



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 349 887**

51 Int. Cl.:

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/453 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07795529 .2**

96 Fecha de presentación : **31.05.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2029540**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.03.2009**

54 Título: **Derivados de benzamida y usos relacionados con los mismos.**

30 Prioridad: **08.06.2006 US 811759 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.01.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.01.2011

73 Titular/es: **AMGEN Inc.**
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

72 Inventor/es: **Yan, Xuele;**
Rew, Yosup y
Powers, Jay, P.

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

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

DERIVADOS DE BENZAMIDA Y USOS RELACIONADOS CON LOS MISMOS

Descripción

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se dirige en general a compuestos, composiciones y compuestos y composiciones novedosos a usar en procedimientos para modular hidroxisteroide deshidrogenasas, tales como la 11 β -HSD1, y para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la modulación de las hidroxisteroide deshidrogenasas, tales como la diabetes y la obesidad. Los procedimientos comprenden la administración, a un paciente que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida. En el presente documento se presentan nuevos derivados de benzamida o sales, solvatos o estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Las hidroxisteroide deshidrogenasas (HSD) regulan la ocupación y activación de receptores de hormonas esteroideas convirtiendo las hormonas esteroideas en sus metabolitos inactivos. Para una revisión reciente, véase Nobel y col., *Eur. J. Biochem.* 2001, 268:4113-4125.

Existen numerosas clases de HSD. Las 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasas (11 β -HSD) catalizan la interconversión de glucocorticoides activos (tales como cortisol y corticosterona), y sus formas inertes (tales como cortisona y 11-deshidro corticosterona). La isoforma 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1) se expresa en el hígado, tejido adiposo, cerebro, pulmón y otro tejido glucocorticoide y es un objetivo potencial para la terapia dirigida contra numerosos trastornos que se pueden mejorar por la reducción de la acción de glucocorticoides, tales como la diabetes, obesidad y disfunción cognitiva relacionada con la edad. Seckl, y col., *Endocrinology*, 2001, 142:1371-1376.

Es bien conocido que los glucocorticoides tienen una función central en el desarrollo de la diabetes y que los glucocorticoides permiten el efecto del

glucagón en el hígado. Long y col., *J. Exp. Med.* 1936, 63: 465-490; y Houssay, *Endocrinology* 1942, 30: 884-892. Además, se ha comprobado que la 11 β -HSD1 tiene una función importante en la regulación del efecto glucocorticoide local y de la producción de glucosa en el hígado. Jamieson y col., *J. Endocrinol.* 5 2000, 165:685-692.

Además, el mecanismo hipotético de acción de las HSD en el tratamiento de la diabetes se ha respaldado por diferentes experimentos llevados a cabo en ratones y ratas. Estos estudios mostraron que los niveles de ARNm y las actividades de dos enzimas clave en la producción de glucosa hepática, la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), se reducían tras la administración de inhibidores de HSD. Además, se demostró que los niveles de glucosa en la sangre y la producción de glucosa hepática se reducían en ratones que no expresan 11 β -HSD1. Datos adicionales recogidos usando este modelo murino inactivado también confirman que la 10 inhibición de 11 β -HSD1 no causará hipoglucemia, puesto que los niveles basales de PEPCK y G6Pasa se regulan de forma independiente de los glucocorticoides. Kotelevtsev y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94: 14924-14929. 15

Las HSD también tienen una función en la obesidad. La obesidad es un factor importante en el Síndrome X así como en la diabetes de tipo II (no 20 dependiente de insulina), y parece que la grasa omental tiene una importancia principal en el desarrollo de ambas enfermedades, ya que la obesidad abdominal se ha ligado a la intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y otros factores del Síndrome X (p. ej., presión sanguínea elevada, niveles de HDL reducidos y niveles de VLDL aumentados). Montague 25 y col., *Diabetes* 2000, 49:883-888, 2000. También se ha publicado que la inhibición de las 11 β -HSD en pre-adipocitos (células estromales) daba como resultado una velocidad reducida de la diferenciación en adipocitos. Se ha predicho que esto da como resultado una menor expansión (posiblemente reducción) del depósito de grasa omental, lo cual puede conducir a una menor 30 obesidad central. Bujalska y col., *Lancet* 1997, 349:1210-1213.

