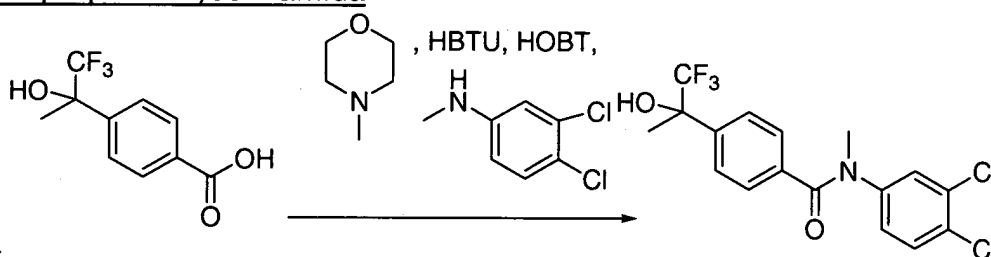


3

Uma mistura de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiprop-2-il)benzóico (30,0 mg, 0,128 mmol), HBTU (73 mg, 0,192 mmol), HOBT (26 mg, 0,192 mmol), 4-metilmorfolino (0,03 ml, 0,218 mmol) e N-benziletanamina (0,18 ml, 1,28 mmol) em DMF (1,5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação foi diluída com Et₂O (10 ml). A solução foi lavada com água e salmoura, secada e concentrada. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 3:7 EtOAc-Hexano, forneceu a amida N-benzil-N-etil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiprop-2-il)benzamida

(26,8 mg). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,60 (br, 2 H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), δ 7,38 - 7,32 (m, 3 H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,20 (br, 1 H), 4,82 (br, 1,10 H), 4,50 (br, 0,90 H), 3,51 (br, 0,90 H), 3,22 (br, 1,10 H), 2,50 (br, 1H), 1,77 (br, 3H), 1,35 - 1,05 (m, 3 H). MS 352,1 ($M + \text{H}^+$).

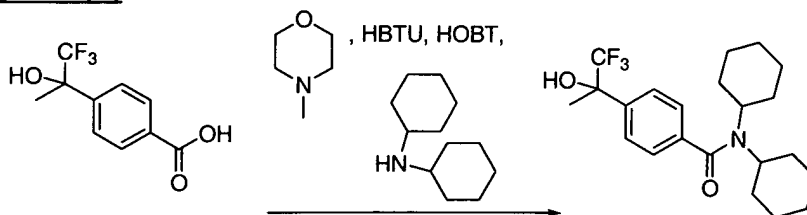
5 Exemplo 4 - Preparação de N-(3,4-Diclorofenil)-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida



4

Uma mistura de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzóico (30,0 mg, 0,128 mmol), HBTU (73 mg, 0,192 mmol), HOBT (26 mg, 0,192 mmol), 4-metilmorfolino (0,03 ml, 0,218 mmol) e 3,4-dicloro-N-metilbenzenamina (0,20 ml, 1,28 mmol) em DMF (1,5 ml) foi agitada em 110 °C durante 18 h. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e diluída com Et_2O (10 ml). A solução foi lavada com água e salmoura, secada e concentrada. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 3:7 EtOAc-Hexano, forneceu a amida N-(3,4-diclorofenil)-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida (6,6 mg). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,44 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,13 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1 H), 5,52 (s, 1 H), 3,48 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). MS 392,0 ($M + \text{H}^+$).

20 Exemplo 5 - Preparação de N,N-Dicicloexil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida (5)

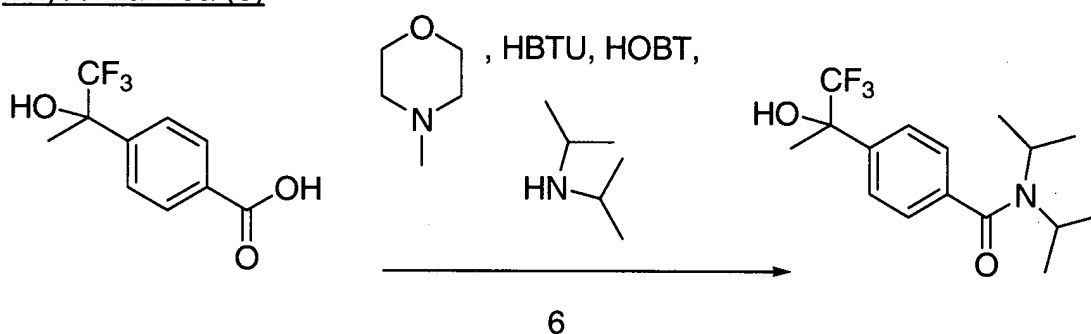


5

Uma mistura de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzóico (46,2 mg, 0,197 mmol), HBTU (112 mg, 0,296 mmol), HOBT

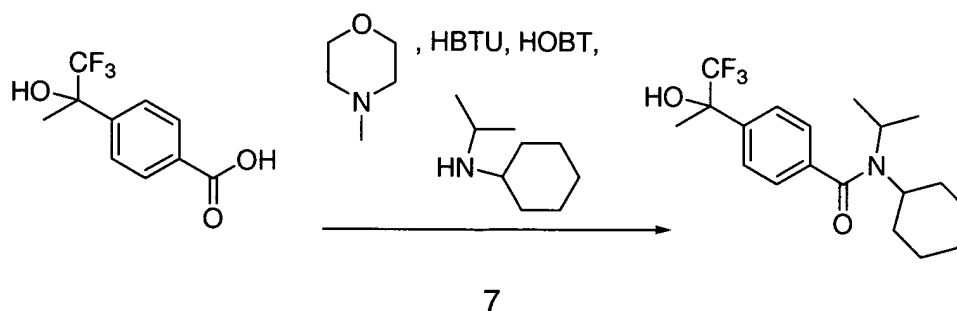
(40,0 mg, 0,296 mmol), 4-metilmorfolino (0,04 ml, 0,335 mmol) e diciclohexilamina (0,40 ml, 1,97 mmol) em DMF (1,5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação foi diluída com Et₂O (10 ml). A solução foi lavada com água e salmoura, secada e concentrada. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 3:7 EtOAc-Hexano, forneceu a amida N,N-dicicloexil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (45,3 mg). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,40 - 3,00 (m, 2 H), 2,68 (br, 1 H), 1,85 - 1,72 (m, incluindo um singlete em δ 1,78, 7 H), 1,72 - 1,40 (m, 8 H), 1,35 - 0,95 (m, 8 H). MS 398,2 (M + H⁺).

10 Exemplo 6 - Preparação de N,N-Diisopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (6)



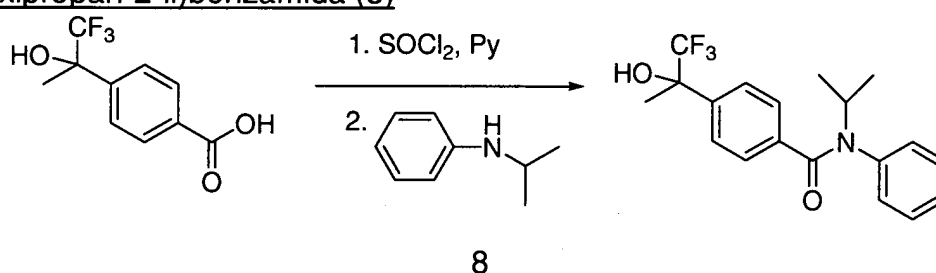
Uma mistura de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzóico (46,2 mg, 0,197 mmol), HBTU (112 mg, 0,296 mmol), HOBT (40,0 mg, 0,296 mmol), 4-metilmorfolino (0,04 ml, 0,335 mmol) e diisopropilamina (0,28 ml, 1,97 mmol) em DMF (1,5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação foi diluída com Et₂O (10 ml). A solução foi lavada com água e salmoura, secada e concentrada. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 3:7 EtOAc-Hexano, forneceu a amida N,N-diisopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (14,1 mg). ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,82 (br, 1 H), 3,64 (br, 1 H), 1,73 (s, 3 H), 1,52 (br, 6 H), 1,16 (br, 6 H). MS 318,1 (M + H⁺).

Exemplo 7 - Preparação de N-Cicloexil-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (7)



Uma mistura de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzóico (46,2 mg, 0,197 mmol), HBTU (112 mg, 0,296 mmol), HOBT (40,0 mg, 0,296 mmol), 4-metilmorfolino (0,04 ml, 0,335 mmol) e N-isopropilcicloexanamina (0,32 ml, 1,97 mmol) em DMF (1,5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação foi diluída com Et₂O (10 ml). A solução foi lavada com água e salmoura, secada e concentrada. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 3:7 EtOAc-Hexano, forneceu a amida N-cicloexil-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida (52,7 mg). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,00 - 3,00 (m, 2 H), 2,65 (br, 1 H), 1,90 - 1,72 (m, incluindo um singlete em δ 1,78, 5 H), 1,78 - 1,40 (m, 7 H), 1,40 - 0,95 (m, 7 H). MS 358,1 (M + H⁺).

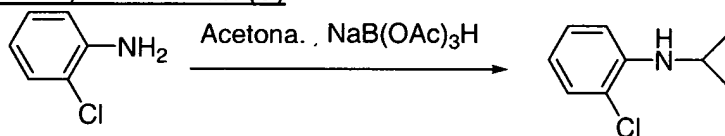
Exemplo 8 - Preparação de N-Isopropil-N-fenil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida (8)



Ao ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzóico (50,0 mg, 0,21 mmol) em THF (3 ml) SOCl₂ (0,02 ml, 0,32 mmol) e Piridina (0,03 ml, 0,42 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em 80 °C durante 2 h e esfriada para a temperatura ambiente. À mistura de reação N-isopropilbenzenamina (0,04 ml, 0,315 mmol) foi adicionada. A mistura resultante de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi diluída com CH₂Cl₂ (10 ml). A solução foi lavada com CuSO₄ aquoso saturado, água e salmoura, secada e concentrada. A cromatografia

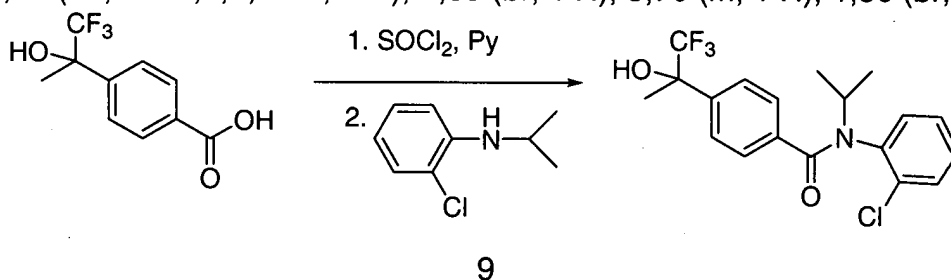
instantânea do resíduo, usando 3:7 EtOAc-Hexano, forneceu a amida N-isopropil-N-fenil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida (62,5 mg). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,42 (br, 2 H), 7,31 - 7,18 (m, 5 H), 7,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 5,00 (br, 1 H), 1,61 (s, 3 H), 1,22 (m, 6 H). MS 352,1 ($M + \text{H}^+$).

5 Exemplo 9 - Preparação de N-(2-Clorofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida (9)



2-Cloro-N-isopropilbenzenamina.

Às 2-clorobenzenamina (500 mg, 3,23 mmols) e acetona (1,2 ml, 16,1 mmols) em $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (10 ml) foi adicionado $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (2,74 g, 12,9 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi diluída com solução de NaHCO_3 aquoso saturado, extraída com CH_2Cl_2 , lavada com salmoura, secada e concentrada. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 1:9 MeOH- CH_2Cl_2 , forneceu a amina 2-cloro-N-isopropilbenzenamina (0,40g). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,27 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,16 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,64 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 1 H), 4,35 (br, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 1,30 (br, 6 H).

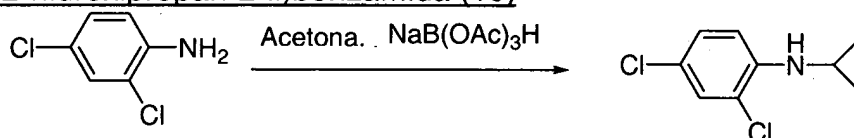


Ao ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzóico (50,0 mg, 0,21 mmol) em THF (3 ml) foram adicionados SOCl_2 (0,02 ml, 0,32 mmol) e piridina (0,03 ml, 0,42 mmol). A mistura de reação foi agitada em 80 $^\circ\text{C}$ durante 2 h e esfriada para a temperatura ambiente. 2-Cloro-N-isopropilbenzenamina (70 mg, 0,42 mmol) foi adicionada, e a mistura resultante de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (10 ml). A solução foi lavada com CuSO_4 aquoso saturado, água e salmoura, secada e concentrada. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 3:7 EtOAc-Hexano, forneceu a amida N-(2-

clorofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (69,2 mg). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,50 - 7,20 (m, 8 H), 3,31 (m, 1H), 1,62 (s, 3 H), 1,44 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 1,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H). MS 386,0 ($M + \text{H}^+$).

Exemplo 10 - Preparação de N-(2,4-Diclorofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (10)

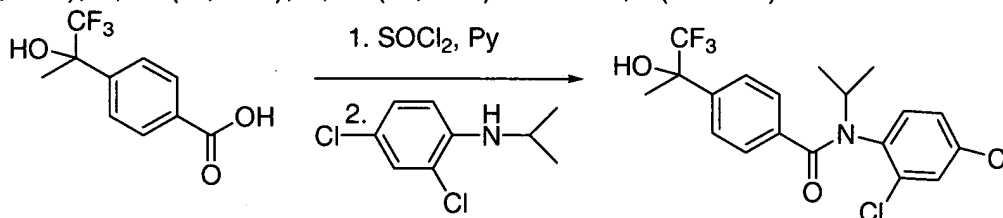
5



2,4-Dicloro-N-isopropilbenzenamina

Às 2,4-diclorobenzenamina (500 mg, 3,09 mmols) e acetona (1,2 ml, 16,1 mmols) em $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (10 ml) foi adicionado $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (2,62 g, 12,3 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi diluída com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , extraída com CH_2Cl_2 , lavada com salmoura, secada e concentrada. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 1:9 $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, forneceu a amina 2,4-dicloro-N-isopropilbenzenamina (0,38g). ^1H RMN ($\text{CD}-\text{Cl}_3$) δ 7,27 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,18 (br, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 1,28 (br, 6 H). MS 204,1 ($M + \text{H}^+$).

10



10

15

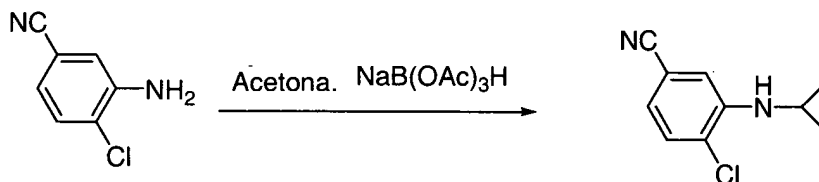
Ao ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzóico (50,0 mg, 0,21 mmol) em THF (3 ml) foram adicionados SOCl_2 (0,02 ml, 0,32 mmol) e piridina (0,03 ml, 0,42 mmol). A mistura de reação foi agitada em 80°C durante 2 h e esfriada para a temperatura ambiente. 2,4-Dicloro-N-isopropilbenzenamina (85 mg, 0,42 mmol) foi adicionada, e a mistura resultante de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (10 ml). A solução foi lavada com CuSO_4 aquoso saturado, água e salmoura, secada e concentrada. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 3:7 $\text{EtOAc}-\text{Hexano}$, forneceu a amida N-(2,4-diclorofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

20

(68,1 mg). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,50 - 7,15 (m, incluindo um singlete em δ 7,20, 7 H), 4,18 (br, 0,5 H), 3,65 (br, 0,5 H), 2,41 (br, 1H), 1,71 (s, 3 H), 1,40 (br, 3 H), 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H). MS 420,1 ($M + \text{H}^+$).

Exemplo 11 - Preparação de N-(2-Cloro-5-cianofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida (11)

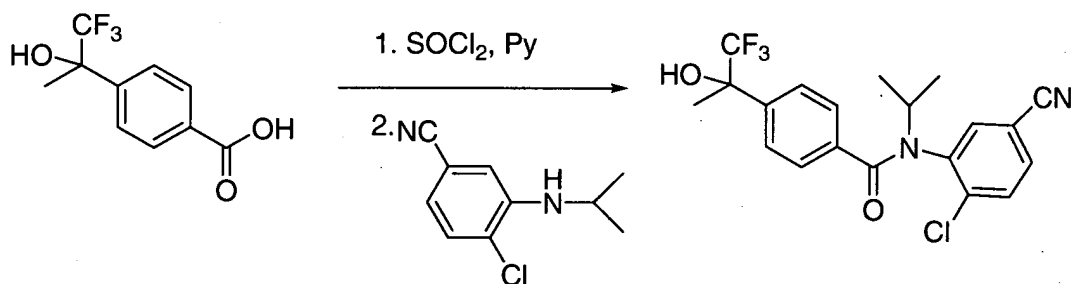
5



4-Cloro-3-(isopropilamino)benzonitrila.

Às 3-amino-4-clorobenzonitrila (470 mg, 3,09 mmols) e acetona (1,2 ml, 16,1 mmols) em $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (10 ml) foi adicionado $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (2,62 g, 12,3 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi diluída com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , extraída com CH_2Cl_2 , lavada com salmoura, secada e concentrada. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 1:9 $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, forneceu a amina 4-cloro-3-(isopropilamino)benzonitrila (0,35g). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,88 (s, 1H), 4,35 (br, 1 H), 3,67 (m, 1 H), 1,31 (br, 6 H).

10



11

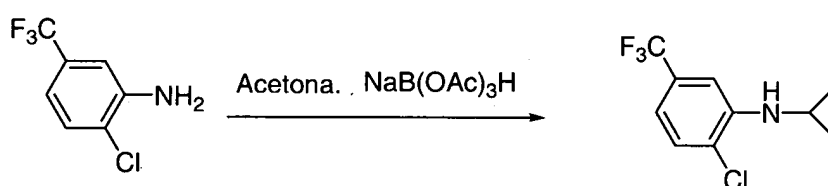
15

Ao ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzóico (50,0 mg, 0,21 mmol) em THF (3 ml) foram adicionados SOCl_2 (0,02 ml, 0,32 mmol) e piridina (0,03 ml, 0,42 mmol). A mistura de reação foi agitada em 80°C durante 2 h e esfriada para a temperatura ambiente. 4-Cloro-3-(isopropilamino)benzonitrila (81 mg, 0,42 mmol) foi adicionada, e a mistura resultante de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (10 ml). A solução foi lavada com CuSO_4 a-

20

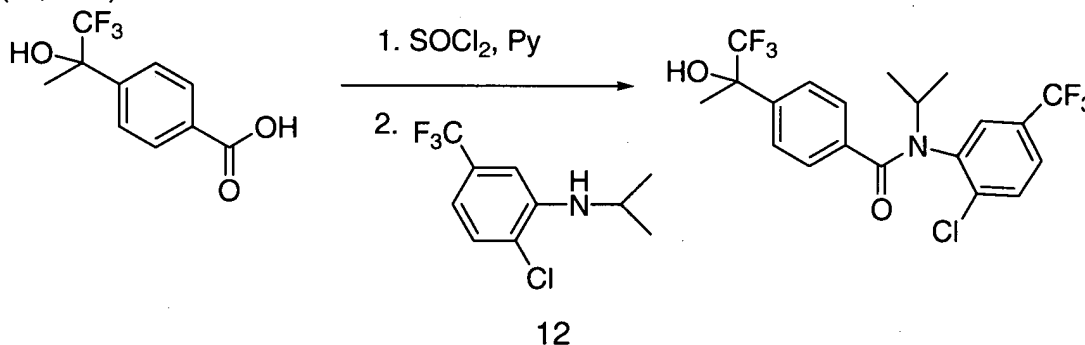
quoso saturado, água e salmoura, secada e concentrada. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 3:7 EtOAc-Hexano, forneceu a amida N-(2-cloro-5-cianofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida (5,5 mg). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,99 (s, 1H), 7,75 - 7,15 (m, 6 H), 4,55 (s, 1 H), 1,64 (s, 3 H), 1,44 (br, 3 H), 1,24 (d, $J = 4,4$ Hz, 3 H). MS 411,1 ($M + \text{H}^+$).

Exemplo 12 – Preparação de N-(2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida (12)



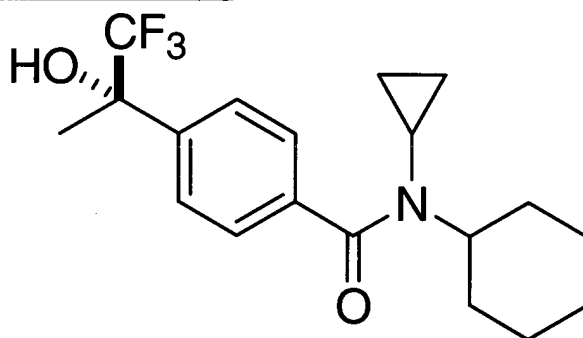
2-Cloro-N-isopropil-5-(trifluorometil)benzenamina

Às 2-cloro-5-(trifluorometil)benzenamina (430 mg, 3,09 mmols) e acetona (1,2 ml, 16,1 mmols) em $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (10 ml) foi adicionado NaB(OAc) $_3$ H (2,62 g, 12,3 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi diluída com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , extraída com CH_2Cl_2 , lavada com salmoura, secada e concentrada. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 1:9 MeOH- CH_2Cl_2 , forneceu a amina 2-cloro-N-isopropil-5-(trifluorometil)benzenamina (0,35g). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,35 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,87 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,48 (br, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 1,32 (br, 6 H).



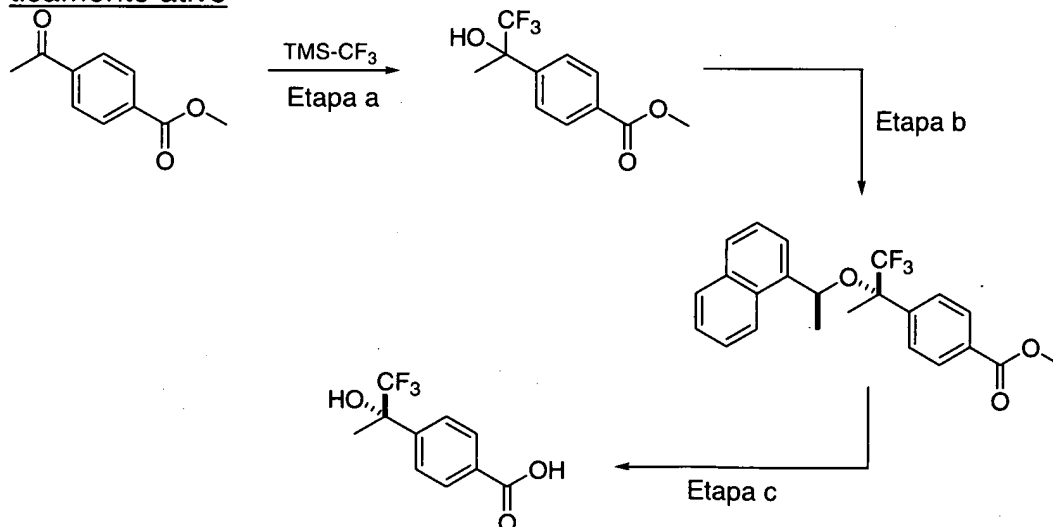
Ao ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzóico (50,0 mg, 0,21 mmol) em THF (3 ml) foram adicionados SOCl_2 (0,02 ml, 0,32 mmol) e piridina (0,03 ml, 0,42 mmol). A mistura de reação foi agitada em 80

- °C durante 2 h e esfriada para a temperatura ambiente. 2-Cloro-N-isopropil-5-(trifluorometil)benzenamina (100 mg, 0,42 mmol) foi adicionada, e a mistura resultante de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (10 ml). A solução foi lavada com CuSO_4 aquoso saturado, água e salmoura, secada e concentrada. A cromatografia instantânea do resíduo, usando 3:7 EtOAc-Hexano, forneceu a amida N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (43,8 mg). ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,90 - 7,10 (m, 7 H), 3,75 (br, 1H), 1,73 (s, 3 H), 1,43 (br, 3 H), 1,16 (br, 3 H). MS 454,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).
- 10 Exemplo 13 - Preparação de (S)-N-Cicloexil-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (13)



13

Preparação de ácido (S)-4-(1,1,1-Trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzóico opticamente ativo



4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoato de metila.