Se espera que la inhibición de 11 β -HSD en adipocitos maduros atenúe

la secreción del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), que es un factor de riesgo cardiovascular independiente, como se publica en Halleux y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84:4097-4105. Además, se ha demostrado que existe una correlación entre la actividad glucocorticoide y algunos factores de riesgo cardiovasculares. Esto sugiere que una reducción de los efectos de glucocorticoides sería beneficiosa en el tratamiento o la prevención de algunas enfermedades cardiovasculares. Walker y col., *Hypertension* 1998, 31:891-895; y Fraser y col., *Hypertension* 1999, 33:1364-1368.

Las HSD también se han implicado en el procedimiento de control del apetito y por lo tanto se cree que tienen una función adicional en los trastornos relacionados con el peso. Se sabe que la adrenalectomía atenúa el efecto del ayuno para aumentar tanto la ingestión de alimento como la expresión hipotalámica del neuropéptido Y. Esto sugiere que los glucocorticoides tienen una función en promover la ingestión de alimento y que la inhibición de 11 β -HSD1 en el cerebro puede aumentar la saciedad, dando por lo tanto como resultado una disminución de la ingestión de alimento. Woods y col., *Science* 1998, 280:1378-1383.

Otro posible efecto terapéutico asociado con la modulación de las HSD es el relacionado con diferentes alimentos pancreáticos. Se ha publicado que la inhibición de 11 β -HSD1 en células β pancreáticas murinas da como resultado una mayor secreción de insulina. Davani y col., *J. Biol. Chem.* 2000, 275:34841-34844. Esto surge del descubrimiento de que se ha encontrado previamente que los glucocorticoides eran responsables de la menor liberación de insulina pancreática in vivo, Billaudel y col., *Horm. Metab. Res.* 1979, 11:555-560. Por lo tanto, se ha sugerido que la inhibición de 11 β -HSD1 daría otros efectos beneficiosos en el tratamiento de la diabetes, distintos de los efectos predichos en el hígado y de reducción de grasa.

La 11 β -HSD1 también regula la actividad glucocorticoide en el cerebro y por lo tanto contribuye a la neurotoxicidad. Rajan y col., *Neuroscience* 1996, 16:65-70; y Seckl y col., *Neuroendocrinol.* 2000, 18:49-99. Se sabe que el estrés y/o los glucocorticoides influyen en la función cognitiva (de Quervain y

col., *Nature* 1998, 394:787-790), y resultados no publicados indican una mejora significativa de la memoria en ratas tratadas con un inhibidor de 11 β -HSD no específico. Estos informes, junto con los efectos conocidos de los glucocorticoides en el cerebro, sugieren que la inhibición de las HSD en el cerebro puede tener un efecto terapéutico positivo frente a la ansiedad y afecciones relacionadas. Tronche y col., *Nature Genetics* 1999, 23:99-103. La 11 β -HSD1 reactiva la 11-DHC en corticosterona en células del hipocampo y puede potenciar la neurotoxicidad de quinasa, dando como resultado los deterioros de aprendizaje relacionados con la edad. Por lo tanto, se cree que los inhibidores selectivos de la 11 β -HSD1 protegen frente al deterioro de la función del hipocampo con la edad. Yau y col., *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98:4716-4721. Por lo tanto, se ha planteado que la inhibición de 11 β -HSD1 en el cerebro humano protegería frente a los efectos perjudiciales mediados por glucocorticoides en la función neuronal, tales como el deterioro cognitivo, depresión y apetito aumentado.

Se cree que las HSD tienen una función en la inmunomodulación, basado en la percepción general de que los glucocorticoides suprimen el sistema inmunitario. Se sabe que hay una interacción dinámica entre el sistema inmunitario y el eje HPA (hipotalámico-hipofisario-suprarrenal) (Rook, *Baillier's Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 13: 576-581), y los glucocorticoides ayudan al equilibrio entre las respuestas mediadas por células y las respuestas humorales. El aumento en la actividad de glucocorticoides, que puede ser inducido por el estrés, está asociado con una respuesta humoral, y como tal, la inhibición de 11 β -HSD1 puede dar como resultado el desplazamiento de la respuesta hacia la reacción basada en célula. En algunos estados patológicos, tales como la tuberculosis, lepra y psoriasis, la reacción inmunitaria está desviada típicamente hacia una respuesta humoral cuando una respuesta basada en célula podría ser más adecuada. La inhibición de 11 β -HSD1 se ha estudiado para usar para dirigir en estos casos una respuesta basada en célula. Mason, *Immunology Today* 1991, 12:57-60. Se desprende, por lo tanto, que una utilidad alternativa de la inhibición de 11 β -HSD1 sería estimular una respuesta inmunitaria temporal en asociación con la inmunización, para

asegurar que se obtiene una respuesta basada en célula.

Publicaciones recientes sugieren que los niveles de receptores objetivo de glucocorticoides y de HSD están conectados con el riesgo de desarrollo de glaucoma. Stokes y col., *Invest. Ophthalmol.* 2000,41:1629-1638. Además, se ha descrito una conexión entre la inhibición de 11 β -HSD1 y una disminución de la presión intraocular. Walker y col., póster P3-698 en el congreso de la Sociedad Endocrina, 12-15 de junio, 1999, San Diego. Se ha mostrado que la administración del inhibidor de 11 β -HSD1 no específico, carbenoxolona, daba como resultado la reducción de la presión intraocular en 20% en pacientes normales. En el ojo, la 11 β -HSD1 se expresa exclusivamente en las células basales del epitelio de la córnea, el epitelio no pigmentado de la córnea (el sitio de producción acuosa), músculo ciliar, y los músculos de esfínter y dilatadores del iris. En contraste, la isoenzima distante 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 ("11 β -HSD2") se expresa mucho en el epitelio ciliar no pigmentado y el endotelio de la córnea. No se han encontrado HSD en la red trabecular, que es el sitio de drenaje. Por lo tanto, esto sugiere que la 11 β -HSD1 tiene una función en la producción acuosa.

Los glucocorticoides también tienen una función esencial en el desarrollo y función del esqueleto, pero son perjudiciales para dicho desarrollo y función cuando están presentes en exceso. La pérdida de hueso inducida por glucocorticoides deriva parcialmente de la eliminación de la proliferación de osteoblastos y síntesis de colágeno, como se publica en Kim y col., *J. Endocrinol.* 1999, 162:371-379. Se ha publicado que los efectos perjudiciales de los glucocorticoides en la formación del nódulo óseo se pueden reducir por administración de carbenoxolona, que es un inhibidor de 11 β -HSD1 no específico. Bellows y col., *Bone* 1998, 23:119-125. Publicaciones adicionales sugieren que la 11 β -HSD1 puede ser responsable de proporcionar niveles incrementados de glucocorticoide activo en osteoclastos, y por lo tanto de aumentar la resorción ósea. Cooper y col., *Bone* 2000, 27:375-381. Este dato sugiere que la inhibición de 11 β -HSD1 puede tener efectos beneficiosos frente a la osteoporosis por uno o más mecanismos que pueden actuar en paralelo.

Se sabe que los ácidos biliares inhiben la 11 β -HSD2 y que dicha

inhibición da como resultado un desplazamiento del equilibrio de cortisol/cortisona a favor del cortisol. Quattropiani y col., *J. Clin. Invest. Nov.* 2001, 108:1299-305. Se predice entonces una reducción de la actividad hepática de la 11 β -HSD2 para invertir el equilibrio de cortisol/cortisona a favor de la cortisona, lo cual proporcionaría un beneficio terapéutico en enfermedades tales como la hipertensión.