- 15 Um frasco de 3 L contendo 4-acetilbenzoato de metila (60 g, 0,34 mol, 1,0 equiv.) em 1,0 L de THF foi carregado com 96,6 g TMS-CF_3

(0,68 mol, 2,0 equiv.) a 0°C. A solução foi deixada se agitar durante 30 min. Fluoreto de tetrabutylamônio (680 ml, 1,0M em THF, 0,68 mol, 2,0 equiv.) foi adicionado por gotejamento através do funil de adição durante um período de 3 h. Após a adição, a solução foi deixada se agitar durante um adicional de 30 min. e se aquecer para a temperatura ambiente. A solução foi concentrada sob pressão reduzida. A mistura foi diluída com NaHCO₃ saturado, extraído (4 x 10 % MeOH/CH₂Cl₂). Os extratos orgânicos foram combinados, secados (MgSO₄) e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia instantânea (SiO₂, 15 % EtOAc /Hexanos) forneceu 67 g do produto como óleo laranja (0,27 mol).

4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-(((S)-1-(naftalen-1-il)etil)carbamoilóxi)-propan-2-il)benzoato de metila

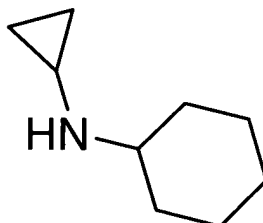
Um frasco de 500 ml contendo uma parte do produto obtido acima (25 g, 0,1 mol, 1,0 equiv.) em 150 ml de CH₂Cl₂ foi carregado com 19,7 g de DMAP (0,16 mol, 1,6 equiv.) a 0°C. Cloroformiato de 4-nitrofenila (28,5 g, 0,14 mol, 1,4 equiv.) foi adicionado em porções. A mistura resultante foi deixada se agitar durante 15 min a 0°C e 3,0 h em temperatura ambiente. A mistura foi esfriada para 0°C. (S)-1-(1-Naftalenil)etanamina (34,2 g, 0,2 mol, 2,0 equiv.) foi adicionada em porções. Após a adição, a solução foi deixada se agitar na temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com 6 x 1 M NaOH, 1 N HCl e salmoura. Os extratos orgânicos foram secados e concentrados sob pressão reduzida. Os dois diastereômeros foram separados por cromatografia instantânea (SiO₂, 15 % éter metil-t-butilico /Hexanos). A primeira parte dos dois sinais curtos foi coletada e concentrada sob pressão reduzida para dar 14 g do (S,S) diastereômero como óleo incolor (31,4 mmols).

Ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzóico.

Um frasco de 250 ml contendo o produto obtido acima (13,5 g, 30 mmols, 1,0 equiv.) foi carregado com 70 ml de THF, 30 ml de H₂O, 30 ml de MeOH e 0,73 g de LiOH (0,3 mol, 10,0 equiv.). A mistura resultante foi agitada em 45 °C durante a noite. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A camada aquosa foi acidificada com 2 N HCl para pH ~ 4 e extraída (5 x 10 %

MeOH/CH₂Cl₂). Os extratos orgânicos foram secados (MgSO₄), concentrados sob pressão reduzida para dar 7,5 g do produto como sólido branco (32,0 mmols).

Preparação de N-ciclopropilcicloexilamina



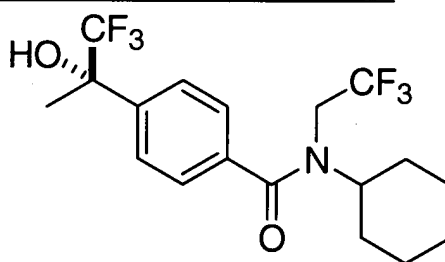
- 5 À cicloexanona (1,0 ml, 10 mmols) em dicloroetano (30 ml) foi adicionado ciclopropilamina (0,70 ml, 10 mmols), NaBH (OAc)₃ (3,18 g, 15 mmols) e AcOH (0,57 ml, 10 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 10 h. A mistura de reação foi despejada em água (60 ml) e acidificada para pH 2 com 5 N HCl seguido pela remoção da parte orgânica.
- 10 A parte aquosa foi levada para pH > 12 com 5 N NaOH e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Os extratos orgânicos coletados foram secados com Na₂SO₄ e os orgânicos voláteis foram removidos *in vacuo* para proporcionar o intermediário desejado.

- 15 (S)-N-Cicloexil-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il) benzamida (13).

- Ao ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzóico (0,10 g, 0,43 mmol), HBTU (0,19 g, 0,51 mmol), e HOBt (0,072 g, 0,53 mmol) foi adicionado DMF (1 ml) e base de Hünig (0,18 ml, 1,0 mmol). O ácido foi ativado mediante agitação em temperatura ambiente durante 5 min. Ao éster ativado
- 20 foi adicionado N-ciclopropilcicloexilamina (0,13 g, 0,86 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 1 h, despejada em H₂O (7 ml), acidificada com 5 N HCl e extraída com CH₂Cl₂ (2 ml). O extratos orgânicos foram lavados com 1 N NaOH (4 ml), secados com Na₂SO₄, e removidos *in vacuo*. Cromatografia em sílica-gel (gradiente 20 a 30 % acetato de etila em hexanos) proporcionou
- 25 N-cicloexil-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida racêmica. HPLC de quiral (Chiracel AD-H, isocrático 10 % IPA em hexanos) proporcionou a eluição antecipada de R- e a eluição tardia de S-isômeros, 35 mg e 37 mg, respectivamente. S-isômero: ¹H RMN (500

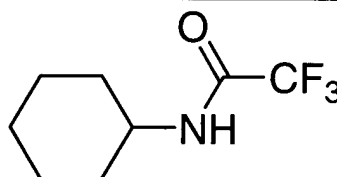
MHz, CDCl_3) δ 0,40 - 0,50 (m, 2H), 0,51 - 0,61 (m, 2H), 1,12 - 1,25 (m, 1H), 1,33 - 1,45 (m, 2H), 1,67 - 1,75 (m, 2H), 1,79 - 1,90 (m, 7H), 1,91 - 2,00 (m, 1H), 2,53 - 2,6 (m, 1 H), 2,83 (s, 1H), 4,03 - 4,15 (bs, 1H), 7,47 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 9$ Hz, 2H).

5 Exemplo 14 - Preparação de (S)-N-Cicloexil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida



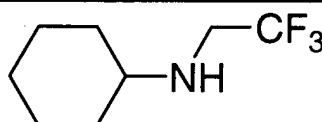
14

Preparação de N-ciclohexil-2,2,2-trifluoroacetamida



À solução esfriada com gelo de cicloexilamina (1,0 ml, 8,8 mmols), CH_2Cl_2 (18 ml), e piridina (0,74 ml, 9,2 mmol) foi adicionado por gotejamento anidrido trifluoroacético. O banho de gelo foi removido, e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi despejada em água (50 ml) e extraída com CH_2Cl_2 (2 X 20 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados com Na_2SO_4 e o solvente removido *in vacuo* para produzir 1,6 g da acetamida desejada.

15 Preparação de N-(2,2,2-trifluoroetil)cicloexilamina



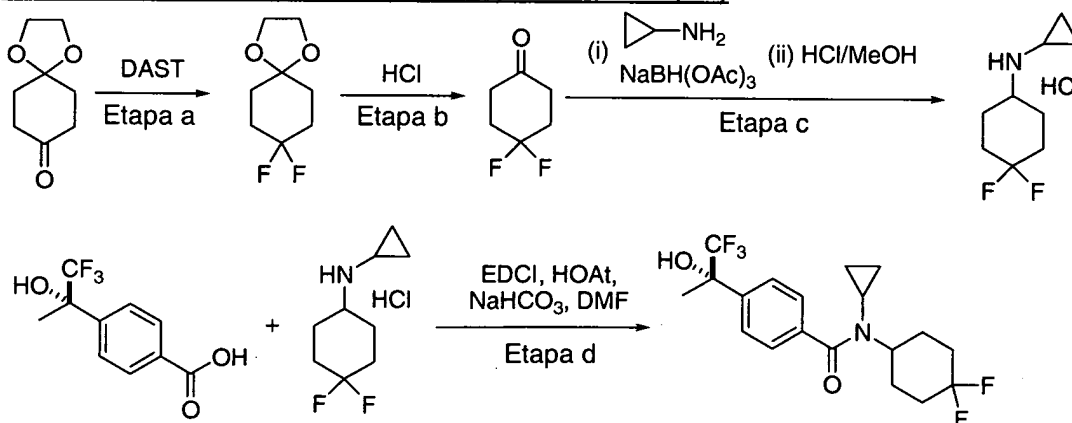
Diretamente à N-cicloexil-2,2,2-trifluoroacetamida sólida esfriada com gelo sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado lentamente 1 M BH_3 em THF (23 ml). O banho de gelo foi removido do sistema, e a mistura de reação submetida a refluxo durante a noite. A mistura foi esfriada para 0°C , tratada com MeOH (6,7 ml), e devolvida para refluxo durante 5 h. Após esfriamento para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi despejada em

água (100 ml) e acidificada para pH 2 com 5 N HCl. Seguinte a extração com CH_2Cl_2 (3 x 40 ml), a camada aquosa foi levada para pH 10 com 5 N NaOH e extraída com CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados com Na_2SO_4 e o solvente cuidadosamente removido *in vacuo* para obter 1,36 g de N-(2,2,2-trifluoroetil) cicloexilamina volátil.

(S)-N-Cicloexil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (14).

A uma solução de ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzóico (0,10 g, 0,43 mmol), piridina (0,069, 0,86 mmol) e THF (1 ml) foi adicionado SOCl_2 (0,046 ml, 0,64 mmol). A reação foi agitada em 80 °C durante 2 h. Após esfriamento para a temperatura ambiente, metade do cloreto ácido foi seqüestrado para reação. A este material foram adicionados 2 equiv. de N-(2,2,2-trifluoroetil) cicloexilamina (0,077 mg, 0,43 mmol). A amida que forma a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi despejada em água (5 ml), acidificada com 5 N HCl e extraída com CH_2Cl_2 (2 ml). Os extratos orgânicos foram lavados com 1 N NaOH (4 ml), secados com Na_2SO_4 , e removidos *in vacuo*. A cromatografia em sílica gel (gradiente 20 a 30 % acetato de etila em hexanos) proporcionou 21 mg de (S)-N-cicloexil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,10 - 1,20 (m, 3H), 1,42 - 1,65 (m, 3H), 1,74 - 1,85 (m, 7H), 2,68 (bs, 1H), 3,68 (bs, 1H), 4,02 - 4,19 (m, 2 H), 7,44 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 2H).

Exemplo 15 - Preparação de (S)-N-ciclopropil-N-(4,4-difluorocicloexil)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (15)



(S)-N-ciclopropil-N-(4,4-difluorociclohexil)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (15)

Etapa a. Uma solução de monoetileno acetal de 1,4-ciclohexanodiona (2,00 g, 12,8 mmols, 1,0 equiv.) em CH_2Cl_2 (60 ml) foi tratada em 0 °C com DAST (2,00 ml, 15,4 mmol, 1,2 equiv.). Após ser agitada a 0 °C durante 30 min e a 25 °C h durante 12 h, a mistura de reação foi diluída (CH_2Cl_2), lavada (1 x NaHCO_3 aquoso saturado, e 1 x salmoura), secada (Na_2SO_4), e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia instantânea do resíduo (SiO_2 , 10 % EtOAc/Hexanos) forneceu 0,89 g do produto como um sólido laranja (4,96 mmols).

Etapa b. Uma solução de etileno acetal de 4,4-difluorocicloexanona preparada acima na etapa a (250 mg, 1,40 mmol) em THF (12 ml) foi tratada com 3 N ácido clorídrico aquoso (8 ml). Após ser agitada em 25 °C durante 3 dias, o THF foi removido sob a pressão reduzida e a reação foi extraída (4 x 10 % MeOH/ CH_2Cl_2). A camada orgânica combinada foi secada (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 60 mg do produto como um líquido amarelo (0,45 mmol).

Etapa c. Uma solução de 4,4-difluorocicloexanona preparada acima na etapa b (60 mg, 0,45 mmol, 1,0 equiv.), ciclopropilamina (47 μl , 0,68 mmol, 1,5 equiv.), e AcOH (77 μl , 1,35 mmol, 3,0 equiv.) em $\text{Cl-CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (2,5 ml) foi tratada a 0 °C com $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (190 mg, 0,90 mmol, 2,0 equiv.). Após ser agitada durante 12 h a 25 °C, a reação foi extinta (1 N NaOH aquoso), extraída (5 x 10 % MeOH/ CH_2Cl_2), secada (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi tratado com 1,25 N solução metanólica de HCl (1 ml) e concentrado sob pressão reduzida para fornecer 46 mg do produto como um sólido amarelo (0,22 mmol).

Etapa d. Uma solução de cloridrato de N-ciclopropil-4,4-difluorocicloexanamina preparada acima na etapa c (46 mg, 0,22 mmol, 1,0 equiv.) e ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzóico (60 mg, 0,24 mmol, 1,1 equiv.) em DMF (0,8 ml) foi tratada a 0 °C com EDCI (64 mg, 0,33 mmol, 1,5 equiv.), HOAt (45 mg, 0,33 mmol, 1,5 equiv.) e NaHCO_3 (56 mg, 0,66 mmol, 3,0 equiv.) sucessivamente. Após ser agitada em 25 °C du-

N-ciclopropil-N-[(1r,4r)-4-fluorocicloexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida (16a) e N-ciclopropil-N-[(1s,4s)-4-fluorocicloexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida (16b).

Etapa a. Uma solução de benzoato de (1r,4r)-4-hidroxícicloexila (5,26 g, 23,9 mmols, 1,0 equiv.) em CH₂Cl₂ (120 ml) foi tratada a -78 °C com uma solução de DAST (2,00 ml, 15,4 mmols, 1,2 equiv.) em CH₂Cl₂ (120 ml). Após ser agitada em -78 °C durante 10 min, 0 °C durante 1 h, e a 25 °C durante 2 h, a reação foi diluída (CH₂Cl₂), lavada (1 x H₂O, e 1 x salmoura), secada (Na₂SO₄), e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia instantânea do resíduo (SiO₂, 5 % MTBE/Hexanos) forneceu 1,01 g do produto como um sólido branco (4,54 mmols).

Etapa b. Uma solução de benzoato de (1s,4s)-4-fluorocicloexila

preparada acima na etapa a (300 mg, 1,35 mmol) em THF/MeOH (v/v, 1/1, 5,4 ml) foi tratada com 1,2 N LiOH aquoso (1,4 ml). Após ser agitada a 25 °C durante 5 h, a mistura de reação foi diluída (H₂O) e extraída (5 × 10 % MeOH/CH₂Cl₂). A camada orgânica combinada foi secada (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 150 mg do produto como um sólido amarelo (1,26 mmol).

Etapa c. Uma solução de PCC (437 mg, 2,03 mmols, 1,6 equiv.) e peneira molecular, 4 Å (pó, 4,37 g) em CH₂Cl₂ (10 ml) foi tratada a 0 °C com uma solução de (1s,4s)-4-fluorocicloexanol preparada acima na etapa b (150 mg, 1,26 mmol). Após ser agitada durante 1 h a 25 °C, a reação foi diluída (Et₂O), filtrada (SiO₂), lavada (Et₂O), e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 103 mg do produto como um líquido amarelo (0,89 mmol).

Etapa d. Uma solução de 4-fluorocicloexanona preparada acima na etapa c (103 mg, 0,89 mmol, 1,0 equiv.), ciclopropilamina (140 µl, 2,02 mmols, 2,3 equiv.), e AcOH (230 µl, 4,02 mmols, 4,5 equiv.) em ClCH₂CH₂Cl (7,5 ml) foi tratada a 0 °C com NaBH(OAc)₃ (573 mg, 2,70 mmols, 3,0 equiv.). Após ser agitada durante 12 h a 25 °C, a reação foi extinta (1 N NaOH aquoso), extraída (5 × 10 % MeOH/CH₂Cl₂), secada (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi tratado com 1,25 N solução metanólica HCl (3 ml) e concentrado sob pressão reduzida para fornecer 170 mg do produto como um sólido amarelo (0,88 mmol).

Etapa e. N-ciclopropil-N-[(1r,4r)-4-fluorocicloexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida (16a) e N-ciclopropil-N-[(1s,4s)-4-fluorocicloexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il] benzamida (16b).

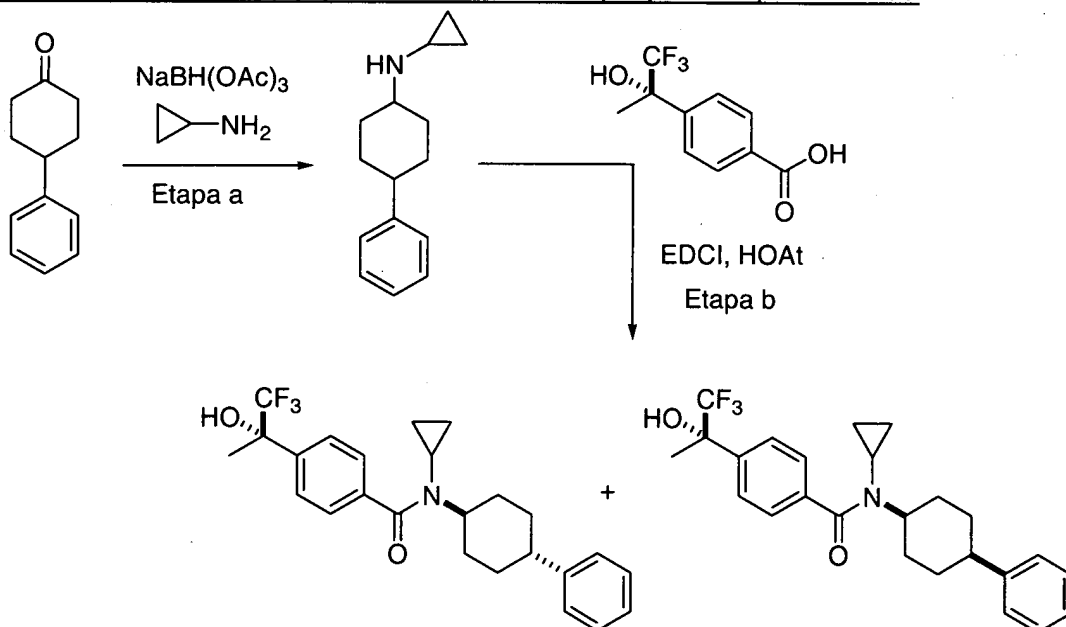
Uma solução de cloridreto de N-ciclopropil-4-fluorocicloexanamina preparada acima na etapa d (170 mg, 0,88 mmol, 1,0 equiv.) e ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzóico (226 mg, 0,97 mmol, 1,1 equiv.) em DMF (2,9 ml) foi tratada a 0 °C com EDCI (252 mg, 1,32 mmol, 1,5 equiv.), HOAt (179 mg, 1,32 mmol, 1,5 equiv.) e NaHCO₃ (222 mg, 2,63 mmols, 3,0 equiv.) sucessivamente. Após ser agitada a 25 °C durante 12 h, a reação foi diluída (EtOAc) e lavada (1 × 10 % ácido cítrico aquoso, 1 × NaHCO₃ saturado, e 1 × salmoura). A camada orgânica foi se-

cada (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia instantânea do resíduo (SiO_2 , 20 % – 35 % EtOAc/Hexanos, eluição gradiente) forneceu 33 mg de 16a como um sólido branco (0,087 mmol, 10 %) e 47 mg de 16b como um sólido branco (0,12 mmol).

5 16a: $R_f = 0,30$ (40 % EtOAc/hexanos). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,60 – 4,45 (m, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 2,77 – 2,74 (m, 1H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,23 – 2,18 (m, 2H), 2,00 – 1,90 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 1,68 – 1,61 (m, 2H), 0,58 – 0,53 (m, 2H), 0,46 – 0,40 (m, 2H). MS (ESI) 374 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10 16b: $R_f = 0,25$ (40 % EtOAc/hexanos). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,74 (d, $J = 48$ Hz, 1H), 4,32 – 4,24 (m, 1H), 2,93 – 2,89 (m, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 4H), 1,85 – 1,78 (m, 1H), 1,73 – 1,56 (m, 3H), 0,58 – 0,53 (m, 2H), 0,48 – 0,44 (m, 2H). MS (ESI) 374 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15 Exemplo 17 - Preparação de N-ciclopropil-N-[trans-4-fenilcicloexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida e N-ciclopropil-N-[cis-4-fenilcicloexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida



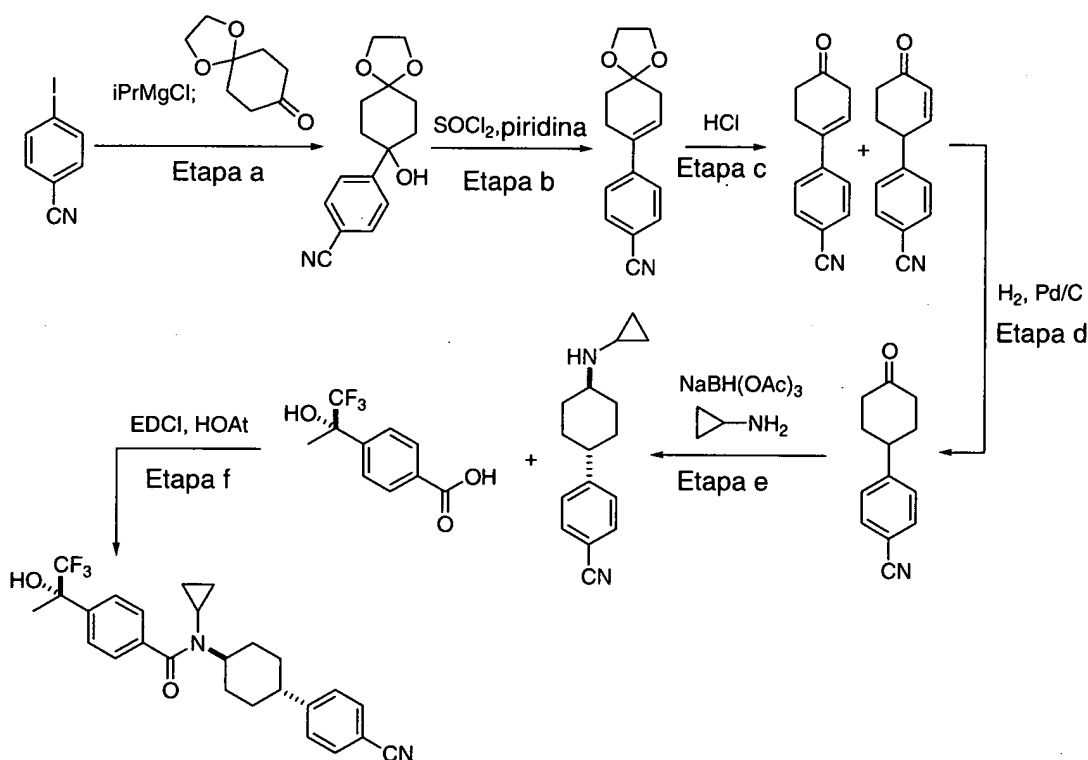
a). Uma solução de 4-fenilcicloexanona (500 mg, 2,87 mmols) em 1,2-dicloroetano (16 ml) foi tratada a 0 °C com ciclopropilamina (298 μl , 4,31 mmols, 1,5 equiv.), ácido acético (329 μl , 5,74 mmols, 2,0 equiv.), e NaBH (OAc)₃ (1,22 g, 5,74 mmol, 2,0 equiv) sucessivamente. Após ser agi-

20

tada em 25 °C durante 12 h, a mistura de reação foi diluída (EtOAc), lavada (1 × 1 N NaOH aquoso e 2 × salmoura). Os orgânicos foram secados (Na₂SO₄) e concentrados sob pressão reduzida fornecendo o produto como um líquido incolor. O produto foi usado durante a próxima etapa sem mais purificação.