Las diferentes isozimas de las 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasas (17 β -HSD) se unen a receptores de andrógenos o receptores de estrógenos y catalizan la interconversión de diferentes hormonas sexuales incluyendo el estradiol/estrón y testosterona/androstendiona. Hasta la fecha, se han identificado 6 isozimas en seres humanos y se expresan en diferentes tejidos humanos incluyendo el tejido endometrial, tejido mamario, tejido de colon y en los testículos. La 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (17 β -HSD2) se expresa en el endometrio humano y se ha publicado que su actividad está ligada al cáncer de cuello de útero. Kitawaki y col., *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 2000, 85:1371-3292-3296. La 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3 (17 β -HSD3) se expresa en los testículos y su modulación puede ser útil para el tratamiento de los trastornos relacionados con andrógenos.

Los andrógenos y estrógenos son activos en sus configuraciones 17 β -hidroxi, mientras que sus derivados 17-ceto no se unen a receptores de andrógenos ni de estrógenos y por tanto son inactivos. La conversión entre las formas activa e inactiva (estradiol/estrón y testosterona/androstendiona) de las hormonas sexuales es catalizada por miembros de la familia de 17 β -HSD. La 11 β -HSD1 cataliza la formación de estradiol en el tejido mamario, que es importante para el crecimiento de tumores de mama malignos. Labrie y col., *Mol. Cell. Endocrinol.* 1991, 78:C113-C118. Se ha sugerido una función similar para la 17 β -HSD4 en el cáncer de colon. English y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84:2080-2085. La 17 β -HSD3 se expresa casi exclusivamente en los testículos y convierte la androstendiona en testosterona. La deficiencia de esta enzima durante el desarrollo fetal conduce al pseudohermafroditismo en machos. Geissler y col., *Nat. Genet.* 1994, 7:34-39. Tanto la 17 β -HSD3 como diferentes isozimas de la 3 α -HSD están implicadas en rutas metabólicas

complejas que conducen a desórdenes de andrógenos entre las formas activa e inactiva. Penning y col., *Biochem. J.* 2000, 351:67-77. Por lo tanto, la modulación de algunas HSD tiene efectos potencialmente beneficiosos en el tratamiento de trastornos relacionados con los andrógenos y estrógenos.

5 Las 20-alfa-hidroxiesteroide deshidrogenasas (20 α -HSD) catalizan la interconversión de progestinas (tal como entre la progesterona y la 20 α -hidroxiprogesterona). Otros sustratos para las 20 α -HSD incluyen la 17- α -hidroxipregnenolona o 17 α -hidroxiprogesterona, que conducen a los esteroides 20 α -OH. Se han identificado varias isoformas de 20 α -HSD y las 20 α -HSD se
10 expresan en diferentes tejidos, incluyendo la placenta, ovarios, testículos y glándulas suprarrenales. Peltoketo, y col., *J. Mol. Endocrinol.* 1999, 23:1-11.

Las 3-alfa-hidroxiesteroide deshidrogenasas (3 α -HSD) catalizan la interconversión de los andrógenos dihidrotestosterona (DHT) y 5 α -androstano-3 α ,17 β -diol y la interconversión de los andrógenos DHEA y androstenodiona y
15 por lo tanto tiene una función importante en el metabolismo de andrógenos. Ge y col., *Biology of Reproduction* 1999, 60:855-860.

Las publicaciones internacionales n° WO 2004/089896 y WO 2004/065351 describen derivados de benzamida y su uso como moduladores de 11 β -HSD1.

20 A pesar de la investigación previa hecha en el campo de la inhibición de las HSD, siguen siendo necesarios nuevos compuestos que sean inhibidores potentes de diferentes familias de HSD y eficaces para el tratamiento de afecciones mediadas por HSD tales como diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunes, depresión, hipertensión
25 y otros.

RESUMEN DE LA INVENCION

En resumen, la presente invención se refiere a nuevos compuestos, a
30 composiciones de los mismos y a compuestos y composiciones para usar en procedimientos para modular la actividad de hidroxiesteroide deshidrogenasas (HSD), tales como 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasas, 17 β -hidroxiesteroide

deshidrogenasas, 20α -hidroxiesteroide deshidrogenasas y 3α -hidroxiesteroide deshidrogenasas, incluyendo todas las isoformas de los mismos, incluyendo, pero sin limitar, 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (en lo sucesivo "11 β -HSD1"), 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (en lo sucesivo "11 β -HSD2"), y 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3 (en lo sucesivo "17 β -HSD3"). En una realización, los compuestos de la invención inhiben la actividad de la HSD.

La presente invención también se refiere a compuestos y a composiciones para usar en procedimientos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con la acción de las hidroxiesteroide deshidrogenasas, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida o una sal, solvato o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable. La invención abarca tanto los inhibidores selectivos como no selectivos de las hidroxiesteroide deshidrogenasas.

Debe entenderse que los inhibidores selectivos y no selectivos de las hidroxiesteroide deshidrogenasas tienen ambos beneficios en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas, por ejemplo, con niveles de glucosa anómalos o la función hipotalámica. La invención también abarca inhibidores selectivos de las HSD. Se contemplan dos tipos de selectividad, aquella con respecto a la selectividad para las HSD como una clase frente a otros tipos de receptores u objetivos génicos relacionados con el metabolismo de la glucosa, o aquellos que son selectivos para diferentes HSD o isoformas específicas de las mismas comparados con otras HSD o isoformas específicas de las mismas.

En una realización, los derivados de benzamida pueden actuar como inhibidores de 11 β -HSD selectivos o no selectivos. Los compuestos pueden inhibir la interconversión de los esteroides 11-ceto inactivos con sus equivalentes de hidroxil activos. Se proporcionan procedimientos mediante los cuales se puede controlar la conversión de la forma inactiva en la activa, y efectos terapéuticos útiles que se pueden obtener como resultado de dicho control. Más específicamente, pero no exclusivamente, la invención se refiere a la interconversión entre cortisona y cortisol en seres humanos.

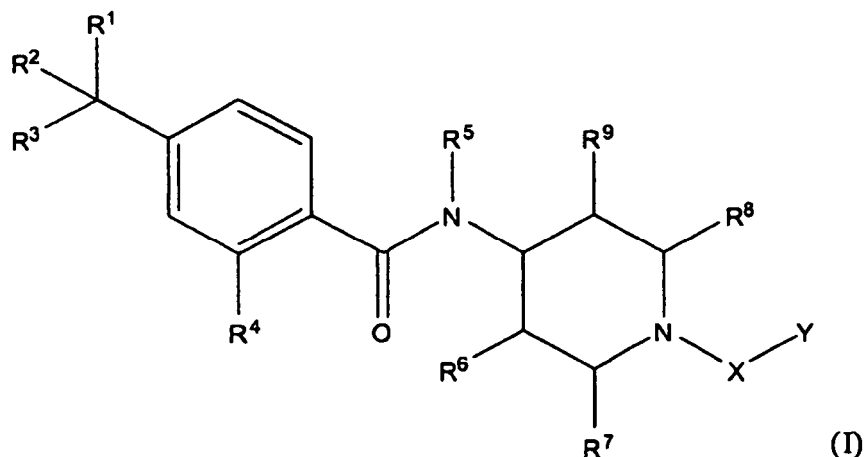
En otra realización, los derivados de benzamida de la presente invención pueden ser activos por vía oral.

Los derivados de benzamida también son útiles para modular numerosas funciones metabólicas incluyendo, pero sin limitar una o más de: (i) la regulación del metabolismo de hidratos de carbono, (ii) la regulación del metabolismo de proteínas, (iii) la regulación del metabolismo de lípidos, (iv) la regulación del crecimiento y/o desarrollo normal, (v) la influencia en la función cognitiva, (vi) la resistencia al estrés y la actividad mineralocorticoide.