- 5 b). Uma solução de N-ciclopropil-4-fenilcicloexanamina preparada acima na etapa a (81 mg, 0,38 mmol, 1,1 equiv.) e ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzóico (80 mg, 0,34 mmol, 1,0 equiv.) em DMF (1,7 ml) foi tratada em 0 °C com EDCI (85 mg, 0,44 mmol, 1,3 equiv.),
- 10 HOAt (60 mg, 0,44 mmol, 1,3 equiv), e NaHCO₃ (57 mg, 0,68 mmol, 2,0 equiv.) sucessivamente. Após ser agitada em 25 °C durante 12 h, a reação foi diluída (EtOAc), lavada (1 × 10 % ácido cítrico aquoso, 1 × NaHCO₃ aquoso saturado, e 1 × salmoura). Os orgânicos foram secados (Na₂SO₄), e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia instantânea (SiO₂, 20 % EtO-
- 15 Ac/Hexanos) forneceu o produto trans como um sólido branco (R_f = 0,22 em 25 % EtOAc/Hexanos): ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz, trans isômero) δ 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32 – 7,18 (m, 5H), 4,28 – 4,18 (m, 1H), 2,66 – 2,57 (m, 3H), 2,08 – 1,99 (m, 6H), 1,79 (s, 3H), 1,69 – 1,59 (m, 2H), 0,61 – 0,57 (m, 2H), 0,54 – 0,48 (m, 2H); MS (ESI) 432 [M + H]⁺. Outra
- 20 eluição usando solvente mais polar (SiO₂, 25 % EtOAc/Hexano) proporcionou o cis isômero como um sólido branco (R_f = 0,20 em 25 % EtOAc/Hexanos).

Exemplo 18 - Preparação de N-[trans-4-(4-cianofenil)cicloexil]-N-ciclopropil-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il]benzamida



a). A uma solução de 4-iodobenzonitrila (15,0 g, 65,5 mmols) em THF (135 ml) foi adicionado uma solução de iso-PrMgCl em THF (2,0 M, 36,0 ml, 72,1 mmols, 1,1 equiv.) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ por gotejamento durante 10 min e a reação foi agitada em $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h. Depois uma solução de monoe-

5 tileno acetal 1,4-cicloexanodiona (11,3 g, 72,1 mmols, 1,1 equiv.) em THF (100 ml) foi adicionada por gotejamento em $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 20 min. Após ser agitada a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h, a reação resultante foi diluída (EtOAc) e lavada ($1 \times \text{NH}_4\text{Cl}$ aquoso saturado e $1 \times$ salmoura). Os orgânicos foram secados (Na_2SO_4) e concentrados sob pressão reduzida. A purificação do

10 resíduo mediante a recristalização ($\text{EtOAc}/n\text{-Hexano}$, $v/v = 1/2$) proporcionou o produto como um sólido branco.

b). A uma solução de 4-(8-hidroxi-1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-benzonitrila preparada acima na etapa a (9,50 g, 36,6 mmols) em piridina (73 ml) foi adicionado cloreto de tionila (15,0 ml, 5,6 equiv.) em $-10\text{ }^\circ\text{C}$ por gotejamento durante 10 min. Após ser agitada durante 2 h a $0\text{ }^\circ\text{C}$, a reação

15 foi diluída (EtOAc) e lavada ($3 \times 1\text{ N HCl}$ gelado e $1 \times$ salmoura). Os orgânicos foram secados (Na_2SO_4) e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o produto como um sólido amarelo-claro. O produto foi usado durante a próxima etapa sem mais purificação.

c). A uma solução de 4-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-7-en-8-il)-benzonitrila bruta preparada acima na etapa b (36,6 mmols) em THF (150 ml) foi adicionado 3 N HCl (100 ml). Após ser agitada durante 16 h, a reação foi diluída (EtOAc) e lavada (1 × salmoura, 1 × NaHCO₃ aquoso saturado, e 5 1 × salmoura). Os orgânicos foram secados (Na₂SO₄) e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o produto como um sólido amarelo. O produto foi usado durante a próxima etapa sem mais purificação.

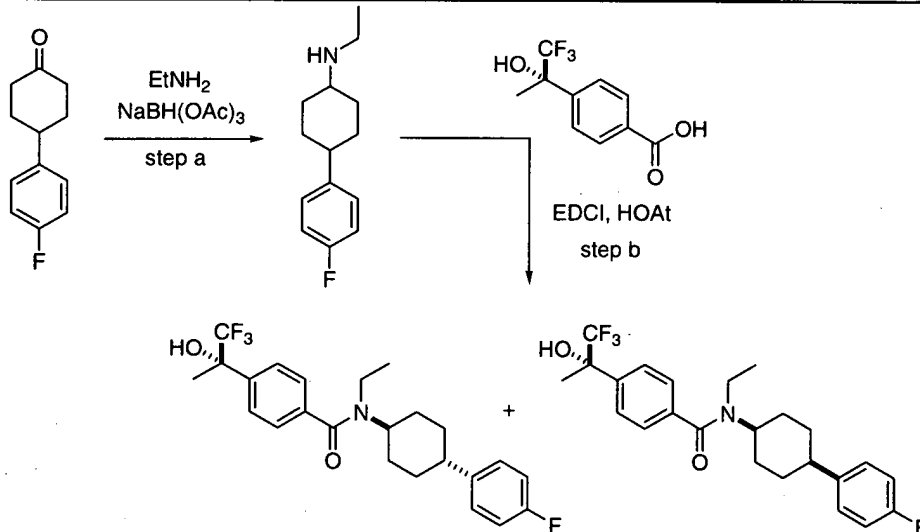
d). A uma solução da mistura bruta de 4-(4-oxo-cicloex-1-enil)-benzonitrila e 4-(4-oxo-cicloex-1-enil)-benzonitrila preparada acima na etapa 10 c (36,6 mmols) em EtOAc (120 ml) foi adicionado 10 % Pd-C (900 mg) e a reação foi desgasificada (3 × vácuo e H₂). Após ser agitada 7 horas sob atmosfera de H₂, 10 % Pd-C (500 mg) adicional foi agregado e a reação resultante foi agitada durante um adicional de 12 h sob atmosfera de H₂. O catalisador foi removido por filtração através de Celite e o filtrado foi concentrado 15 sob pressão reduzida para fornecer 4-(4-oxo-cicloexil)-benzonitrila como um sólido branco. O produto foi usado para a próxima etapa sem mais purificação.

e). Uma solução de 4-(4-oxo-cicloexil)-benzonitrila bruta preparada acima na etapa d (36,6 mmols) em 1,2-dicloroetano (170 ml) foi tratada 20 a 0 °C com ciclopropilamina (3,80 ml, 54,7 mmols, 1,5 equiv.), ácido acético (4,19 ml, 73,2 mmols, 2,0 equiv.), e NaBH(OAc)₃ (15,5 g, 73,2 mmol, 2,0 equiv) sucessivamente. Após ser agitada a 25 °C durante 12 h, a mistura de reação foi diluída (EtOAc), lavada (1 × 1 N NaOH aquoso e 2 × salmoura), secada (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia instantânea (SiO₂, 20 – 30 % EtOAc/n-Hexano contendo 2,5 % de TEA, eluição 25 gradiente) forneceu a cis amina (R_f = 0,50 em 40 % EtOAc/n-Hexano contendo 2,5 % TEA). Outra eluição usando solvente mais polar (30 – 50 % EtOAc/n-Hexano contendo 2,5 % de TEA, eluição gradiente) proporcionou a trans amina como um sólido amarelo-claro (R_f = 0,25 em 40 % EtOAc/n- 30 Hexano contendo 2,5 % TEA).

f). Uma solução de 4-[trans-4-(ciclopropilamino) cicloexil]benzonitrila (6,30 g, 26,2 mmols) e ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-

hidroxipropan-2-il)benzóico (6,14 g, 26,2 mmols, 1,0 equiv.) em DMF (66 ml) foi tratada em 0 °C com EDCI (6,53 g, 34,1 mmols, 1,3 equiv.), HOAt (4,64 g, 34,1 mmols, 1,3 equiv.), e NaHCO₃ (4,40 g, 52,4 mmols, 2,0 equiv.) sucessivamente. Após ser agitada em 25 °C durante 12 h, a reação foi diluída (EtO-Ac), lavada (2 × 1 N HCl aquoso, 2 × 1 N NaOH, e 1 × salmoura), secada (Na₂SO₄), e concentrada sob pressão reduzida. A purificação do resíduo por recristalização (3 × 50% EtOAc/n-Hexano) proporcionou o produto amida como um sólido branco: ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 2,75 – 2,57 (m, 3H), 2,20 – 1,92 (m, 6H), 1,80 (s, 3H), 1,69 – 1,59 (m, 2H), 0,61 – 0,57 (m, 2H), 0,54 – 0,48 (m, 2H); MS (ESI) 457 [M + H]⁺.

Exemplo 19 - Preparação de N-etil-N-[trans-4-(4-fluorofenil)cicloexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il]benzamida e N-etil-N-[cis-4-(4-fluorofenil)cicloexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il]benzamida

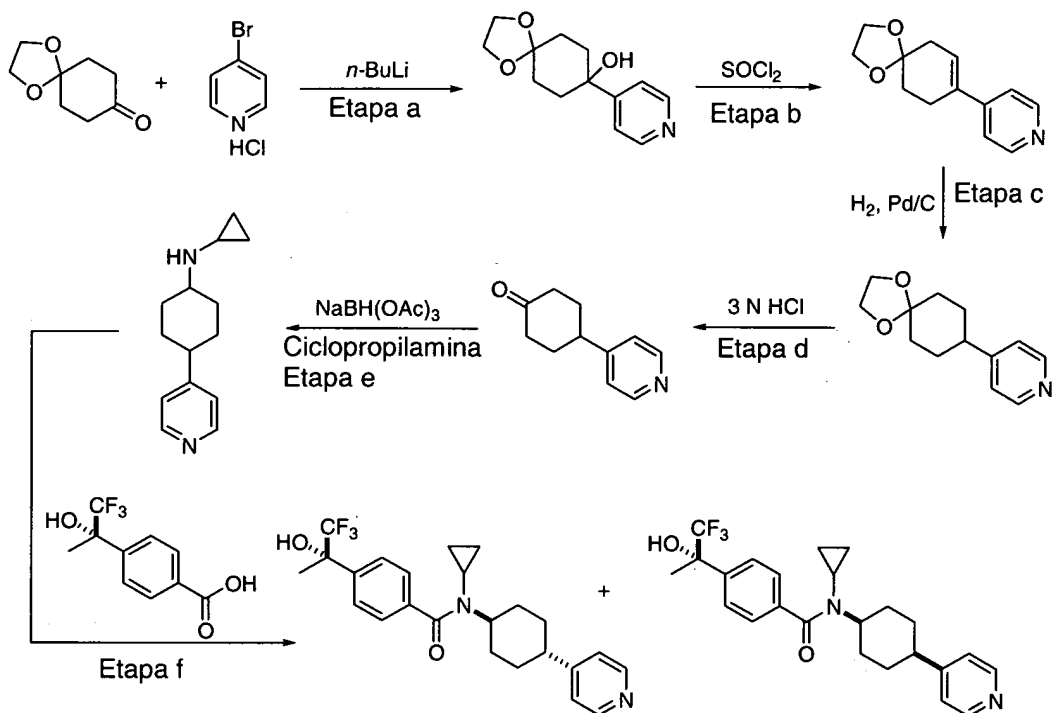


a). Usando as etapas a, b, c, e d descritas acima no exemplo B, mas substituindo 1-fluoro-4-iodobenzeno por 4-iodobenzonitrila, 4-(4-fluorofenil)cicloexanona foi preparada. Depois, uma solução de 4-(4-fluorofenil)cicloexanona (70 mg, 0,37 mmol) em 1,2-dicloroetano (4 ml) foi tratada a 0 °C com etilamina (2 M solução em THF, 550 µl, 1,10 mmol, 3,0 equiv.), ácido acético (64 µl, 1,10 mmol, 3,0 equiv.), e NaBH (OAc)₃ (235 mg, 1,10 mmol, 3,0 equiv) sucessivamente. Após ser agitada a 25 °C durante 12 h, a mistura de reação foi diluída (EtOAc), e lavada (1 × 1 N NaOH aquoso e

2 x salmoura). Os orgânicos foram secados (Na_2SO_4) e concentrados sob pressão reduzida fornecendo o produto como um líquido amarelo. O produto foi usado na próxima etapa sem mais purificação.

- b). Uma solução de N-etil-4-(4-fluorofenil)cicloexanamina preparada acima na etapa a (78 mg, 0,35 mmol, 1,0 equiv.) e ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzóico (81 mg, 0,35 mmol, 1,0 equiv.) em DMF (0,72 ml) foi tratada a 0 °C com EDCI (87 mg, 0,46 mmol, 1,3 equiv.), HOAt (61 mg, 0,46 mmol, 1,3 equiv.), e NaHCO_3 (59 mg, 0,70 mmol, 2,0 equiv.) sucessivamente. Após ser agitada a 25 °C durante 3 dias, a reação foi diluída (EtOAc), lavada (1 x 10 % ácido cítrico aquoso, 1 x NaHCO_3 aquoso saturado, e 1 x salmoura). Os orgânicos foram secados (Na_2SO_4), e concentrados sob pressão reduzida. Uma mistura de dois isômeros geométricos foi resolvida por HPLC de quiral para fornecer o cis isômero (t_R = 14,1 min) e o trans isômero como um sólido incolor (t_R = 18,6 min): ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, trans isômero) δ 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 – 7,00 (m, 2H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 4,48 – 4,30 (m, 1H), 3,70 – 3,40 (m, 2H), 3,40 – 3,30 (m, 1H), 2,65 – 2,40 (m, 2H), 2,00 – 1,75 (m, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,70 – 1,50 (m, 2H), 1,40 – 1,20 (m, 3H); MS (ESI) 438 $[\text{M} + \text{H}]^+$. A taxa de fluxo era 18 ml/min em um Chiralpak OD-H 20 mm I.D. x 250 mm, 5mic column (Daicel Chemical Industries LTD), usando álcool isopropílico a 12 %/hexanos como um eluente.

Exemplo 20 - Preparação de N-ciclopropil-N-((trans-4-(piridin-4-il)cicloexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida e N-ciclopropil-N-((cis-4-(piridin-4-il)cicloexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



a). A uma solução de *n*-butil lítio (2,5 M em hexano, 12,8 ml) em éter seco (35 ml) foram adicionados 30 ml de 4-bromopiridina (5,1 g; 32 mmols) em éter (solução etereal foi preparada a partir de cloridreto de 4-bromopiridina e 2 N NaOH aquoso) por gotejamento a -78°C . Após agitação na mesma temperatura, uma solução de monoetilenos cetal de cicloexano-1,4-diona (5,0 g, 32 mmols) em THF seco (30 ml) foi adicionada durante um período de 10 min. A agitação continuou durante 1 h a -78°C e depois a mistura de reação foi lentamente aquecida para -20°C durante 1 h. A mistura de reação foi depois despejada em NH_4Cl aquoso saturado e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída (3 x CHCl_3), e os orgânicos combinados foram secados e concentrados sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado por cromatografia instantânea (SiO_2 , 50 % EtOAc/Hexano) para fornecer o produto como um sólido amarelo-claro.

b). Cloreto de tionila (3,5 ml) foi adicionado à uma solução de etilenos cetal de 4-hidróxi-4-(4-piridil)cicloexanona (2,0 g, 8,5 mmols, preparada na etapa a) em piridina (16 ml) durante 10 min a -10°C . Após agitação a 0°C durante 2 h a mistura de reação foi cuidadosamente diluída (NaHCO_3 sat.) e extraída com CH_2Cl_2 . Os extratos foram combinados, secados e concentrados *in vacuo* para fornecer o produto como um líquido incolor.

c). Uma solução de etilenos cetal de 4-(4-piridil)cicloex-3-en-1-

ona (1,8 g, 8,3 mmols, preparada na etapa b) em acetato de etila (30 ml) e etanol (3 ml) contendo 10 % Pd/C (500 mg) foi hidrogenada sob pressão atmosférica em temperatura ambiente durante 24 h. Após filtração do catalisador, a solução foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto

5 como um líquido incolor.

d). 3 N HCl (3 ml) foi adicionado a uma solução de etileno cetal de 4-(4-piridil)cicloexanona preparada na etapa c (1,6 g, 7,3 mmols) em THF (3 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 h e depois diluída (NaHCO₃ sat.). A solução resultante foi extraída (10 % Me-

10 OH/CH₂Cl₂), secada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (SiO₂, 60 % EtOAc/Hexano) para fornecer o produto como um sólido branco.

e). Uma solução de 4-(piridin-4-il)cicloexanona preparada acima (264 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv) em 1,2-dicloroetano (10 ml) foi tratada a 0 °C

15 com ciclopropilamina (175 mg, 2,0 equiv), ácido acético (0,09 ml, 1,0 equiv.) e NaBH (OAc)₃ (636 mg, 2,0 equiv) sucessivamente. Após ser agitada a 25 °C durante 12 h, a mistura de reação foi cuidadosamente diluída (NaHCO₃ sat.) e extraída (10 % MeOH/CH₂Cl₂). Os orgânicos combinados foram lavados (salmoura), secados (Na₂SO₄) e concentrados sob pressão reduzida

20 para fornecer o produto bruto.

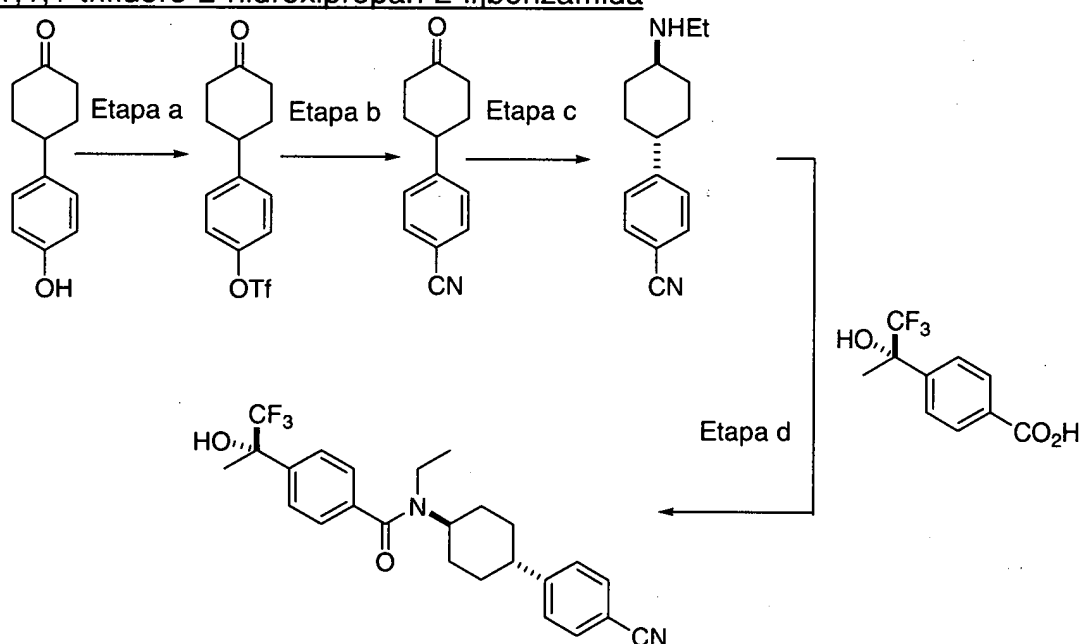
f). N-ciclopropil-N-((trans-4-(piridin-4-il)ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida e N-ciclopropil-N-((cis-4-(piridin-4-il)cicloexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida . Uma solu-

25 ção do material bruto da etapa e e ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzóico (351 mg, 1,0 equiv) em DMF (10 ml) foi tratada em 0 °C com EDCI (372 mg, 1,3 equiv), HOAt (265 mg, 1,3 equiv) e NaHCO₃ (252 mg, 2,0 equiv) sucessivamente. Após ser agitada em 25 °C durante 12 h, a reação foi diluída (EtOAc), lavada (2 N NaOH e salmoura), secada (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

30 cromatografia instantânea (SiO₂, 100 % EtOAc) para fornecer o produto como uma mistura de cis e trans isômeros. A separação da mistura por HPLC de quiral forneceu produtos tanto trans quanto cis como sólidos brancos: ¹H

RMN (DMSO, 400 MHz, trans isômero) δ 8,48 (brs, 2 H), 7,62 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,32 (brs, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 4,07 (m, 1H), 2,76 - 2,50 (m, 2 H), 2,00 (m, 6 H), 1,73 (s, 3 H), 1,62 (m, 2 H), 0,52 - 0,40 (m, 4 H). A taxa de fluxo era 18 ml/min em um Chiralpak OD-H 20 mm I.D. $\times$ 250 mm, 5 mic column (Daicel Chemical Industries LTD), usando álcool isopropílico a 20 %/hexano como o eluente.

Exemplo 21 - Preparação de N-etil-N-[trans-4-(4-cianofenil)cicloexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida



a). A uma solução agitada da 4-(4-hidroxifenil)cicloexanona (2 g, 10,5 mmols, 1 equiv) em 15 ml de CH_2Cl_2 foi adicionado trietilamina (2 ml, 13,6 mmols, 1,3 equiv) e a mistura esfriada para -25°C sob N_2 em um banho de gelo seco. Anidrido de ácido trifluorometilsulfônico (2,12 ml, 12,6 mmols, 1,2 equiv) foi adicionado à solução por gotejamento. A mistura foi agitada e deixada aquecer para a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi depois diluída com solução sat. de NaHCO_3 , extraída (3 x CH_2Cl_2), lavada (1 x salmoura), secada por Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia instantânea (SiO_2 , 100 % CH_2Cl_2) forneceu o produto triflato.