Los derivados de benzamida también pueden ser útiles para inhibir la gluconeogénesis hepática, y también pueden ser eficaces para aliviar los efectos de los glucocorticoides endógenos en la diabetes mellitus, obesidad (incluyendo obesidad centrípeta), pérdida neuronal y/o deterioro cognitivo de la vejez. Por lo tanto, en una realización adicional, la invención proporciona un inhibidor de HSD para usar en procedimientos dirigidos a producir uno o más efectos terapéuticos en un paciente al que se administra el derivado de benzamida, seleccionados dichos efectos terapéuticos del grupo que consiste en inhibición de la gluconeogénesis hepática, un aumento de la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo y músculo, y la prevención o reducción de la pérdida neuronal/deterioro cognitivo debido a la neurotoxicidad potenciada por glucocorticoides o disfunción o daño neural.

Se proporcionan procedimientos para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en: resistencia a la insulina hepática, resistencia a la insulina del tejido adiposo, resistencia a la insulina muscular, pérdida neuronal o disfunción debida a la neurotoxicidad potenciada por glucocorticoide, y cualquier combinación de las afecciones antes mencionadas, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida.

Los derivados de benzamida de la invención son compuestos que tienen la fórmula (I)



o sales, solvatos o estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

R^1 es -OH.

5 R^2 es alquilo C_1-C_3 . R^3 es halogenoalquilo (C_1-C_3).

R^4 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_8) y cicloalquilo (C_3-C_8).

R^5 es cicloalquilo (C_3-C_8), en el que cualquier parte del cicloalquilo puede estar sustituido con 1 a 2 miembros seleccionados del grupo que
10 consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), halogenoalquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_2-C_4) y alcoxi (C_1-C_4).

X se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquilen (C_1-C_4), alquilen(C_0-C_8)-SO₂, y alquilen(C_0-C_8)-C(O).

Y se selecciona del grupo que consiste en H, -CN, -N(R')₂, alquilen (C_2-C_8), alquilen (C_2-C_8), halogenoalquilo (C_1-C_8), hidroxialquilo (C_2-C_8),
15 cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo (C_3-C_8), heteroarilo y arilo.

Para Y, cualquier parte del cicloalquilo, parte del heterocicloalquilo, parte del arilo o parte del heteroarilo está opcionalmente sustituida con 1 a 4 miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂,
20 alquilo (C_1-C_8), alquilen (C_2-C_8), alquilen (C_2-C_8), alcoxi (C_1-C_8), halogenoalquilo (C_1-C_8), hidroxialquilo (C_2-C_8), arilo, heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil(C_3-C_8)-alquilo(C_1-C_6), heterocicloalquil(C_3-C_8)-alquilo(C_1-C_6), heteroaril-alquilo(C_1-C_6) o aril-alquilo(C_1-C_6), -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', -Z-C(O)R', -Z-CN, -Z-C(O)OR', -Z-NR'C(O)OR', -Z-OR', -Z-OC(O)R', -Z-C(O)N(R')₂, -Z-S(O)R', -ZSO₂R', -Z-SO₂N(R')₂, -Z-N(R')₂ y -Z-NR'C(O)R'.

5 R⁶ a R⁹ son miembros seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo (C₁-C₈).

Z es un grupo alquileo (C₁-C₈) de cadena lineal o ramificada.

Cada vez que aparece R' es independientemente H o un miembro no sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), halogenoalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), o dos grupos R' cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterociclo o heteroarilo.

En una realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un derivado de benzamida y un vehículo, soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la invención proporciona un derivado de benzamida como se ha definido antes, para usar en un procedimiento para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes, obesidad, dislipidemia, hiperinsulinemia, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, aterosclerosis, trastornos inmunitarios, hipertensión y curación de heridas, en un paciente que lo necesite. En una realización la enfermedad o afección es la diabetes, obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, nivel bajo de lipoproteínas de alta densidad, hiperinsulinemia o aterosclerosis.