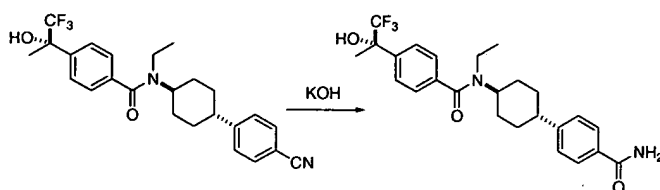
b). $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1,17 g, 10 mmols, 1 equiv), dppf (166 mg, 0,3 mmol, 0,03 equiv) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (137 mg, 0,15 mmol, 0,015 equiv) foram combinados em um frasco de 25 ml e mantidos sob vácuo elevado durante 10 minu-

tos. A mistura foi depois absorvida em 5 ml de DMF e o triflato gerado na etapa a (5 g, 15,5 mmols, 1,5 equiv) foi adicionado, e a mistura agitada com uma pulverização de nitrogênio durante 5 minutos. A mistura de reação foi depois aquecida para 120 °C durante a noite e depois deixada esfriar para a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com NaHCO₃ sat., filtrada para remover os insolúveis, o filtrado diluído (EtOAc), lavado (1 x sat. NaHCO₃, 1 x salmoura), secado (Na₂SO₄), filtrado e concentrado. A mistura foi purificada por cromatografia instantânea para fornecer o produto nitrila.

c). A uma solução agitada da cetonitrila preparada acima (2 g, 10 mmols, 1 equiv) em 50 ml 2:2:1 THF:1,2-dicloroetano:MeOH foi adicionado cloridreto de etilamina (4,12 g, 50 mmols, 5 equiv) seguido por cianoboridreto de sódio (6,36 g, 30 mmols, 3 equiv) e a mistura foi agitada sob nitrogênio durante 2,5 horas. A mistura foi diluída (10 % ácido cítrico (aq)), a camada aquosa foi reservada e tornou-se básica com 33 % KOH (aq), e depois extraída (2 x EtOAc). Os orgânicos foram secados por MgSO₄, filtrados, concentrados e purificados por sílica (7,5 % MeOH em CH₂Cl₂ com 1 % NH₄OH) para isolar o trans isômero.

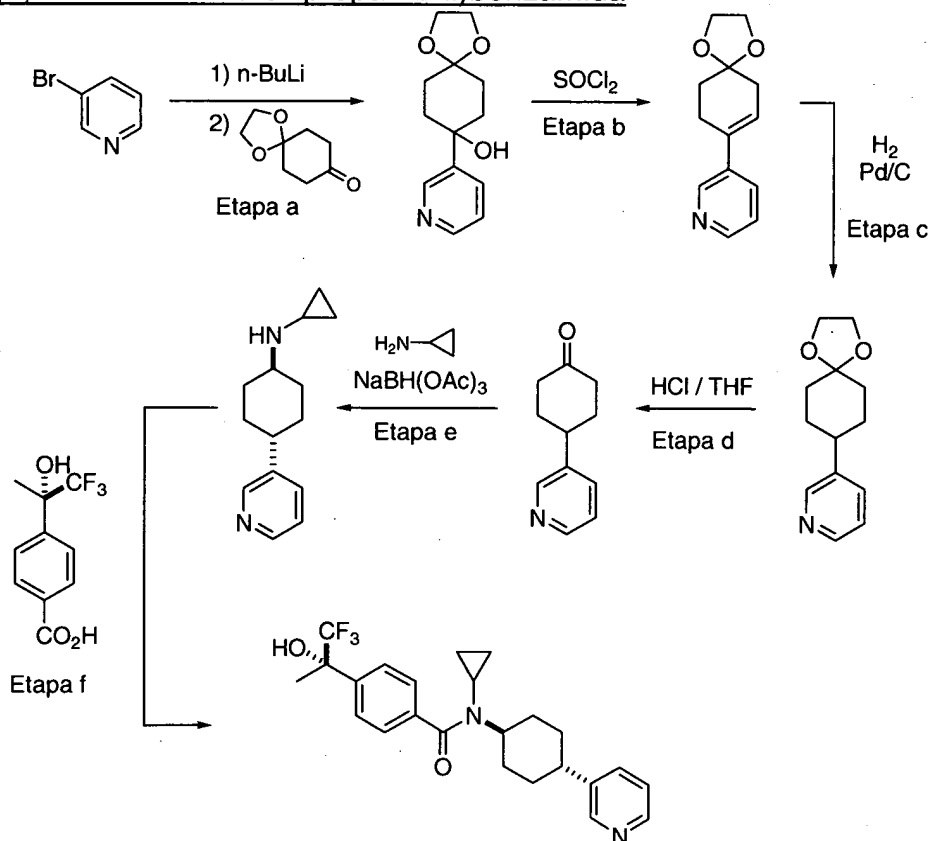
d). Ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzóico (761 mg, 3,25 mmols, 1 equiv) foi combinado com a espécie de etilamina gerada como na etapa c (675 mg, 2,96 mmols, 1 equiv) em 10 ml de DMF seco, junto de HOAt (600 mg, 4,4 mmols, 1,5 equiv), cloridreto de EDC (852 mg, 2,1 mmols, 1,5 equiv) e NaHCO₃ (500 mg, 6 mmols, 2 equiv) e a reação agitada durante a noite sob nitrogênio. A reação foi diluída (10 % HCl (aq)), extraída (2 x CH₂Cl₂), lavada (1 x 1 N NaOH) secada por MgSO₄, filtrada e concentrada. A mistura foi purificada por HPLC 60 – 70 % acetonitrila-água 18 min. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz, temperatura 75 °C) δ 7,67 (dd, J = 8, 8 Hz, 4H), 7,39 (dd, J = 8, 15,6 Hz, 4H), 6,35 (s, 1 Hz), 3,9 – 3,4 (ampla M, 1 H), 3,35 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,19 – 1,60 (ampla m, 6H), 1,74 (s, 3H), 1,5 – 1,34 (ampla m, 2H), 1,14 – 0,9 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 3 H); MS (ESI) 445,5 [M + H]⁺.

Exemplo 22 - Preparação de N-etil-N-[trans-4-(4-carboxiamidafenil)cicloexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida



- N-etil-N-[trans-4-(4-cianofenil)cicloexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida preparada no exemplo acima (50 mg, 0,11 mmol, 1 equiv) foi hidrolisada em 1 ml de terc-butanol na presença de KOH (100 mg) a 100 °C durante a noite. A mistura foi deixada esfriar para a temperatura ambiente, diluída com água, extraída (3 x 5 % MeOH em CH₂Cl₂), secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O óleo resultante foi purificado por HPLC (45 a 60 % acetonitrila/água, gradiente de 45 minutos) para produzir o produto carboxiamida como um sólido branco. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz,) δ 7,87 (s, 1H), 7,84 – 7,71 (ampla m, 2H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,35 - 7,1 (ampla m, 3H), 6,69 (s, 1H), 4,4 - 4,0 (ampla m, 1H), 3,3 - 3,1 (ampla m, 1H), 2,0 – 1,5 (ampla m, 10H), 1,4 – 0,9 (ampla m, 5 H); MS (ESI) 463,5 [M + H]⁺.

Exemplo 23 - Preparação de N-ciclopropil-N-(trans-4-(piridin-3-il)cicloexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



a). A uma solução de n-BuLi (2,5 M em hexanos, 88,4 ml, 221,0 mmols) em Et₂O (250 ml) a -78°C foi adicionada uma solução gelada (-78°C) de 3-bromopiridina (35 g, 221,0 mmols) em Et₂O (125 ml) através de cânula. Após ser agitada durante 10 min, uma solução de monoetileno cetal de 1,4-cicloexanodiona (34,5 g, 221,0 mmols) em THF (125 ml) foi adicionada através de cânula. A mistura de reação foi agitada durante 1 h a -78°C, depois lentamente aquecida para -20°C durante 1 h. A reação foi extinta mediante o despejo em NH₄Cl aquoso saturado, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (100 ml × 3) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (200 ml), secadas com MgSO₄ e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi triturado com Et₂O para proporcionar etileno cetal de 4-hidróxi-4-(3-piridil)cicloexanona como um sólido branco.

b). Cloreto de tionila (45 ml, 622,5 mmols) foi lentamente adicionado à uma solução de etileno cetal de 4-hidróxi-4-(3-piridil)cicloexanona (preparada como na etapa a, 29,3 g, 124,5 mmols) em piridina (250 ml) a -10 °C. Após agitação em 0 °C durante 2,5 h, a mistura de reação foi despejada em gelo e ajustada para pH 8 com 2 N NaOH. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (100 ml × 3) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (200 ml), secadas com MgSO₄, e concentradas *in vacuo* para proporcionar etileno cetal de 4-(3-piridil)cicloex-3-en-1-ona bruto, que foi usado sem mais purificação.

c). Uma mistura de etileno cetal de 4-(3-piridil)cicloex-3-en-1-ona preparada acima (26 g, 120,0 mmols) em EtOAc (240 ml), contendo 10 % Pd/C (3,9 g), foi hidrogenada sob pressão atmosférica durante 24 h. Neste tempo, um adicional de 1,3 g de 10 % Pd/C foi agregado e a mistura deixada se agitar um adicional 2,5 d sob uma atmosfera de gás de hidrogênio. A mistura de reação foi filtrada através de um tampão de celite e concentrada *in vacuo* para proporcionar etileno cetal de 4-(3-piridil)cicloexanona bruto, que foi usado sem mais purificação.

d). Uma solução de etileno cetal de 4-(3-piridil)cicloexanona preparada acima (27 g, 120,0 mmols) em THF (200 ml) e 2 N HCl (100 ml) foi

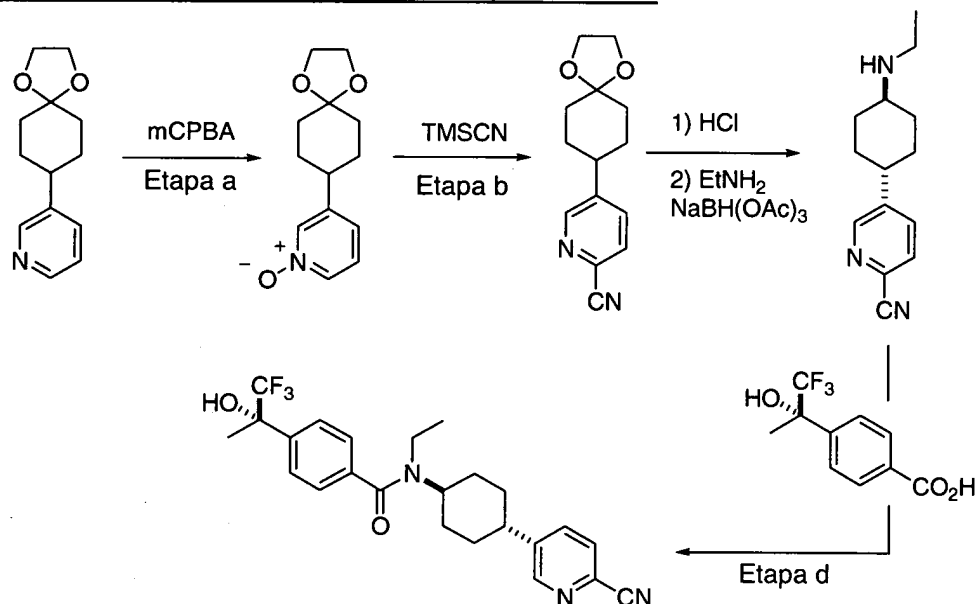
agitada a 23 °C durante 23 h. A reação foi extinta mediante a adição de NaHCO₃ aquoso saturado e diluída com EtOAc (200 ml). A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (100 ml × 4) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (200 ml), secadas com MgSO₄ e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi filtrado através de um tampão de sílica gel, lavando com 5 % MeOH em CH₂Cl₂, que proporcionou 4-(3-piridil)cicloexanona.

e). Ciclopropil amina (11,4 ml, 165 mmols) foi adicionada a uma solução de 4-(3-piridil)cicloexanona (19,2 g, 110 mmols) em DCE (360 ml) e ácido acético (12,6 ml, 220 mmols). A mistura de reação foi esfriada para 0°C e NaBH(OAc)₃ (46 g, 220 mmols) foi adicionado em partes. Após ser agitada durante 21 h a 23 °C, a reação foi reesfriada para 0 °C e extinta com 1 M NaOH (200 ml). A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 × 200 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (300 ml), secadas com MgSO₄, filtradas, e concentradas *in vacuo*. A mistura bruta de cis e trans aminas foi purificada por cromatografia de coluna instantânea (elução gradiente, 40 % EtOAc/hexanos (2,5 % TEA)→70 % EtOAc/hexanos (2,5 % TEA)) para fornecer trans-N-ciclopropil-4-(piridina-3-il)cicloexilamina.

f). trans-N-ciclopropil-4-(piridina-3-il)cicloexilamina (7,3 g, 34,0 mmols, preparada como descrito acima), ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzóico (8,7 g, 37,3 mmols), EDCI (9,1 g, 47,6 mmols), HOAt (6,5g, 47,6 mmols), e NaHCO₃ (5,7 g, 68,0 mmols) foram combinados e dissolvidos em DMF (125 ml). Após ser agitada durante 16 h a 23 °C, a reação foi extinta com 1 M NaOH (150 ml) e diluída com EtOAc (300 ml). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (100 ml) e 10 % MeOH/CH₂Cl₂ (5 × 100 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O (400 ml) e salmoura (400 ml), secadas com MgSO₄, filtradas, e concentradas *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea (elução gradiente, 3 %→10 % MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar o produto: ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,49 (s, 1H), 8,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (dd, 1H – superposição com CDCl₃), 4,23 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,62 (m,

2H), 2,05 (m, 6H), 1,80 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 0,60 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H). 0,49 (m, 2H); MS (ESI) 433,3 $[M + H]^+$; Anal. ($C_{24}H_{27}F_3N_2O_2$) C, H, N.

Exemplo 24 - Preparação de N-(trans-4-(6-cianopiridin-3-il)cicloexil)-N-etil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



5 a) A uma solução de etileno cetal de 4-(3-piridil)cicloexanona (3,6 g, 16,5 mmols) em CH_2Cl_2 (65 ml) foi adicionado m-CPBA (4,3 g, 24,8 mmols). Após ser agitada durante 2 h a $23^\circ C$, a mistura de reação foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada com 1 M NH_4OH (2×50 ml), depois H_2O (5×50 ml). A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (4×50 ml), lavada com salmoura (2

10 $\times 20$ ml), secada com $MgSO_4$, filtrada, e concentrada *in vacuo* para proporcionar o produto N-óxido. O material bruto foi usado na reação subsequente sem mais purificação.

b) Uma solução do N-óxido preparada acima (2,7 g, 11,5 mmols), Et_3N (8,0 ml, 57,5 mmols), TMSCN (4,5 ml, 34,4 mmols) e CH_3CN

15 (40 ml) foi aquecida para $85^\circ C$. Após ser agitada durante 14 h, a mistura de reação foi esfriada para $23^\circ C$ e concentrada *in vacuo*. Este material foi diluído com EtOAc (100 ml), lavado com $NaHCO_3$ (2×50 ml) e salmoura (100 ml), e as camadas aquosas combinadas foram extraídas com 10 % MeOH/ CH_2Cl_2 (5×50 ml), secadas com $MgSO_4$, filtradas, e concentradas *in vacuo*.

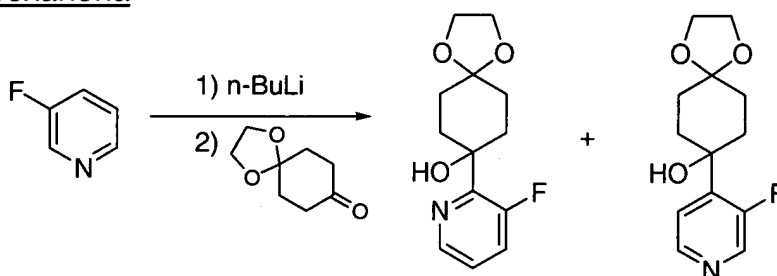
20 O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea (eluição gradiente, 0 % $\rightarrow$ 5 % $\rightarrow$ 10 % MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar

a1, 4:1 mistura de 6-ciano (desejável) e 2-ciano piridinas.

c) A uma solução de 5-(4-oxocicloexil)picolinonitrila (preparada pela hidrólise cetal do material preparado na etapa b, como na etapa d do exemplo anterior) misturada com ~40 % de 3-(4-oxocicloexil)picolinonitrila (395 mg, 1,97 mmol), cloridrato de etilamina (322 mg, 3,95 mmol), DCE (4 ml), MeOH (4 ml), e THF (4 ml) foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (837 mg). Após ser agitada durante 15 h em 23 °C, a mistura de reação foi extinta com 1 M NaOH (20 ml), diluída com EtOAc, e lavada com salmoura (20 ml). A camada aquosa foi extraída com 10 % MeOH/CH₂Cl₂, secada com MgSO₄, filtrada, e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea (elução gradiente, 40 % EtOAc/hexanos (2,5 % TEA)→100 % EtOAc/hexanos (2,5 % TEA) →10 % MeOH/CH₂Cl₂ (2,5 % TEA)) para fornecer uma mistura 2,8:1 de 5-(trans-4-(etilamino)cicloexil)picolinonitrila e 3-(trans-4-(etilamino)cicloexil)picolinonitrila.

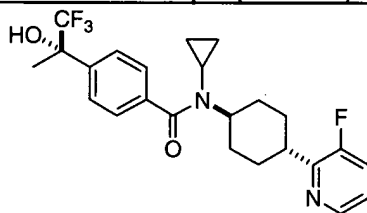
d) Usando as condições da etapa f descrita no exemplo anterior, o seguinte composto foi preparado: N-(trans-4-(6-cianopiridin-3-il)cicloexil)-N-etil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida: ¹H RMN (MeOD, 400 MHz, mistura de rotâmeros) δ 8,66 (m, 0,5H), 8,55 (m, 1H), 7,94 (m, 0,5 H), 7,75 (d, J = 7,0 Hz, 5H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 4,31 (m, 0,5 H), 3,67 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 2,71 (m, 1,5 H), 1,99 (m, 9,5 H), 1,78 (s, 5H), 1,32 (m, 5H), 1,11 (m, 1,5 H); MS (ESI) 446,2 [M + H]⁺; Anal. (C₂₄H₂₆F₃N₃O₂) C, H, N; C: calc 64,71; observado, 64,12, H: calc 5,88; observado, 5,89, N: calc 9,43; observado, 9,08.

25 Exemplo 25 - Preparação de etileno cetal de 4-(3-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxicicloexanona e etileno cetal de 4-(3-fluoropiridin-4-il)-4-hidroxicicloexanona



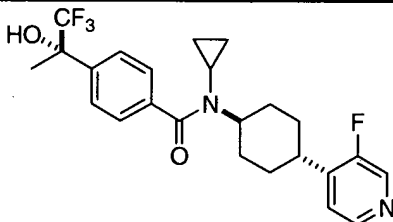
A uma solução de n-BuLi (2,5 M em hexanos, 8,4 ml, 21,1 mmols) em Et₂O (30 ml) a -78 °C foi adicionada 3-fluopiridina (2 g, 20,1 mmols) em Et₂O (7 ml) através de seringa. Após ser agitada durante 30 min a -40°C, a mistura de reação foi esfriada para -78 °C e uma solução de monoetilenoglicol de 1,4-ciclohexanodiona (3,1 g, 20,0 mmols) em Et₂O:THF (7:3, 7 ml) foi adicionada através de seringa. A mistura de reação foi agitada durante 2 h a -78 °C, depois aquecida para -10 °C durante 1 h. A reação foi extinta mediante o despejo em NH₄Cl aquoso saturado; as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (50 ml × 3) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 ml), secadas com MgSO₄, e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea (elução gradiente, 3 %→5 %→10 % MeOH/CH₂Cl₂) para fornecer etilenoglicol de 4-(3-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxíciclohexanona (contaminado com ~30 % de monoetilenoglicol de 1,4-ciclohexanodiona) e etilenoglicol de 4-(3-fluoropiridin-4-il)-4-hidroxíciclohexanona.

Exemplo 26 - Preparação de N-ciclopropil N-(trans-4-(3-fluoropiridin-2-il)-cicloexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



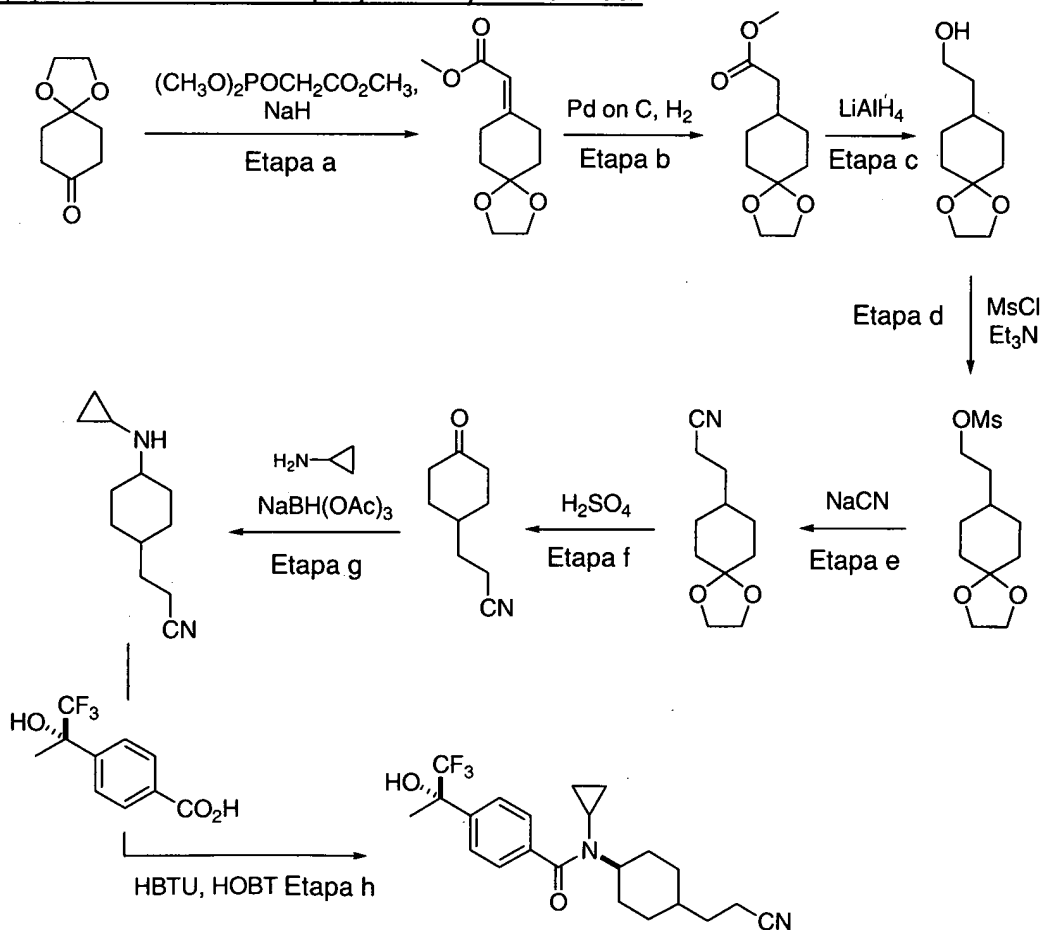
Usando as etapas descritas nos exemplos anteriores e partindo com etilenoglicol de 4-(3-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxíciclohexanona, o seguinte composto foi preparado: N-ciclopropil N-(trans-4-(3-fluoropiridin-2-il)-cicloexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida: ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,37 (br s, 1H), 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (br s, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,10 (m, 4H), 2,01 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 0,64 (m, 2H), 0,54 (m, 2H); MS (ESI) 451,1 [M + H]⁺; Anal. (C₂₄H₂₆F₄N₂O₂) C, H, N; C: calc 63,99; observado, 63,42, H: calc 5,82; observado, 5,77, N: calc 6,22; observado, 6,00.

Exemplo 27 - Preparação de N-ciclopropil N-(trans-4-(3-fluoropiridin-4-il)-cicloexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



- Usando as etapas descritas nos exemplos anteriores e partindo com 4-(3-fluoropiridin-4-il)-4-hidroxicicloexanona etileno cetal, o seguinte
- 5 composto foi preparado: N-ciclopropil N-(trans-4-(3-fluoropiridin-4-il)-cicloexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida: ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,45 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,30 (d, superposição com CDCl_3 , 1H), 4,29 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,13 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,83 (s, 3H),
- 10 1,70 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 0,52 (m, 2H); Anál. ($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$) C, H, N.

Exemplo 28 - Preparação de (S)-N-(4-(2-cianoetil)cicloexil)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida.



a). A uma solução em 0 °C de fosfonoacetato de trimetila (4,8 ml, 34 mmols) em DMPU (12 ml) e THF (30 ml) foi adicionado uma suspensão de NaH (0,74 g, 31 mmols) em THF (45 ml). À mistura resultante foi adicionado uma solução de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-ona (4,7 g, 30 ml) em THF (30 ml). Após agitação a 0°C durante 5 min a suspensão foi deixada alcançar a temperatura ambiente e agitada durante 12 h. A solução resultante foi despejada em água (900 ml) e extraída com Et₂O (2 x 200 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura e secados por MgSO₄, e os orgânicos foram removidos *in vacuo*. Cromatografia em sílica-gel (gradiente de 5 a 7 % acetato de etila em hexanos) proporcionou o produto.

b). Ao 2-(4-oxocicloexilideno)acetato de metila protegidos por cetil preparado na etapa a (5,4 g, 25 mmols) e 10 % Pd em C (1 mmol) foi adicionado sob uma atmosfera de nitrogênio EtOH (150 ml). O recipiente foi evacuado e expurgado com um balão de H₂, e os conteúdos foram agitados durante a noite sob atmosfera de balão de H₂. Seguinte a evacuação e expurgo com nitrogênio, os conteúdos foram filtrados através de Celite. O tampão foi lavado sucessivamente com EtOH e CH₂Cl₂. Os orgânicos foram removidos *in vacuo* para proporcionar o produto.

c). A uma suspensão de LiAlH₄ (1,4 g, 37 mmols) em THF (40 ml) foi adicionado uma solução do 2-(4-oxocicloexil)acetato de metila protegido por cetil (5,3 g, 25 mmols) preparada na etapa b em THF (40 ml). A reação foi levada a refluxo e agitada durante 17,5 h. À reação foi adicionado EtOAc (2,25 ml) seguido por água (1,5 ml), 10 % NaOH (1,5 ml), e água (6 ml). A suspensão foi secada com MgSO₄ e filtrada. Os orgânicos foram removidos *in vacuo* para proporcionar o produto.

d). À solução da 4-(2-hidroxietil)cicloexanona protegida por cetil preparada na etapa c (4,6 g, 25 mmols) e TEA (7 ml, 50 mmols) em THF (65 ml) esfriada para 0°C foi adicionado uma solução de cloreto de metanossulfonila (2,9 ml, 37 mmol) em THF (16 ml). A reação foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 23 h. A solução foi despejada em NaHCO₃ saturado (80 ml) e Et₂O (160 ml). Os orgânicos seqüestrados foram secados com MgSO₄ e removidos *in vacuo* para proporcionar o produto.

e). Uma suspensão do 2-(4-oxocicloexil)etil metanossulfonato protegido por cetil produzido na etapa d (6,6 g, 25 mmols) e NaCN (3,7 g, 75 mmols) em DMSO (100 ml) foi aquecida para 120°C e agitada durante 24 h. À suspensão esfriada foram adicionados Et₂O (200 ml) e água (200 ml).

5 Os orgânicos foram ainda lavados com água (3 x 200 ml) e salmoura (200 ml); e foram secados por MgSO₄. A remoção de solvente *in vacuo* proporcionou o produto.

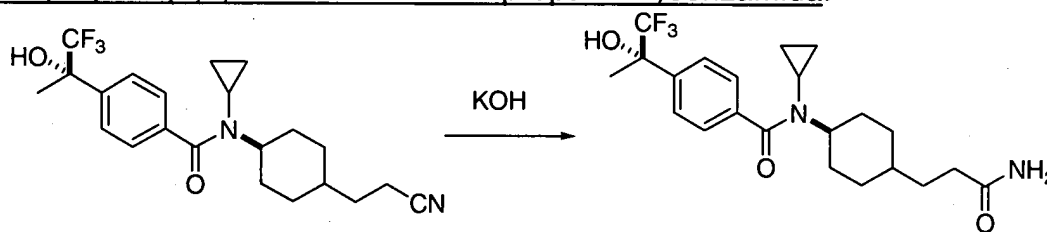
f). A uma solução da 3-(4-oxocicloexil)propanonitrila protegida por cetil produzida na etapa e (1,1 g, 5,7 mmols) em EtOH (20 ml) foi adicionado 20 % H₂SO₄ (aq) (20 ml). A reação foi agitada durante 8 h. Seguinte a neutralização com 5 N NaOH, a solução foi extraída com E₂O (3 x 100 ml). Os orgânicos combinados foram secados por MgSO₄ e removidos *in vacuo* para proporcionar o produto.

g). A uma solução de 3-(4-oxocicloexil)propanonitrila preparada na etapa f (0,81 g, 5,4 mmols) em dicloroetano (16 ml) foi adicionado ciclopropil amina (0,38 ml, 5,4 mmols) e NaBH(OAc)₃ (1,7 g, 8,1 mmols). A reação foi esfriada para 0°C e AcOH (0,31 ml, 5,4 mmols) foi adicionado. Após 5 min, a reação foi deixada se aquecer para a temperatura ambiente e foi agitada durante 4 h. À suspensão foi adicionada água (15 ml). A acidez aquosa foi levada para pH 2 com 5 N HCl e os orgânicos foram removidos seguinte a extração. A camada aquosa foi levada para pH 13 com 5 N NaOH e foi extraída com 10 % MeOH em CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Os orgânicos combinados foram secados durante Na₂SO₄ e removidos *in vacuo* para proporcionar o produto.

25 h) A uma solução de ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzóico (0,33 g, 1,4 mmol), HBTU (0,64, 1,7 mmol), e HOBt (0,24 g, 1,8 mmol) em DMF (3,3 ml) foi adicionado base de Hünig (0,58 ml, 3,4 mmols). A solução foi agitada durante 5 minutos antes da adição de 3-(4-(ciclopropilamino)cicloexil)propanonitrila preparada na etapa g (0,32 g, 1,7 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h seguido pela extinção com 3-(dimetilamino)-propilamina (0,1 ml). Os conteúdos da reação foram despejados em 1 N HCl (30 ml) e extraídos com CH₂Cl₂ (2 x

10 ml). A camada orgânica foi lavada com 0,5 N NaOH (10 ml), secada com Na₂SO₄, e concentrada *in vacuo*. A cromatografia em sílica-gel (60% MTBE em hexanos) separou os cis e trans isômeros com a última eluição de trans isômero desejada para fornecer (S)-N-(4-(2-cianoetil)cicloexil)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0,40 - 0,48 (bs, 2H), 0,58 (bd, J = 6 Hz, 2H), 1,05 - 1,20 (m, 2 H), 1,42 - 1,56 (m, 1H), 1,60 - 1,64 (m, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,85 - 1,92 (m, 4H), 1,97 - 2,00 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,56 - 3,00 (m, 1 H), 2,69 (bs, 1 H), 4,13 (bs, 1H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8 Hz, 2H).

10 Exemplo 29 - Preparação de (S)-N-(4-(3-amino-3-oxopropil)cicloexil)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida.



À (S)-N-(4-(2-cianoetil)cicloexil)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida preparada acima (0,040 g, 0,098 mmol) e KOH (0,55 g, 0,98 mmol) foi adicionado terc-butanol (3,75 ml). A mistura foi aquecida para 85 °C e agitada durante 15 h. A solução foi diluída com água (10 ml) e extraída com 10 % MeOH em CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Os orgânicos combinados foram secados por Na₂SO₄ e removidos *in vacuo*. A cromatografia em sílica-gel (gradiente de 0 a 10 % MeOH em CH₂Cl₂) proporcionou (S)-N-(4-(3-amino-3-oxopropil)cicloexil)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 0,45 (bs, 2H), 0,58 (bs, 2H), 1,05 - 1,15 (m, 2 H), 1,27 - 1,48 (m, 2H), 1,51 - 1,59 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,90 - 2,00 (m, 5H), 2,25 - 2,28 (m, 2H), 2,71 (bs, 1 H), 4,00 (bs, 1H), 7,52 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 2H).

Exemplos Biológicos

25 Procedimentos

Procedimentos Biológicos

Procedimentos Úteis para a Avaliação Biológica dos Derivados de Benzamida

Além da extensiva literatura apresentando o papel dos HSDs nas várias doenças e distúrbios, são descritos neste relatório ensaios úteis para testar os Derivados de Benzamida da presente invenção.

Ensaio

5 Ação Inibidora da atividade da 11 β -HSD1 (desidrogenase hidroxiesteroide 1) *in vitro*

A atividade inibidora da 11 β -HSD1 foi examinada por determinação quantitativa por um sistema de SPA (Ensaio de proximidade da cintilação) da ação supressiva sobre a conversão da cortisona em cortisol com o uso da 11 β -HSD1 (daqui por diante 11 β -HSD1 recombinante) expressa com o uso de um sistema de baculovírus como uma fonte de enzimas. Para a reação, um reagente foi adicionado a uma placa de 96 cavidades [Optiplates®-96 de 96 cavidades (Packard)] para a reação final seguinte, e um volume de 100 μ l foi reagido na temperatura ambiente por 90 minutos. A solução de reação usada foi de 0,1 μ g/ml de 11 β -HSD1 recombinante, 500 μ M de NADPH, 16 nM de ^{3} H cortisona (Amersham Biosciences, 1,78 Tbq/mol) em dissolvidos PBS contendo 0,1 % de BSA (Sigma), e o medicamento de teste foi de 1 μ l de uma solução de composto (dissolvida em DMSO). Após 90 minutos, a reação foi interrompida pela adição de PBS [40 μ l, contendo 0,1 % de BSA (Sigma)] contendo 0,08 μ g de anticorpo monoclonal de camundongo anticortisol (East Coast Biologics), 365 μ g de contas de ligação de anticorpos de camundongos SPA PVT (Amersham Biosciences) e 175 μ M de carbenoxolona (Sigma), à solução de reação. Após a conclusão da reação, a placa foi incubada durante a noite na temperatura ambiente e a radioatividade foi medida por Topcount (Packard). Para controle, o valor (0 % de inibição) da cavidade contendo 2 μ l de DMSO, ao invés do medicamento de teste, foi usado, e, para o controle positivo, o valor (100 % de inibição) da cavidade contendo a carbenoxolona, ao invés do medicamento de teste, na concentração final de 50 μ M foi usado. A inibição (%) do medicamento de teste foi calculada por [(valor do controle - valor do medicamento de teste)/(valor do controle - valor do controle positivo)] x 100 (%). O valor da IC₅₀ foi analisado com o uso do programa de ajuste de curva com base em

computador.

Este exemplo fornece ensaios que são úteis em avaliar e selecionar um composto que modula 11 β -HSD1.

Ensaio Bioquímico de 11 β -HSD1 por SPA

5 As 11 β -HSD1 recombinante humano, de camundongo e de rato foram expressas no sistema de expressão de baculovírus, isoladas por purificação de afinidade e usadas como as fontes de enzimas para a conversão da cortisona em cortisol *in vitro*. ³H-Cortisona (Amersham Bioscience, 1,78 Tbq/mol. 49 Ci/mmol) foi usada como o substrato, e um anticorpo monoclo-

10 nal anticortisol e o sistema de ensaio de proximidade da cintilação (SPA) foram usados para detectar o produto da reação catalisada pela 11 β -HSD1, o ³H-cortisol. As reações ocorreram na temperatura ambiente por 90 minutos em Opti-plates®-96 de 96 cavidades (Packard) no volume de 100 μ l com 2 μ l dos compostos de teste ou controle em DMSO, 0,1 μ g/ml de proteína de

15 11 β -HSD1, 500 mM de NADPH e 16 nM de cortisona radioativa, em tampão de PBS suplementado com 0,1 % de BSA (Sigma). A reação foi interrompida com a adição de 40 μ l de tampão contendo 0,08 μ g de anticorpo monoclonal anticortisol (East Coast Biologics), 365 μ g de contas de ligação de anticorpos SPA PVT (Amersham Biosciences) e 175 μ M de carbenoxolona (Sig-

20 ma).

As placas foram incubadas na temperatura ambiente durante a noite antes de serem lidas em uma Topcount (Packard). O ponto de 50 % de inibição da atividade da enzima 11 β -HSD1 (IC₅₀) foi determinado pelo ajuste de curva com base em computador.

25 Ensaio de 11 β -HSD1 com base celular, por SPA

Este ensaio com base celular mede a conversão da ³H-cortisona em ³H-cortisol em uma linhagem de células HEK-293 estavelmente sobrexpressando a 11 β -HSD1 recombinante humana. As células HEK-293 foram cultivadas em DMEM/F12 suplementado com 10 % de soro fetal bovino, e

30 plaqueadas em placas de ensaio de 96 cavidades revestidas de poli-D-lisina (Costar 3903), 100.000 células por reservatório em 50 μ l de meio de ensaio [DMEM/F12 livre de fenol (Invitrogen) + 0,2 % de BSA + 1 % de soluções

antibióticas-antimicóticas). A solução foi incubada a 37 °C por 24 horas, e a reação foi iniciada pela adição de 25 µl de compostos contendo meio de ensaio da concentração desejada e 25 µl de meio de ensaio contendo 40 nM de ³H-cortisona a cada reservatório. A mistura de reação foi incubada a 37 °C por 90 minutos e a reação foi terminada pela adição de 25 µl de meio de ensaio contendo 0,2 µg de anticorpo monoclonal anticortisol (East Coast Biologics), 500 µg de contas de ligação de anticorpos SPA PVT (Amersham Biosciences) e 500 µM de carbenoxolona (Sigma).

As placas foram incubadas na temperatura ambiente por pelo menos 2 horas antes de serem lidas na Topcount (Packard). O ponto de 50 % de inibição da atividade da enzima 11β-HSD1 (IC₅₀) foi determinado por ajuste de curva com base em computador.

Ensaio de 11β-HSD1 com base celular, por SPA

Este ensaio com base celular mede a conversão da ³H-cortisona em ³H-cortisol em uma linhagem de células HEK-293 estavelmente sobreexpressando a 11β-HSD1 recombinante humana. As células HEK-293 foram cultivadas em DMEM/F12 suplementado com 10 % de soro bovino fetal, e plaqueadas em placas de ensaio de 96 cavidades revestidas de poli-D-lisina (Costar 3903), 100.000 células por cavidade em 50 µl de meio de ensaio [DMEM/F12 livre de fenol (Invitrogen) + 0,2 % de BSA + 1 % de soluções antibióticas-antimicóticas). A solução foi incubada a 37 °C por 24 horas, e a reação foi iniciada pela adição de 25 µl de compostos contendo meio de ensaio da concentração desejada e 25 µl de meio de ensaio contendo 40 nM de ³H-cortisona a cada cavidade. A mistura de reação foi incubada a 37 °C por 90 minutos e a reação foi terminada pela adição de 25 µl de meio de ensaio contendo 0,2 µg de anticorpo monoclonal anticortisol (East Coast Biologics), 500 µg de contas de ligação de anticorpos SPA PVT (Amersham Biosciences) e 500 µM de carbenoxolona (Sigma).

As placas foram incubadas na temperatura ambiente por pelo menos 2 horas antes de serem lidas no Topcount (Packard). O ponto de 50 % de inibição da atividade da enzima 11β-HSD1 (IC₅₀) foi determinado pelo ajuste de curva com base em computador.

Ensaio de Proximidade da Cintilação

[1, 2(n) - ^3H]-cortisona foi comprada da Amersham Pharmacia Biotech. O anticorpo monoclonal de camundongo anticortisol, clone 6D6,7 foi obtido da Immunotech, e as contas do ensaio de proximidade da cintilação (SPA) revestidas com anticorpos monoclonais anticamundongo foram da Amersham Pharmacia Biotech. NADPH, sal tetrassódico, foi da Calbiochem, e glicose-6-fosfato (G-6-P) foi fornecido pela Sigma. A enzima tipo-1 11- β -hidroxiesteróide humana (11- β -HSD₁) foi expressa em *Pichia pastoris*. O ácido 18- β -glicirretínico (GA) foi obtido da Sigma. As diluições em série dos compostos foram realizadas em um Tecan Genesis RSP 150. Os compostos a serem testados foram dissolvidos em DMSO (1 mM) e diluídos em 50 mM de Tris-HCl, pH 7,2, contendo 1 mM de EDTA.

A multiplicação das placas foi feita em um WallacQuadra. A quantidade do produto [^3H]-cortisol, ligada às contas, foi determinada em um contador de cintilação líquida de microplacas Top Count, Packard.

O ensaio da enzima 11- β -HSD₁ foi realizado em placas de microtitulação de 96 cavidades (Packard, Optiplate) em um volume total das cavidades de 220 μl , e continham 30 mM de Tris-HCl, pH 7,2 com 1 mM de EDTA, uma mistura de substrato triciada de Cortisona/NADPH (175 nM/181 μM), G-6-P (1 mM) e inibidores em diluições em série (9 a 15 μM). As reações foram iniciadas pela adição de 11- β -HSD₁ humana, ou como homogeneizados de células de *Pichia pastoris* ou como microsossomos preparados de *Pichia pastoris* (a quantidade final da enzima usada variou entre 0,057 e 0,11 mg/ml). Em seguida às misturas, as placas foram agitadas por 30 a 45 minutos na temperatura ambiente. As reações foram terminadas com 10 μl de solução de parada de GA 1 mM. Anticorpo monoclonal de camundongo foi então adicionado (10 μl de 4 μM) seguido por 100 μl de contas de SPA (colocadas em suspensão de acordo com as instruções dos fabricantes). Controles apropriados foram estabelecidos pela omissão da 11- β -HSD₁ para se obter o valor da ligação não específica (NSB).

As placas foram cobertas com película plástica e incubadas em um agitador por 30 minutos, na temperatura ambiente, antes da contagem. A

quantidade de [^3H]-cortisol, ligada às contas, foi determinada em um contador de cintilação líquida de microplacas. O cálculo dos valores de K_i para os inibidores foi realizado mediante o uso de Base de Atividade. O valor de K_i é calculado da IC_{50} e o valor K_m é calculado com o uso da equação de Cheng Prushoff (com a inibição reversível que segue a equação de Michaelis-Menten): $K_i = \text{IC}_{50}(1 + [\text{S}]/K_m)$ [Cheng, Y. C.; Prushoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099-3108].

A IC_{50} é medida experimentalmente em um ensaio em que o decréscimo da modificação da cortisona em cortisol é dependente do potencial de inibição de cada substância.

Clonagem, Expressão e Purificação da 11 β -HSD1

A expressão e a purificação da enzima de murinos é descrita por J. Zhang *et al. Biochemistry*, 44, 2005, pp 6948-6957. A expressão e a purificação da enzima humana são semelhantes àquelas da sequência de murinos.

Ensaio Enzimático:

A IC_{50} e K_i dos compostos são determinados pelo seguinte método:

1. Preparar um Tampão de Ensaio (pH 7,2, 50 mM de Tris-HCl, 1 mM de EDTA) recém-preparado a cada semana.

2. Preparar as seguintes soluções:

NADPH (Sigma, 200 μM)

^3H -Cortisona (Amersham Biosciences, 45 Ci/mmol, 200 nM)

Enzima Prep (20 nM para humanos, 10 nM para camundongos)

Anticorpo de Cortisol [East Coast Biologicals, (diluição a 1:50)]

Contas de SPA anticamundongos (Amersham Biosciences, 15 mg/ml)

Ácido 18 β -Glicirretínico ("GA") (Aldrich, 1 μM)

Solução de Estoque do Composto (10 mM em DMSO), serialmente diluída em tampão de ensaio. Cada composto é testado em seis concentrações diferentes, usualmente (10 μM a 0,1 nM). Todas as soluções e diluições são feitas em Tampão de Ensaio.

3. O ensaio é desenvolvido com o uso de placas de ensaio de 96 cavidades, brancas/brancas (Corning) em um volume total de 100 μ l.

4. Dentro de cada cavidade de uma placa de 96 cavidades é adicionado Tampão de Ensaio (30 μ l), composto (10 μ l), NADPH (10 μ l) e ^{3} H-cortisona (10 μ l).

5. Iniciar a reação pela adição de 40 μ l de enzima prep. pela adição de 40 μ l de enzima prep de HSD-1 às cavidades.

6. A placa é coberta com fita e incubada em um agitador orbital por 1 hora na temperatura ambiente.

10 7. Após 1 hora, a fita é removida, e anticorpo anticortisol (10 μ l), solução de GA (10 μ l), e preparação de contas de SPA (100 μ l) são adicionados.

8. A placa é incubada (30 minutos) em um agitador orbital na temperatura ambiente.

15 9. As contagens são lidas em uma leitora TopCount NXT.

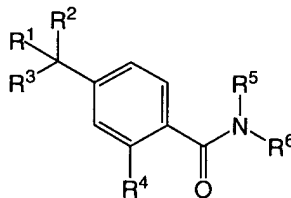
10. Uma curva de resposta de dose é primeiro representada graficamente com o uso do programa Graphpad Prism, para gerar os valores da IC₅₀.

20 Com este valor da IC₅₀ e o valor conhecido de K_m para o substrato e a enzima de HSD1, uma K_i estimada pode ser calculada com a equação de Chen e Prusoff $\{K_i = IC_{50} / [1 + (substrato/K_m)]\}$.