Se describen procedimientos para tratar la diabetes mellitus dependiente de insulina, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

Se describen procedimientos para tratar la diabetes mellitus no dependiente de insulina, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

Se describen procedimientos para tratar la resistencia a la insulina, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad

terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

Se describen procedimientos para tratar la obesidad, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

5 Se describen procedimientos para modular la producción de cortisol, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

Se describen procedimientos para modular la producción de glucosa hepática, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una
10 cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

Se describen procedimientos para modular la función hipotalámica, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

Se describen procedimientos para tratar una afección o trastorno mediado por hidroxisteroide deshidrogenasa, que comprenden administrar a
15 un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

Se describen procedimientos para modular una hidroxisteroide deshidrogenasa, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite
20 una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

Se describen procedimientos para tratar una afección o trastorno mediado por la 11 β -HSD1, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida
25 de fórmula (I).

Se describen procedimientos para modular la función de la 11 β -HSD1 en una célula, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

Se describen procedimientos para modular la 11 β -HSD1, que
30 comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

Se describen procedimientos para tratar una afección o trastorno

mediado por la 11 β -HSD2, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

5 Se describen procedimientos para modular la función de la 11 β -HSD2 en una célula, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

Se describen procedimientos para modular la 11 β -HSD2, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

10 Se describen procedimientos para tratar una afección o trastorno mediado por la 17 β -HSD3, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

15 Se describen procedimientos para modular la función de la 17 β -HSD3 en una célula, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

En una realización adicional, se proporcionan procedimientos para modular la 17 β -HSD3, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

20 Estas y otras realizaciones de esta invención serán evidentes por referencia a la siguiente descripción detallada. Para este fin, en el presente documento se citan algunas patentes y otros documentos para exponer de forma más específica diferentes realizaciones de esta invención.

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Tal como se usa en el presente documento, los términos tienen los siguientes significados:

30 El término “alquilo” como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicado. Por ejemplo, se entiende que alquilo (C₁-C₆)

incluye, pero sin limitar, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y neohexilo. Un grupo alquilo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación en el presente documento.

5 El término “alquenilo” como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicado y al menos un doble enlace. Los ejemplos de un grupo alquenilo (C_2-C_8) incluyen, pero sin limitar, etileno, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, sec-butileno, 1-penteno, 2-penteno, 10 isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, isohexeno, 1-hepteno, 2-hepteno, 3-hepteno, isohepteno, 1-octeno, 2-octeno, 3-octeno, 4-octeno e isoocteno. Un grupo alquenilo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación en el presente documento.

15 El término “alquinilo” como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicado y al menos un triple enlace. Los ejemplos de un grupo alquinilo (C_2-C_8) incluyen, pero sin limitar, acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 1-heptino, 2-heptino, 20 3-heptino, 1-octino, 2-octino, 3-octino y 4-octino. Un grupo alquinilo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación en el presente documento.

El término “alquilenio” se refiere a un grupo alquilo divalente (p. ej., un grupo alquilo unido a otros dos restos, típicamente como un grupo conector). 25 Los ejemplos de alquilenio (C_1-C_7) incluyen $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, así como las versiones ramificadas de los mismos. Un grupo alquilenio puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación en el 30 presente documento.

El término “alcoxi” como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-O$ -alquilo que tiene el número de átomos de carbono indicado. Por

ejemplo, un grupo alcoxi (C₁-C₆) incluye -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-butilo, -O-sec-butilo, -O-terc-butilo, -O-pentilo, -O-isopentilo, -O-neopentilo, -O-hexilo, -O-isohexilo y -O-neohexilo.

El término “aminoalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (típicamente de 1 a 6 átomos de carbono) en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁-C₆ se sustituye por una amina de fórmula -N(R^a)₂, en el que cada caso de R^a es independientemente -H o alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos aminoalquilo incluyen, pero sin limitar, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, t-butilaminometilo e isopropilaminometilo.

El término “arilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 6 a 14 miembros. Los ejemplos de un grupo arilo incluyen fenilo y naftilo. Un grupo arilo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación en el presente documento.