Os compostos da presente invenção apresentam todos atividade da enzima 11 β -HSD1 (IC₅₀) nos ensaios, variando de 1000 nM a < 1 nM.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto tendo fórmula (I):



(I)

ou um sal, solvato, estereoisômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo,

5 em que:

R^1 é um membro selecionado do grupo consistindo em -OH, halogênio e (C₁-C₆) haloalquila;

R^2 e R^3 são membros independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₈) alcóxi, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila e (C₃-C₈) cicloalquila, em que não mais do que dois de R^1 , R^2 e R^3 são halogênios;

R^4 é um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, (C₁-C₈) alquila e (C₃-C₈) cicloalquila;

R^5 é selecionado do grupo consistindo em halogênio, -CN, -NO₂, (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈) heterocicloalquila, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alquila, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alcóxi, (C₃-C₈) heterocicloalquil (C₁-C₆) alquila, heteroaril (C₁-C₆) alquila, arila, aril (C₁-C₆) alquila, -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR'', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R'', -SO₂R'', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'SO₂R'', -X-C(O)R', -X-C(O)OR', -X-NR'C(O)OR'', -X-OR'', -X-OC(O)R', -X-C(O)N(R')₂, -X-S(O)R'', -X-SO₂R'', -X-SO₂N(R')₂, -X-N(R')₂ e -X-NR'C(O)R';

R^6 é selecionado do grupo consistindo em halogênio, -CN, -NO₂, metila, etila, butila reta ou ramificada, pentila reta ou ramificada, hexila reta ou ramificada, heptila reta ou ramificada, octila reta ou ramificada, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈) heterocicloalquila, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alquila, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alcóxi, (C₃-C₈) heterocicloalquil (C₁-C₆) alquila, arila,

- heteroaril (C₁-C₆) alquila, aril (C₁-C₆) alquila, -C (O)R', -C (O)OR', -NR'C (O)OR'', -OR'', -OC (O)R', -C (O)N (R')₂, -S (O)R'', -SO₂R'', -SO₂N (R')₂, -N (R')₂, -NR'C (O)R', -NR'SO₂R'', -X-C (O)R', -X-C (O)OR', -X-NR'C (O)OR'', -X-OR'', -X-OC (O)R', -X-C (O)N (R')₂, -X-S (O)R'', -X-SO₂R'', -X-SO₂N (R')₂,
 5 -X-N (R')₂ e -X-NR'C (O)R';
 qualquer porção de cicloalquila, porção de heterocicloalquila, porção de arila ou porção de heteroarila é opcionalmente substituída com um a quatro membros selecionados do grupo consistindo em halogênio, -CN, -NO₂, (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₈) alcóxi, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila, -C (O)R', -C (O)OR', -NR'C (O)OR'', -OR', -SR',
 10 -OC (O)R', -C (O)N (R')₂, -S (O)R'', -SO₂R'', -SO₂N (R')₂, -N (R')₂, -NR'C (O)R' e -NR'SO₂R'';
 X é um grupo de (C₁-C₈) alquilenos cadeia reta ou ramificada;
 cada ocorrência de R' é independentemente H ou um membro não-substituído selecionado do grupo consistindo em (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₄) alcóxi (C₁-C₄) alquila, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈) heterocicloalquila, heteroarila, arila, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alquila, (C₃-C₈) heterocicloalquil (C₁-C₆) alquila, heteroaril (C₁-C₆) alquila, aril (C₁-C₆) alquila, ou dois grupos de R',
 15 quando ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, podem ser combinados com o átomo de nitrogênio a qual eles são ligados para formar um grupo de heterociclo ou heteroarila; e
 cada ocorrência de R'' é independentemente um membro não-substituído selecionado do grupo consistindo em (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₄) alcóxi (C₁-C₄) alquila, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈) heterocicloalquila, heteroarila, arila, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alquila, heterocicilil (C₁-C₆) alquila, heteroaril (C₁-C₆) alquila ou aril (C₁-C₆) alquila;
 20 com a condição de que, quando R¹ for -OH, então R² e R³ não são ambos CF₃.
 30

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R⁵ é (C₁-C₈) alquila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que R^5 é (C_1 - C_3) alquila.
4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que R^5 é metila.
- 5 5. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que R^5 é etila.
6. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que R^5 é isopropila.
7. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^5 é (C_3 - C_8) cicloalquila.
- 10 8. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que R^5 é cicloexila.
9. Composto de acordo com a reivindicação 1, R^6 é arila.
10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que R^6 é arila opcionalmente substituída com um a quatro substituintes.
- 15 11. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que R^6 é fenila substituída por dicloro.
12. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que R^6 é 2-cloro-5-ciano-fenila.
13. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que R^6 é 2-cloro-fenila.
- 20 14. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que R^6 é 2-cloro-5-trifluorometil-fenila.
15. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^6 é aril (C_1 - C_6) alquila.
- 25 16. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que R^6 é benzila.
17. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^5 é selecionado de (C_1 - C_8) alquila e halo-(C_1 - C_8) alquila e R^6 é selecionado de fenila, fenila substituída e benzila.
- 30 18. Composto de acordo com a reivindicação 17, em que R^5 é selecionado de metila, etila e isopropila e R^6 é fenila halossustituída ou fenila substituída por CN.

19. Composto de acordo com a reivindicação 17, em que R^5 é selecionado de metila, etila e isopropila e R^6 é benzila.

20. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^5 é uma componente de C_3 - C_8 cicloalquila e R^6 é um componente de C_3 - C_8 cicloalquila substituído ou não-substituído.

21. Composto de acordo com a reivindicação 20, em que R^5 é ciclopropila ou cicloexila e R^6 é cicloexila.

22. Composto de acordo com a reivindicação 21, em que R^5 é ciclopropila.

23. Composto de acordo com a reivindicação 22, em que R^6 é uma cicloexila substituída.

24. Composição farmacêutica compreendendo o composto de acordo com a reivindicação 1, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

25. Composição farmacêutica compreendendo o composto de acordo com a reivindicação 1, e um agente terapêutico adicional.

26. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, em que o agente terapêutico adicional é útil para o tratamento de uma condição ou distúrbio selecionado do grupo consistindo em diabetes, síndrome X, obesidade, doença do ovário policístico, um distúrbio de alimentação, craniofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, níveis baixos de HDL, níveis elevados de HDL, hiperglicemia, resistência a insulina, hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensão, aterosclerose, restenose vascular, retinopatia, nefropatia, doença neurodegenerativa, neuropatia, enfraquecimento muscular, distúrbios cognitivos, demência, depressão, psoríase, glaucoma, osteoporose, uma infecção viral, um distúrbio inflamatório e um distúrbio imune.

27. Método para o tratamento de uma condição ou distúrbio selecionado do grupo consistindo em diabetes, síndrome X, obesidade, doença do ovário policístico, um distúrbio de alimentação, craniofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, níveis baixos de HDL, níveis elevados de

HDL, hiperglicemia, resistência a insulina, hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensão, aterosclerose, restenose vascular, retinopatia, nefropatia, doença neurodegenerativa, neuropatia, enfraquecimento muscular, distúrbios cognitivos, demência, depressão, psoríase, glaucoma, osteoporose, uma infecção viral, um distúrbio inflamatório e um distúrbio imune, compreendendo a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação.

28. Método de acordo com a reivindicação 27, em que a condição ou distúrbio é diabetes ou obesidade.

29. Método de tratamento de um condição ou distúrbio responsivo à modulação de uma hidroxisteróide desidrogenase, que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1.

30. Método de acordo com a reivindicação 29, em que dita hidroxisteróide desidrogenase é selecionada do grupo consistindo em 11 β -HSD1, 11 β -HSD2 e 17 β -HSD3.

31. Método de modulação da função de uma hidroxisteróide desidrogenase em um célula, compreendendo o contato de dita célula com um composto de acordo com a reivindicação 1.

32. Método de acordo com a reivindicação 31, em que o composto inibe a hidroxisteróide desidrogenase.

33. Método de modulação da função de 11 β -HSD1 em uma célula, compreendendo o contato de dita célula com um composto de acordo com a reivindicação 1.

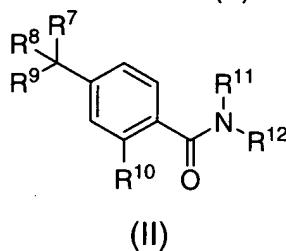
34. Método de modulação da função de 11 β -HSD2 em uma célula, compreendendo o contato de dita célula com um composto de acordo com a reivindicação 1.

35. Método de modulação da função de 17 β -HSD3 em uma célula, compreendendo o contato de dita célula com um composto de acordo com a reivindicação 1.

36. Composto selecionado do grupo consistindo em:

- N-Benzil-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,
 N-Cicloexil-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,
 N-Benzil-N-etil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,
 N-(3,4-Diclorofenil)-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,
 5 N,N-Dicicloexil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,
 N,N-Diisopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,
 N-Cicloexil-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,
 N-Isopropil-N-fenil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,
 N-(2-Clorofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,
 10 N-(2,4-Diclorofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,
 N-(2-Cloro-5-cianofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,
 N-(2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,
 15 N-cicloexil-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,
 N-cicloexil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,
 N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-N-(4,4-difluorocicloexil)benzamida,
 20 N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-N-((1r,4r)-4-fluorocicloexil)benzamida, e
 N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-N-((1s,4s)-4-fluorocicloexil)benzamida,
 25 ou um sal, solvato, estereoisômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

37. Composto tendo a fórmula (II):



em que

R^7 é um membro selecionado do grupo consistindo em -OH, halogênio e (C₁-C₆) haloalquila;

R^8 e R^9 são membros independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₈) alcóxi, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila e (C₃-C₈) cicloalquila, em que não mais do que dois de R^7 , R^8 e R^9 são halogênio;

R^{10} é um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, (C₁-C₈) alquila e (C₃-C₈) cicloalquila;

R^{11} e R^{12} são cada um membros independentemente selecionados do grupo consistindo em (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈) heterocicloalquila, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alquila, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alcóxi, (C₃-C₈) heterocicloalquil (C₁-C₆) alquila, arila, heteroaril (C₁-C₆) alquila, aril (C₁-C₆) alquila; em que R^{11} e R^{12} , juntamente com o nitrogênio a qual eles são ligados podem combinar para formar uma heterocicloalquila do anel de cinco a quatorze membros;

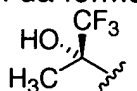
qualquer porção de cicloalquila, porção de heterocicloalquila, porção de arila ou porção de heteroarila é opcionalmente substituída com um a quatro membros selecionados do grupo consistindo em halogênio, -CN, -NO₂, (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₈) alcóxi, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila, arila, heteroarila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈) heterocicloalquila, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alquila, (C₃-C₈) heterocicloalquil (C₁-C₆) alquila, heteroaril (C₁-C₆) alquila, aril (C₁-C₆) alquila, -C (O)R', -C (O)OR', -NR'C (O)OR'', -OR', -SR', -OC (O)R', -C (O)N (R')₂, -S (O)R'', -SO₂R'', -SO₂N (R')₂, -N (R')₂, -NR'C (O)R', -NR'SO₂R'', -X-C (O)R', -X-C (O)OR', -X-NR'C (O)OR'', -X-OR'', -X-OC (O)R', -X-C (O)N (R')₂, -X-S (O)R'', -X-SO₂R'', -X-SO₂N (R')₂, -X-N (R')₂ e -X-NR'C (O)R';

X é um grupo de (C₁-C₈) alquilenos de cadeia reta ou ramificada; cada ocorrência de R' é independentemente H ou um membro não-substituído selecionado do grupo consistindo em (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-C₈) alquinila, (C₁-C₄) alcóxi (C₁-C₄) alquila, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidroxialquila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈) heterocicloalquila, heteroa-

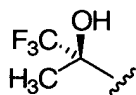
- rila, arila, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alquila, (C₃-C₈) heterocicloalquil (C₁-C₆)
 alquila, heteroaril (C₁-C₆) alquila, aril (C₁-C₆) alquila, ou dois grupos de R',
 quando ligados ao mesmo átomo de nitrogênio, podem ser combinados com
 o átomo de nitrogênio a qual eles são ligados para formar um grupo hetero-
 5 ciclo ou heteroarila; e
 cada ocorrência de R'' é independentemente um membro não-substituído
 selecionado do grupo consistindo em (C₁-C₈) alquila, (C₂-C₈) alquenila, (C₂-
 C₈) alquinila, (C₁-C₄) alcóxi (C₁-C₄) alquila, (C₁-C₆) haloalquila, (C₂-C₈) hidro-
 xialquila, (C₃-C₈) cicloalquila, (C₃-C₈) heterocicloalquila, heteroarila, arila,
 10 (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆) alquila, (C₃-C₈) heterocicloalquil (C₁-C₆) alquila,
 heteroaril (C₁-C₆) alquila ou aril (C₁-C₆) alquila;
 com a condição de que:
 (a) quando R⁷ for -OH, então R⁸ e R⁹ não são ambos CF₃, e
 (b) dito composto não é
 15 4-(1-etil-1-hidroxipropil)-N,N-bis(1-metiletil)-benzamida, ou
 4-(1-hidróxi-1-metilfenil)-N-[1-[3-[6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-8-
 quinolinil]fenil]etil]-N-[(4-metilsulfonil)fenil]-benzamida,
 ou um sal, solvato, estereoisômero ou pró-fármaco farmaceuticamente acei-
 tável do mesmo.
 20 38. Composto de acordo com a reivindicação 37, em que R⁷ é -
 OH, R⁸ é (C₁-C₃) alquila, e R⁹ é (C₁-C₃) haloalquila, e R¹¹ é selecionado do
 grupo consistindo em (C₃-C₆) cicloalquila, (C₁-C₃) haloalquila e (C₁-C₃) alqui-
 la.
 39. Composto de acordo com a reivindicação 38, em que R¹¹ é
 25 ciclopropila.
 40. Composto de acordo com a reivindicação 38, em que R¹² é
 benzila.
 41. Composto de acordo com a reivindicação 38, em que R¹² é
 cicloexila 4-monossubstituída.
 30 42. Composto de acordo com a reivindicação 37, em que R¹¹ e
 R¹² juntamente com o nitrogênio a qual eles são ligados formam um hetero-
 cicloalquila do anel de cinco a oito membros.

43. Composto de acordo com a reivindicação 37, em que R^7 é – OH, R^8 é metila e R^9 é trifluorometila.

44. Composto de acordo com a reivindicação 43, em que R^7 , R^8 e R^9 , juntamente com o átomo de carbono a qual eles são ligados, são um grupo de (S)-trifluorometil carbinol da fórmula:



45. Composto de acordo com a reivindicação 43, em que R^7 , R^8 e R^9 , juntamente com o átomo de carbono a qual eles são ligados, são um grupo de (R)-trifluorometil carbinol da fórmula:



46. Composição farmacêutica compreendendo o composto de acordo com a reivindicação 37, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

47. Composição farmacêutica compreendendo o composto de acordo com a reivindicação 37, e um agente terapêutico adicional.

48. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 47, em que o agente terapêutico adicional é útil para o tratamento de uma condição ou distúrbio selecionado do grupo consistindo em diabetes, síndrome X, obesidade, doença do ovário policístico, um distúrbio de alimentação, craniofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, níveis baixos de HDL, níveis elevados de HDL, hiperglicemia, resistência a insulina, hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensão, aterosclerose, restenose vascular, retinopatia, nefropatia, doença neurodegenerativa, neuropatia, enfraquecimento muscular, distúrbios cognitivos, demência, depressão, psoríase, glaucoma, osteoporose, uma infecção viral, um distúrbio inflamatório e um distúrbio imune.

49. Método para o tratamento de uma condição ou distúrbio selecionado do grupo consistindo em diabetes, síndrome X, obesidade, doença do ovário policístico, um distúrbio de alimentação, craniofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, níveis baixos de HDL, níveis elevados de

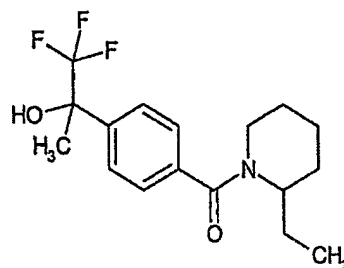
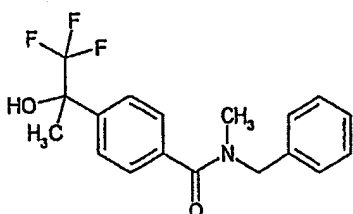
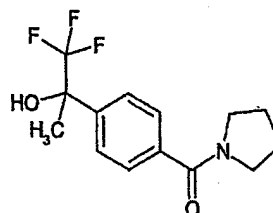
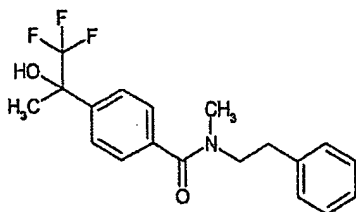
HDL, hiperglicemia, resistência a insulina, hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensão, aterosclerose, restenose vascular, retinopatia, nefropatia, doença neurodegenerativa, neuropatia, enfraquecimento muscular, distúrbios cognitivos, demência, depressão, psoríase, glaucoma, osteoporose, uma infecção viral, um distúrbio inflamatório e um distúrbio imune, compreendendo a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 37.

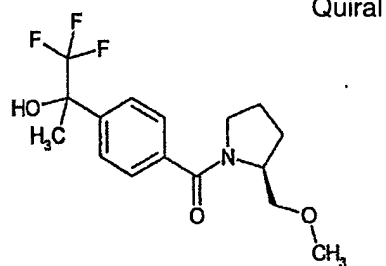
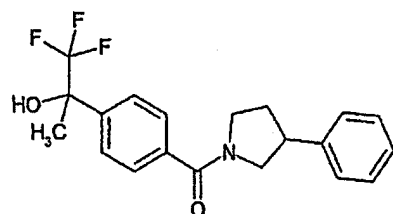
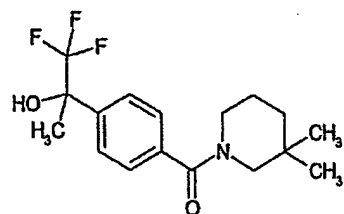
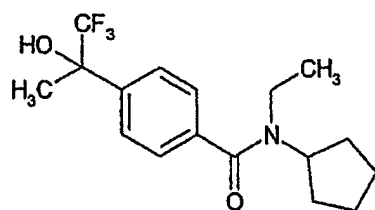
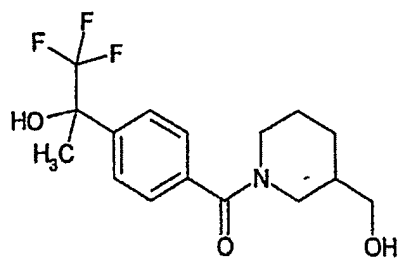
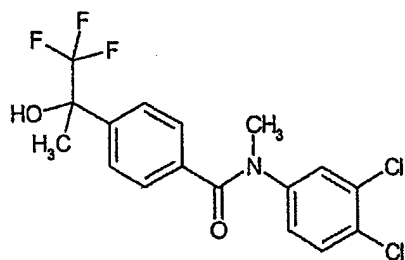
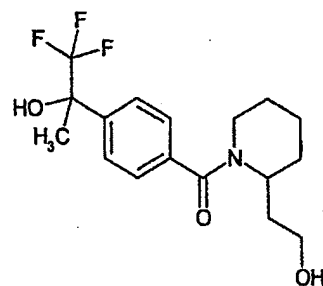
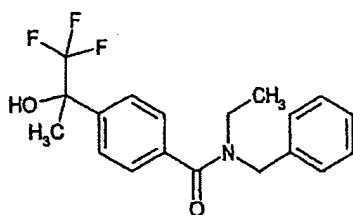
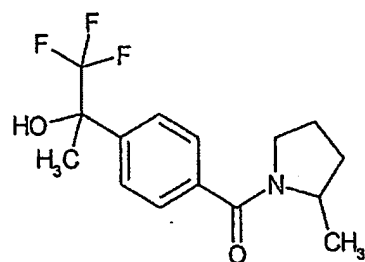
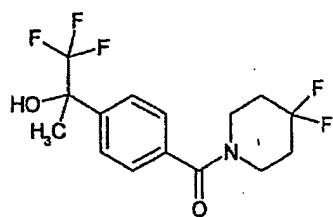
50. Método de acordo com a reivindicação 49, em que a condição ou distúrbio é diabetes ou obesidade.

51. Método de tratamento de uma condição ou distúrbio responsivo à modulação de uma hidroxisteróide desidrogenase, que compreende a administração a um paciente com sua necessidade de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 37.

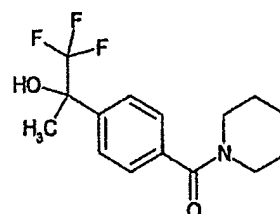
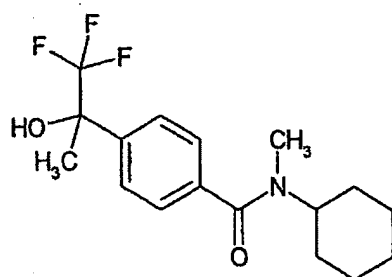
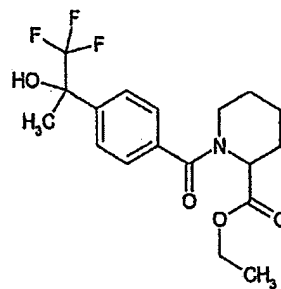
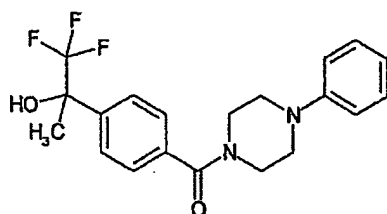
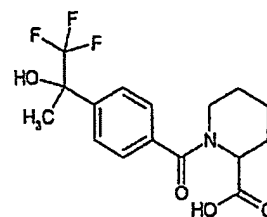
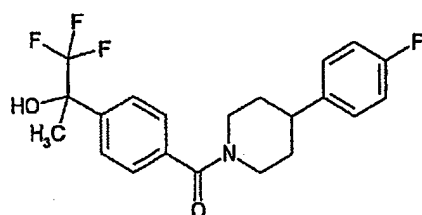
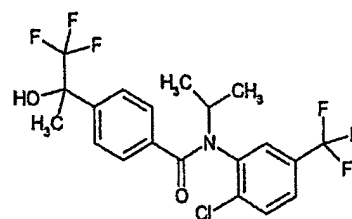
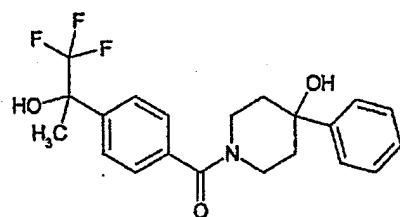
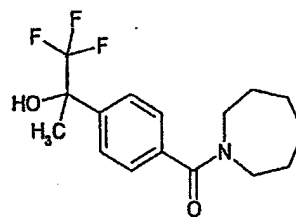
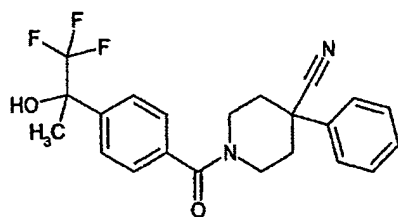
52. Método de acordo com a reivindicação 51, em que dita hidroxisteróide desidrogenase é selecionada do grupo consistindo em 11 β -HSD1, 11 β -HSD2 e 17 β -HSD3.

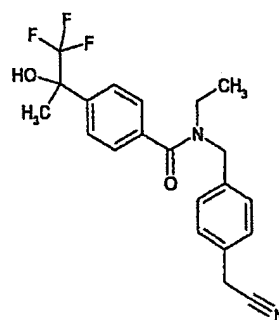
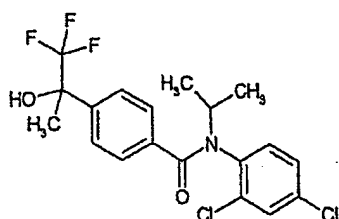
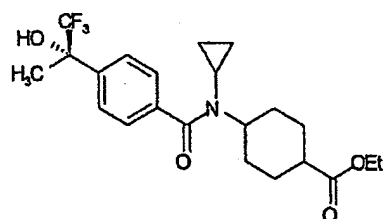
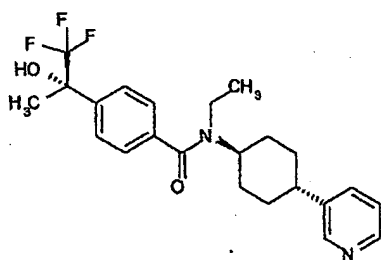
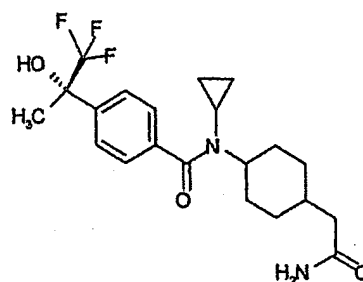
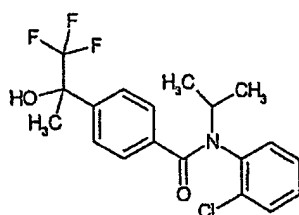
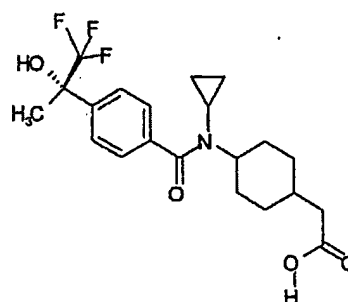
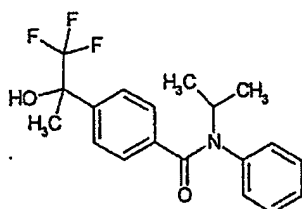
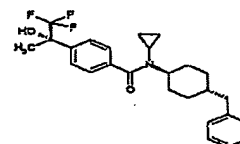
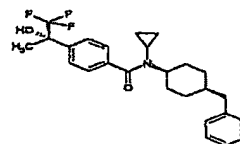
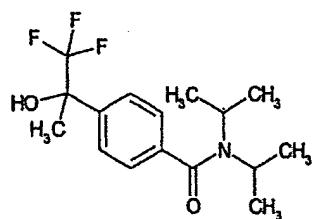
53. Composto selecionado da seguinte tabela:

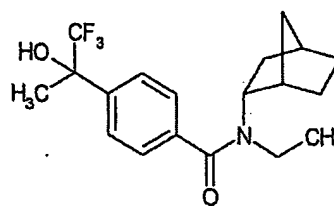
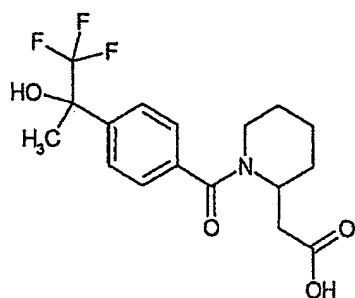
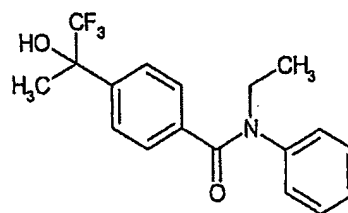
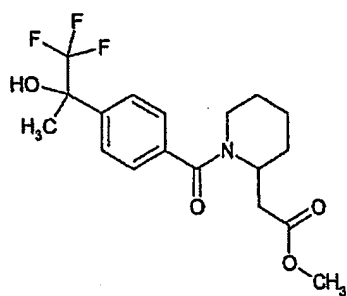
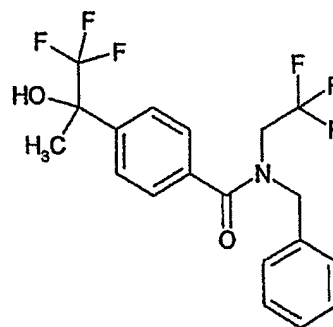
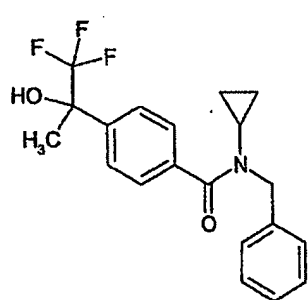
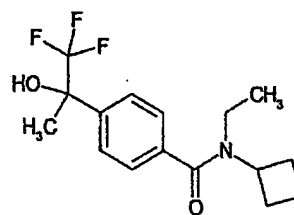
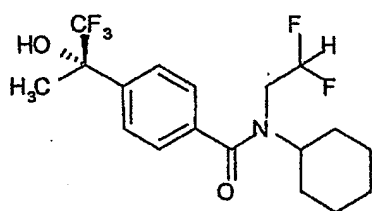
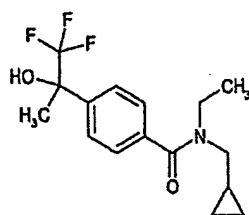
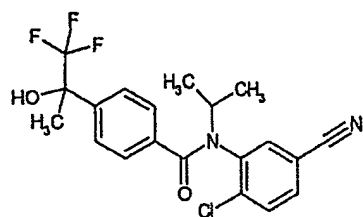


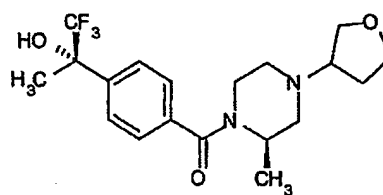
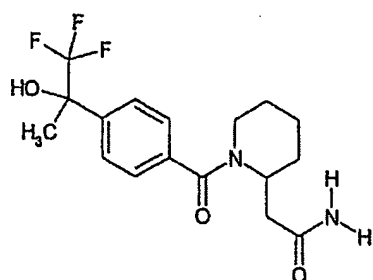
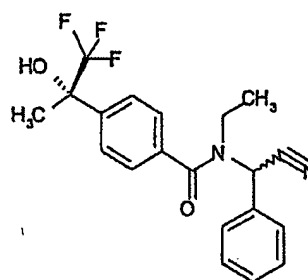
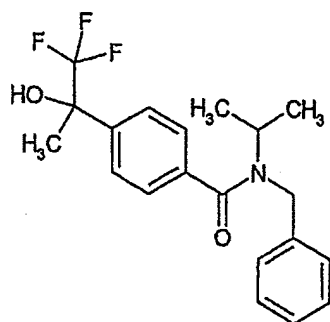
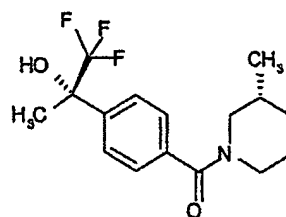
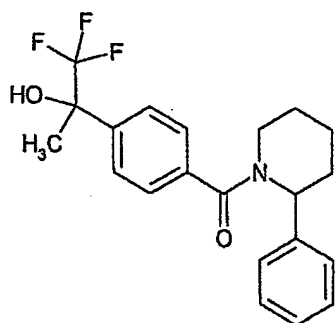
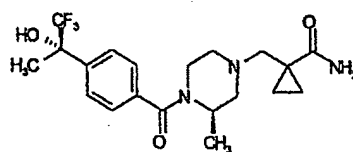
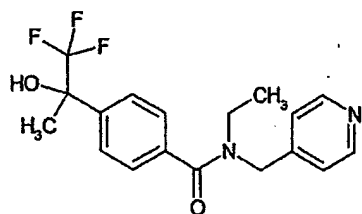
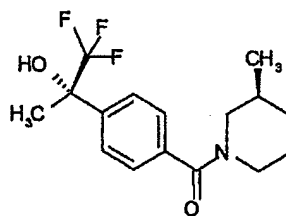
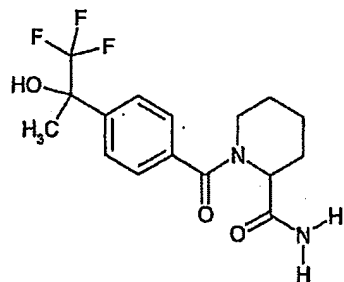


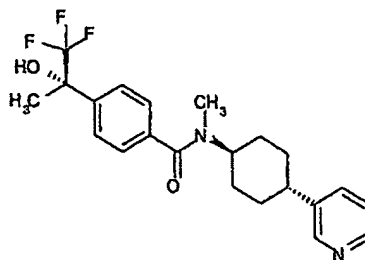
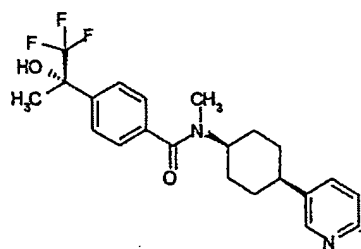
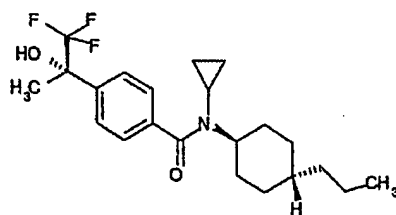
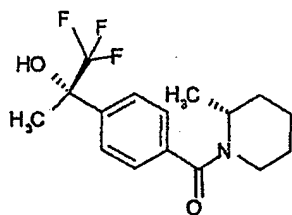
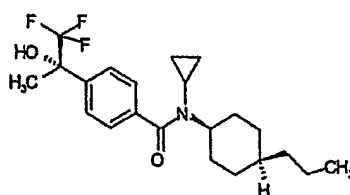
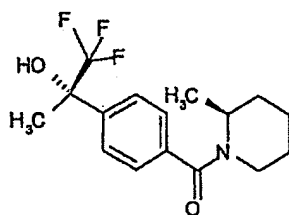
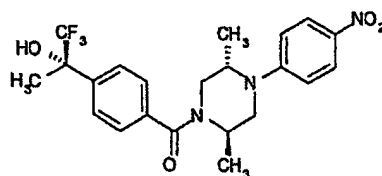
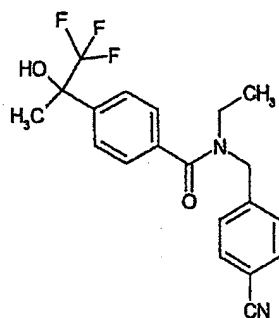
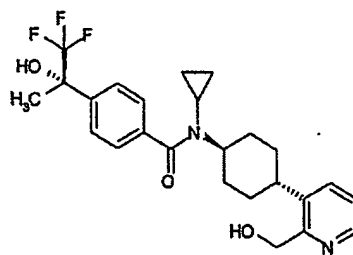
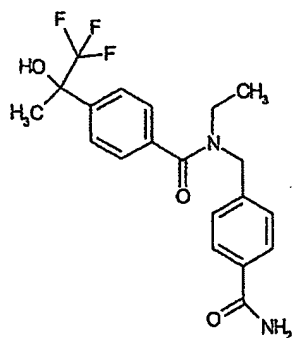
Quiral

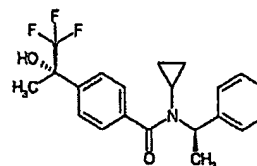
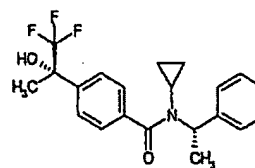
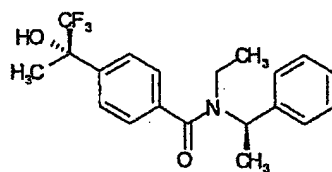
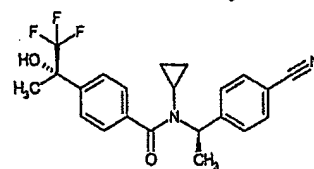
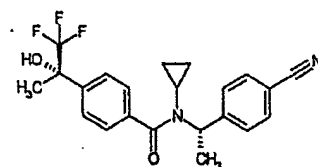
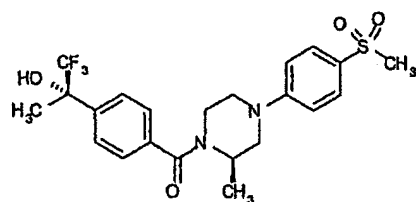
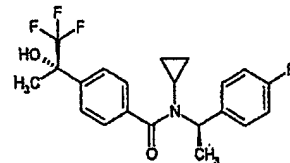
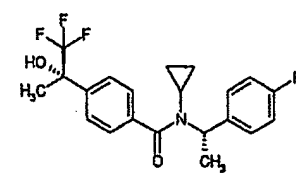
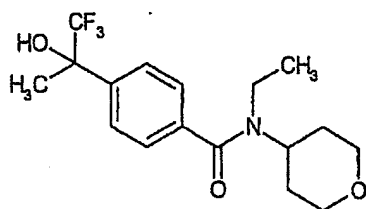
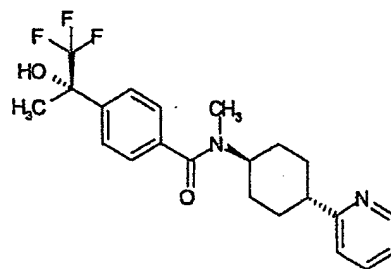
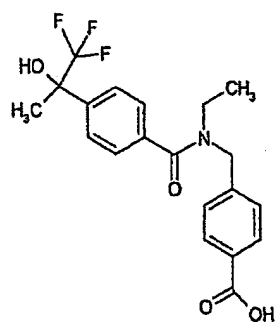


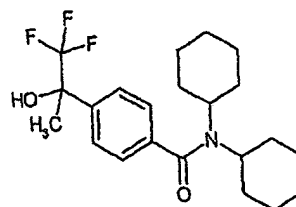
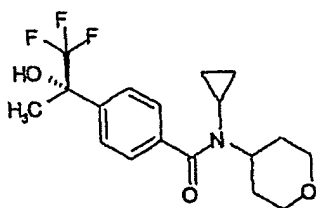
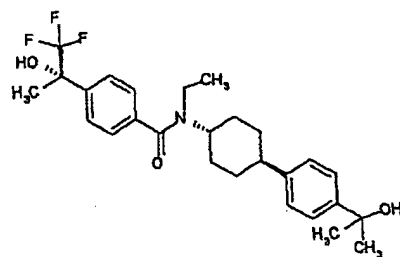
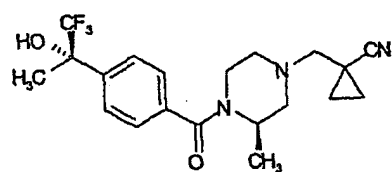
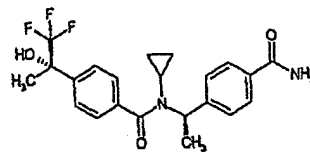
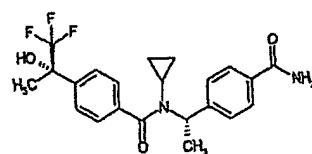
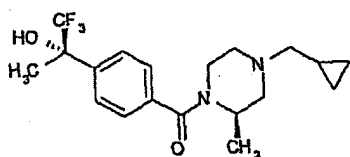
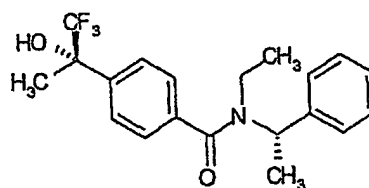
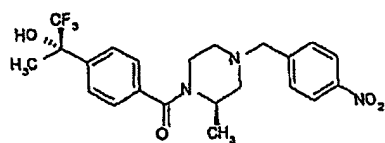
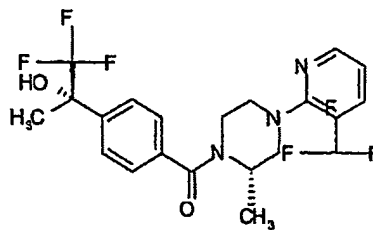
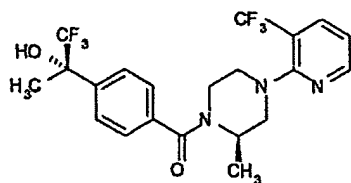


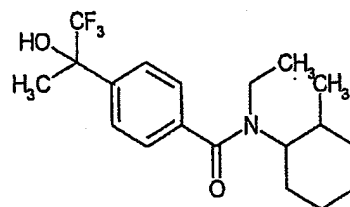
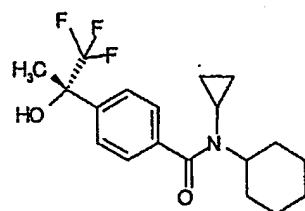
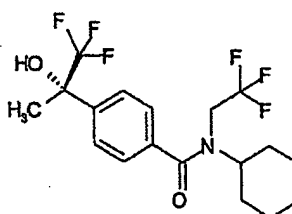
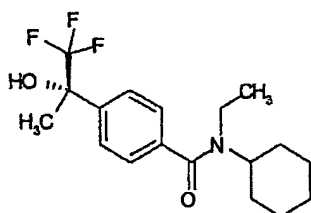
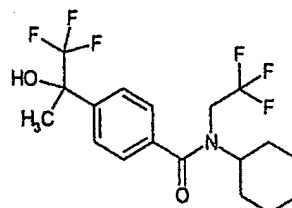
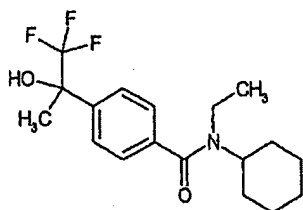
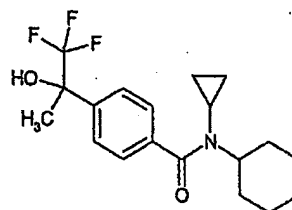
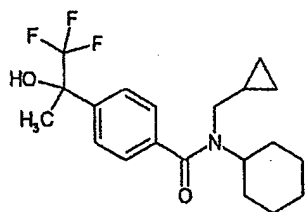
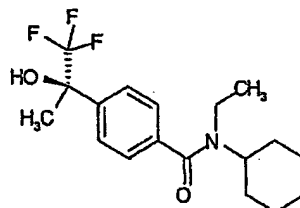
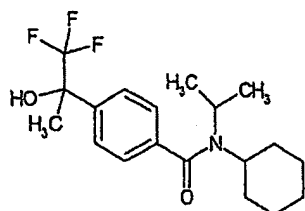


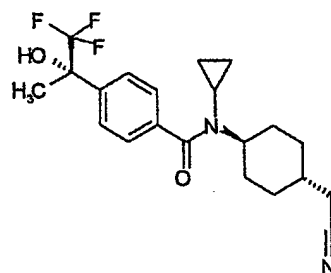
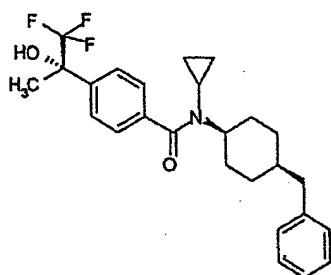
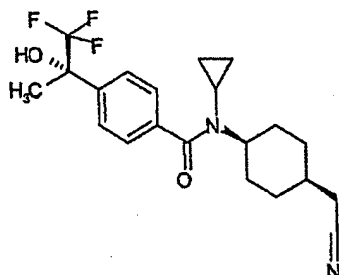
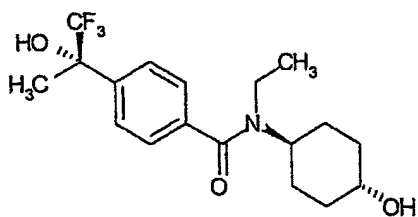
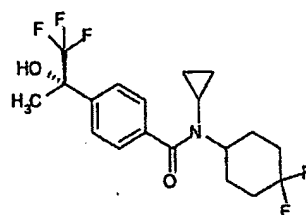
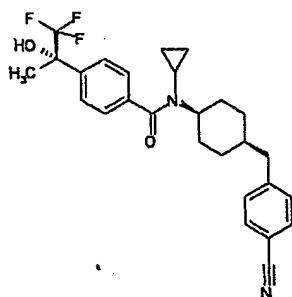
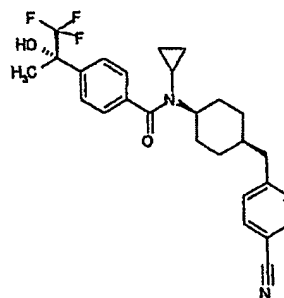
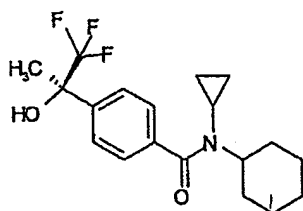


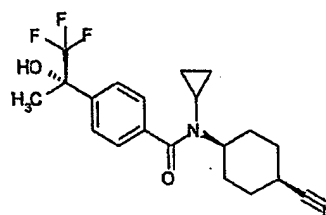
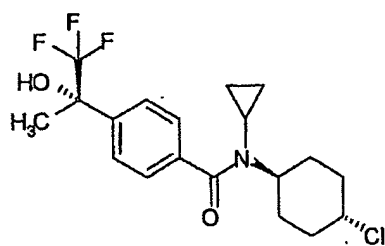
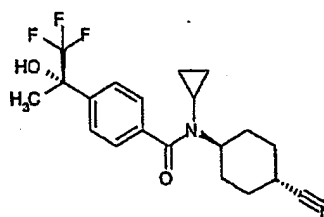
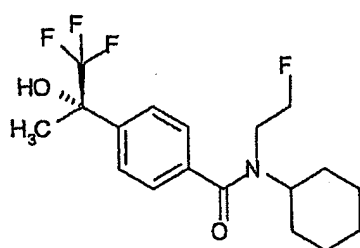
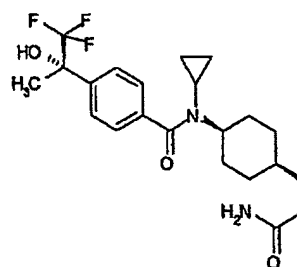
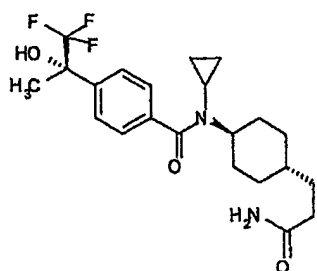
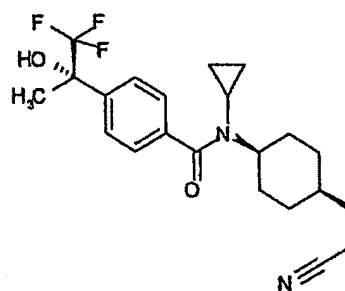
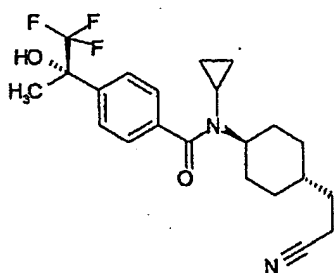
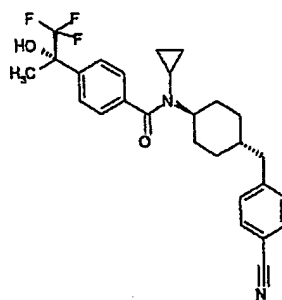
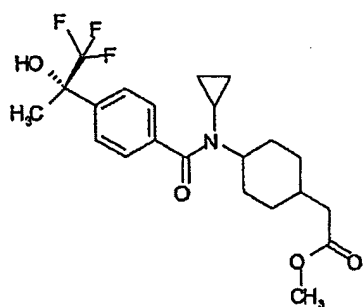


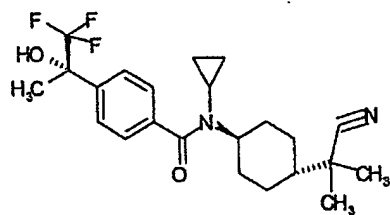
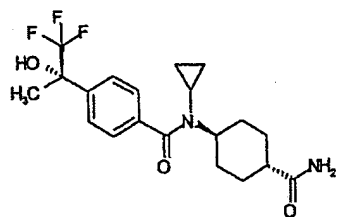
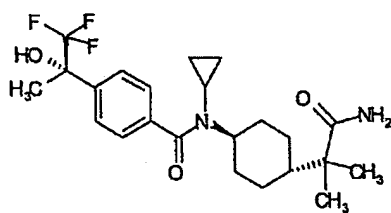
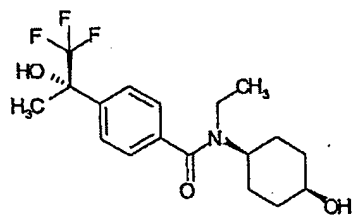
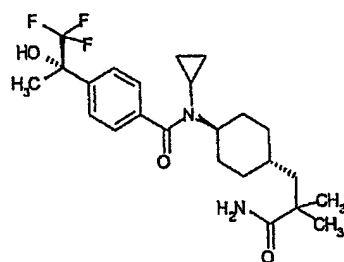
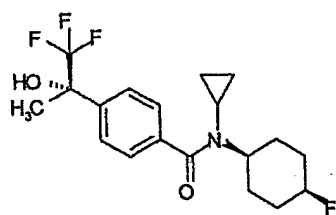
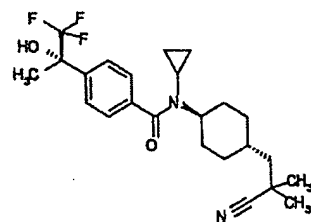
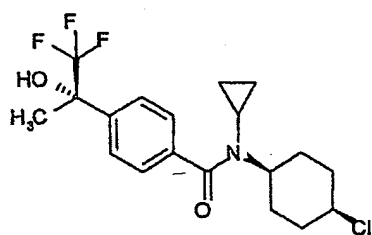
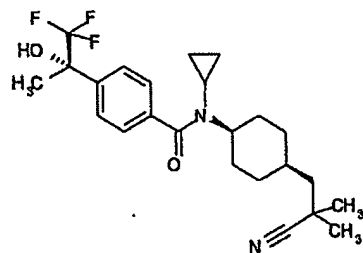
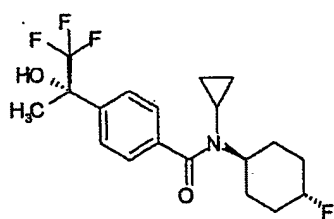


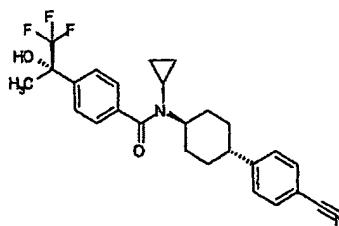
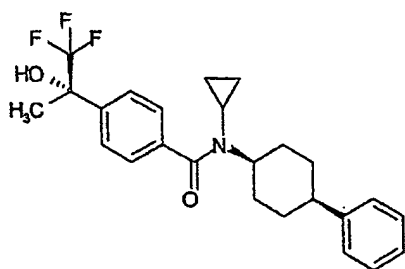
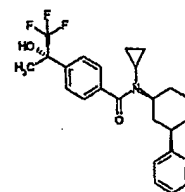
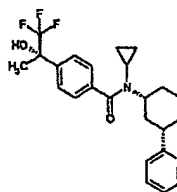
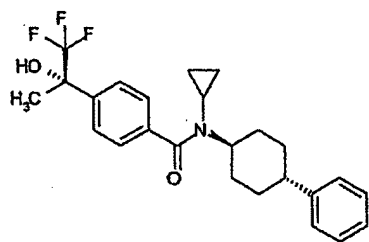
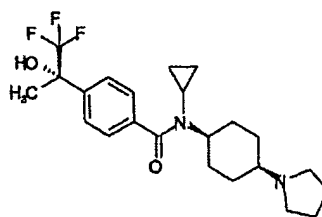
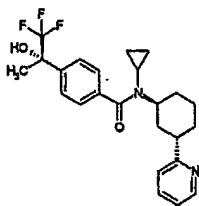
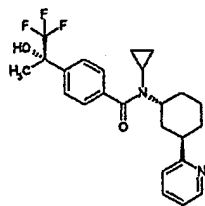
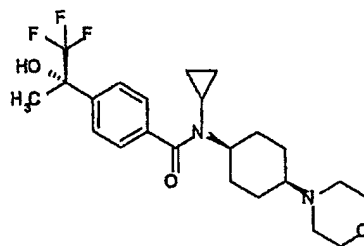
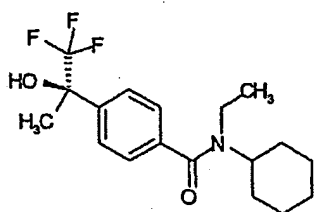
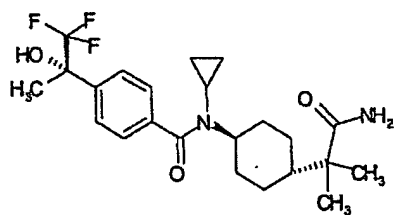
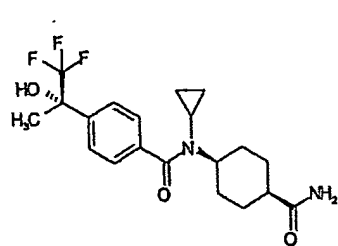


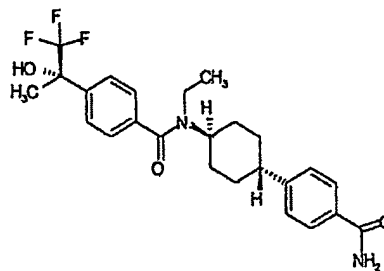
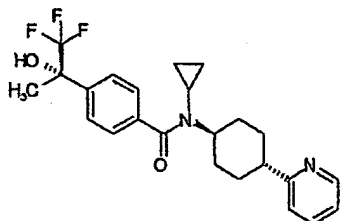
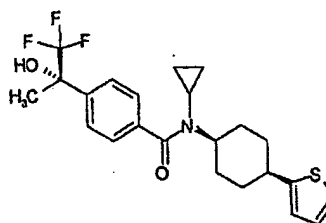
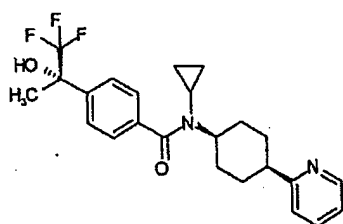
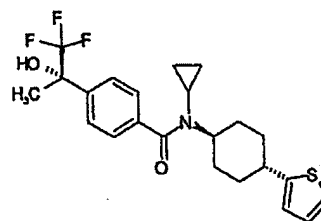
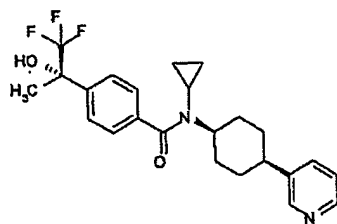
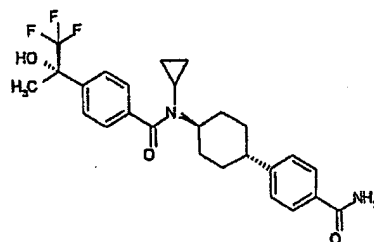
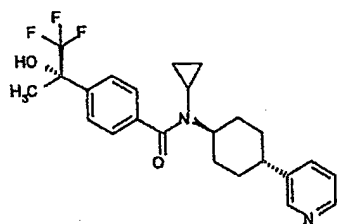
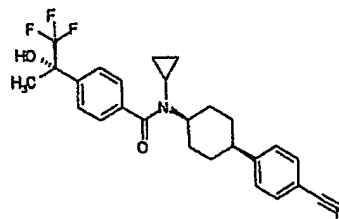
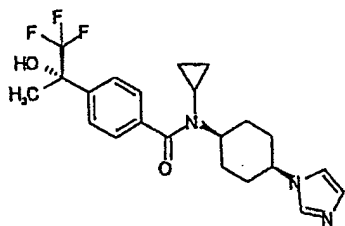


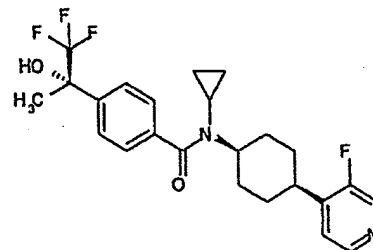
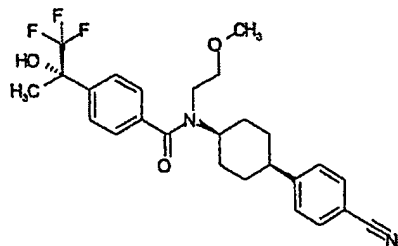
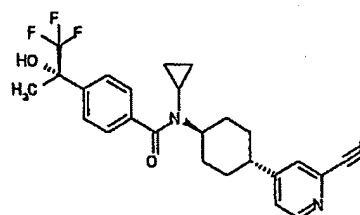
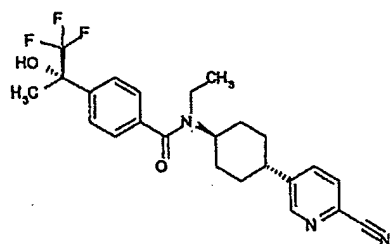
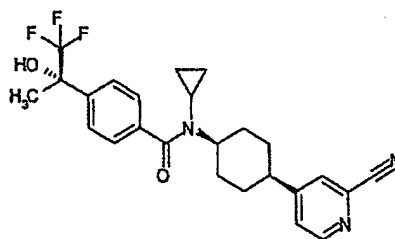
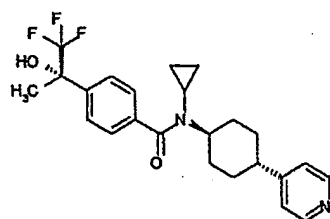
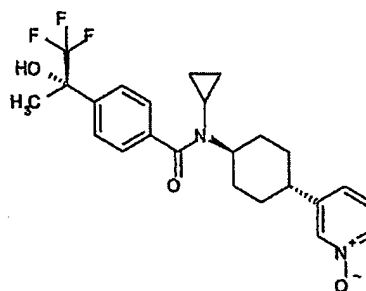
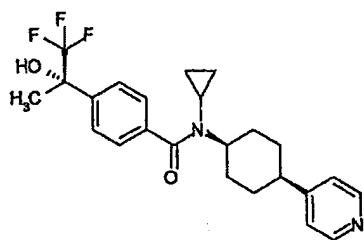
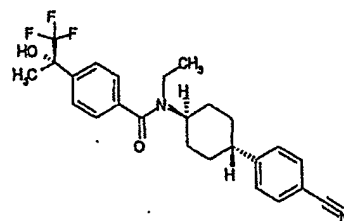
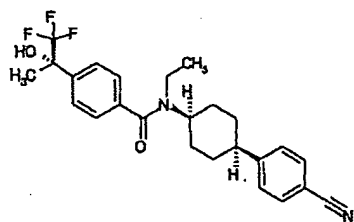


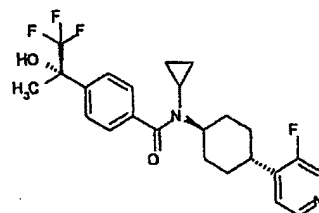
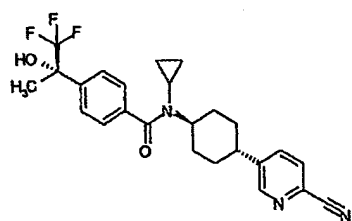
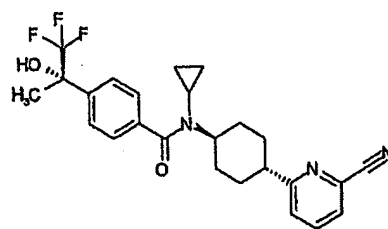
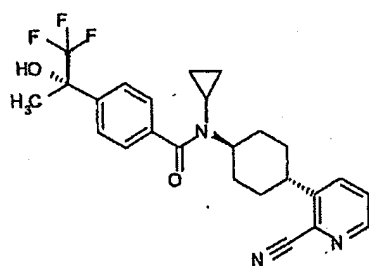
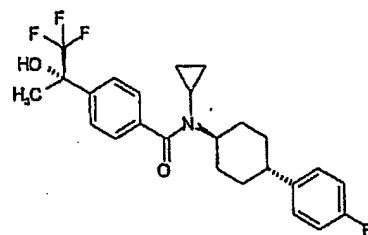
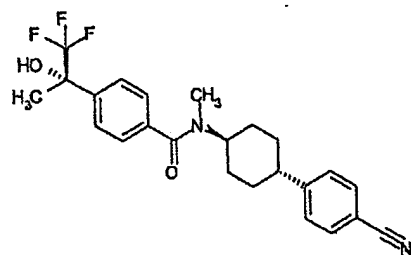
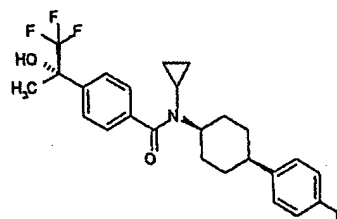
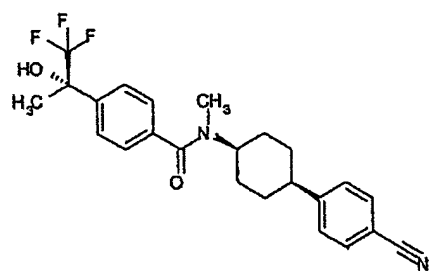
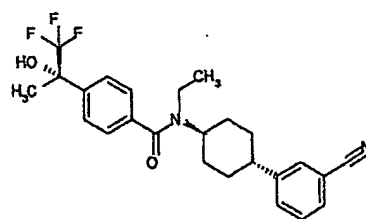
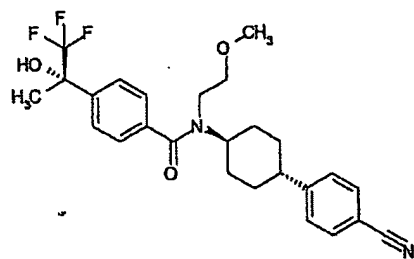


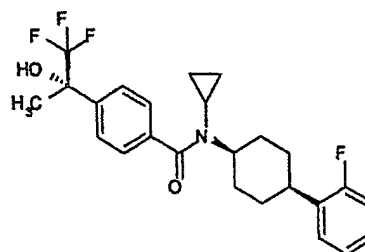
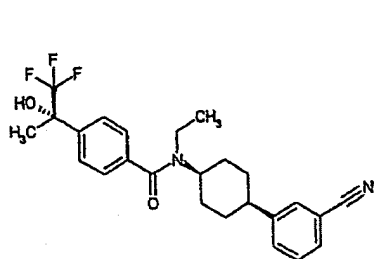
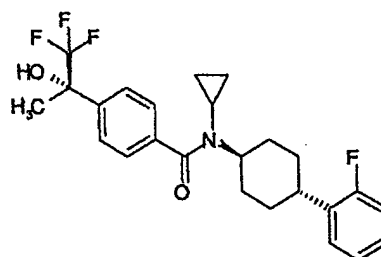
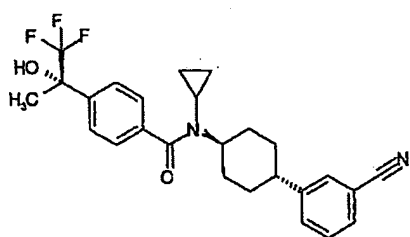
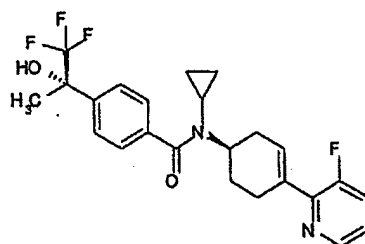
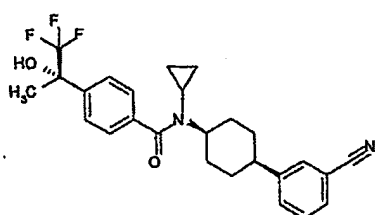
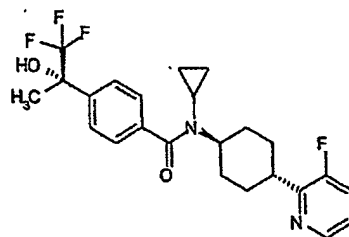
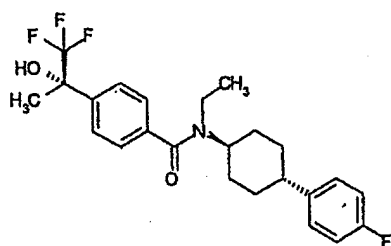
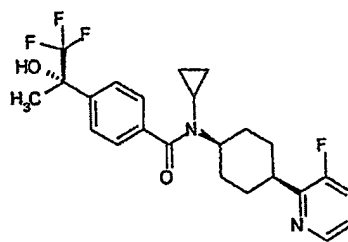
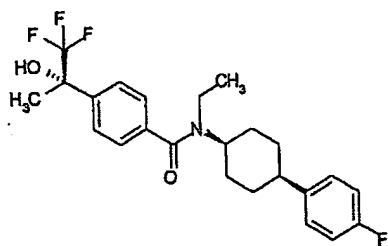


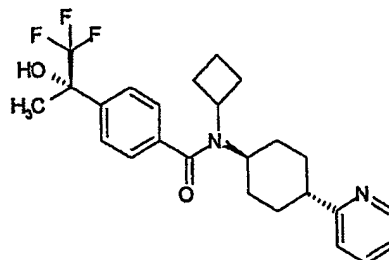
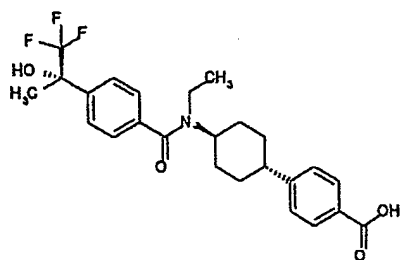
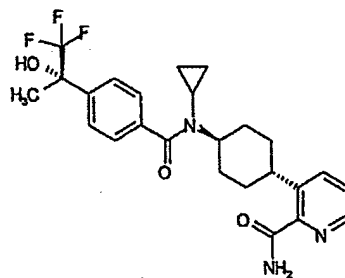
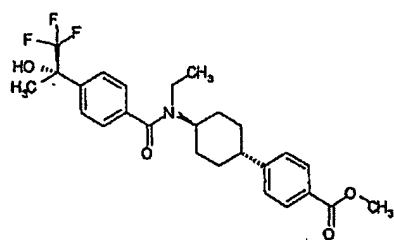
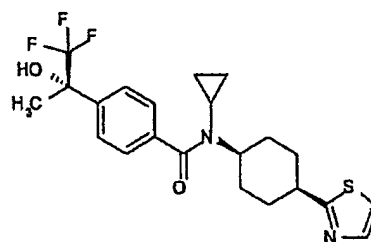
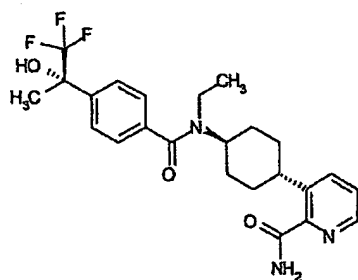
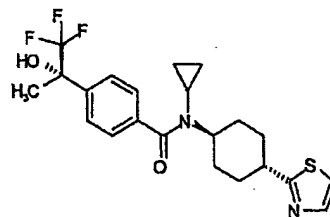
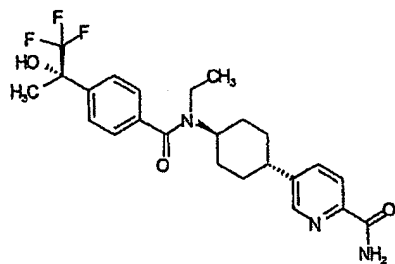
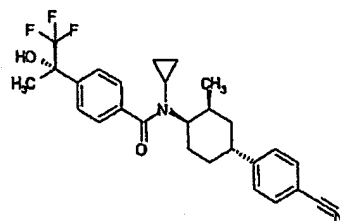
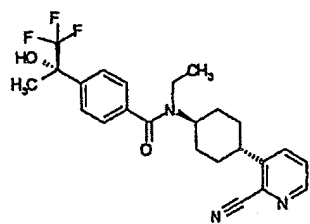


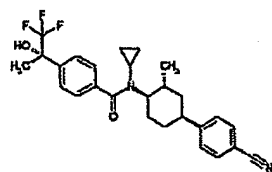
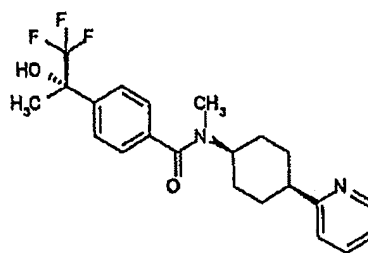
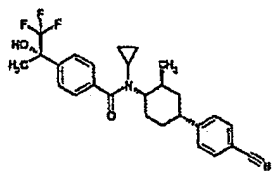
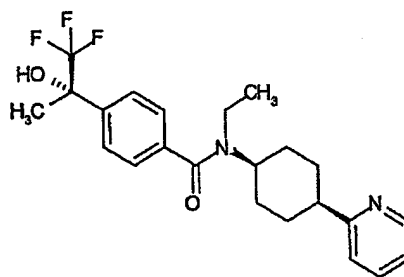
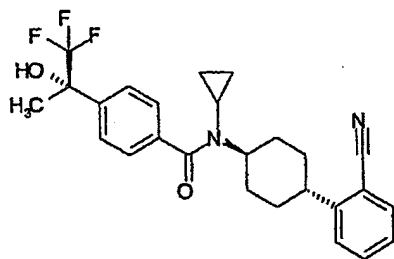
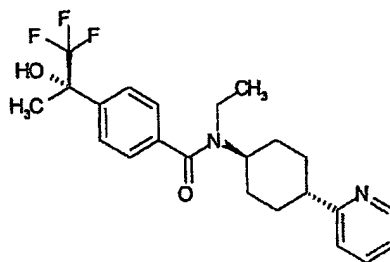
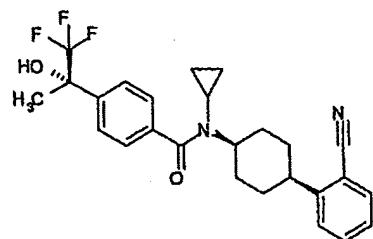
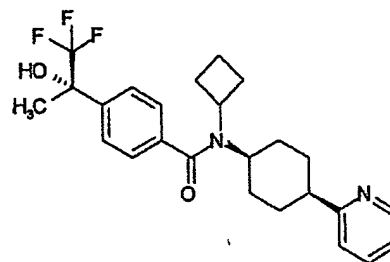
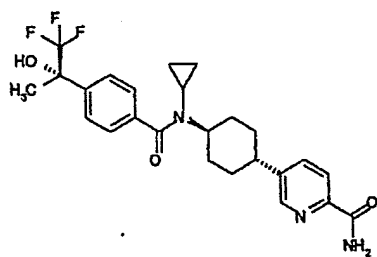


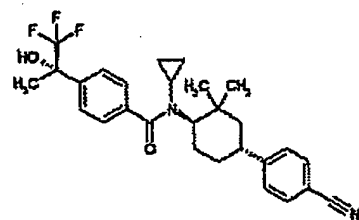
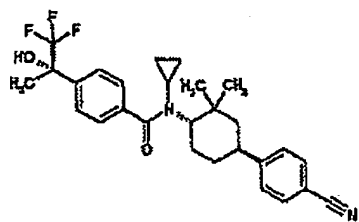




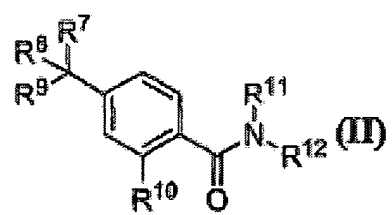
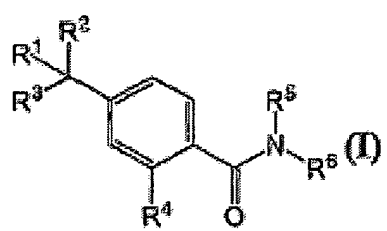








ou um sal, solvato, estereoisômero ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo.



RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE BENZAMIDA E SEU USO RELACIONADO"**.

- Derivados de benzamida de fórmulas I e II, e sais, solvatos, estereoisômeros e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, são descritos e possuem utilidade terapêutica, particularmente no tratamento de diabetes, obesidade, e condições e distúrbios relacionados: em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} são definidos como aqui fornecido.