El término “cicloalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular de hidrocarburo saturado o insaturado no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3 a 14 miembros. Los sistemas anulares de hidrocarburo bicíclicos o tricíclicos pueden ser espirocondensados. En esta clase se incluyen grupos cicloalquilo que están condensados con un anillo de benceno. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, pero sin limitar, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, 1,3-ciclooctadienilo, 1,4-ciclooctadienilo, 1,3,5-ciclooctatrienilo, espiro[5,4]decano, decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, hexahidronaftaleno, octahidroindeno, hexahidroindeno, tetrahidroindeno, decahidrobenzociclohepteno, octahidrobenzociclohepteno, hexahidrobenzociclohepteno, tetrahidrobenzociclohepteno, dodecahidroheptaleno, decahidroheptaleno, octahidroheptaleno,

hexahidroheptaleno y tetrahidroheptaleno. Un grupo cicloalquilo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación en el presente documento.

El término “halógeno” como se usa en el presente documento, se refiere a –F, –Cl, –Br o –I.

El término “halogenoalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁-C₆ se sustituyen por un átomo de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de halogenoalquilo incluyen, pero sin limitar, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, pentacloroetilo y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo.

El término “heteroarilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo heterociclo aromático de 5 a 14 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Los heteroarilos representativos son triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, pirimidilo, azepinilo, oxepinilo, quinoxalinilo. Un grupo heteroarilo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, se entiende que el término “heteroátomo” incluye oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S).

Como se usa en el presente documento, el término “heterociclo” o “heterocicloalquilo” como se usan en el presente documento, se refieren a sistemas anulares de 5 a 14 miembros que son saturados, insaturados o aromáticos, y que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en los que los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo sistemas

anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Los sistemas anulares bicíclicos o tricíclicos pueden ser espirocondensados. Los sistemas anulares bicíclicos y tricíclicos pueden abarcar un heterociclo o heteroarilo condensado con un anillo de benceno. El heterociclo puede estar unido por cualquier heteroátomo o

5 átomo de carbono. Los heterociclos incluyen los heteroarilos como se han definido antes. Los ejemplos representativos de heterociclos incluyen, pero sin limitar, aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, triazolilo, tetrazolilo, azirinilo, diaziridinilo, diazirinilo, oxaziridinilo, azetidinilo, azetidionilo, oxetanilo, tietanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, oxazinilo, tiazinilo, diazinilo, dioxanilo,

10 triazinilo, tetrazinilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, isoxazolilo, furanilo, furazanilo, piridinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiofenilo, pirazolilo, triazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, isoindolilo, indazolilo, benzodiazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, purinilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo y quinazolinilo. Un

15 grupo heterociclo puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe a continuación en el presente documento.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo que tiene el número de átomos de carbono indicado, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituye

20 por un grupo -OH. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero sin limitar, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂-CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, y versiones ramificadas de los mismos.

25 Los sustituyentes para los grupos denominados alquilo, heteroalquilo, alquilenilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo pueden ser una variedad de grupos seleccionados de:

-OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'''C(O)NR'R'',

30 -NR'''SO₂- NR'R'', -NR''CO₂R', -NHC(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR'-S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN y -NO₂, en un número en el intervalo de 0 a 3, siendo ilustrativos aquellos grupos que tiene 0,

1 ó 2 sustituyentes. R', R'' y R''' se refiere cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) no sustituido, heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido y arilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halógeno, alquilo no sustituido, alcoxi no sustituido, tioalcoxi no sustituido y aril-alquilo(C₁-C₄) no sustituido. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, se entiende que -NR'R'' incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Un grupo alquilo o heteroalquilo tendrá de 0 a 3 sustituyentes, siendo ilustrativos en la presente invención los grupos que tienen dos o menos sustituyentes. En algunas realizaciones, un radical alquilo o heteroalquilo no estará sustituido o estará monosustituido. Un radical alquilo o heteroalquilo puede no estar sustituido.

Los sustituyentes ilustrativos para los radicales alquilo y heteroalquilo se seleccionan de: -OR', =O, -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR''R''R'', -CC(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 y -NO₂, en los que R', R'' y R''' son como se han definido antes. Los sustituyentes típicos se seleccionan de: -OR', =O, -NR'R'', -halógeno, -OC(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -NR'''SO₂NR'R'', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R' -CN y -NO₂.

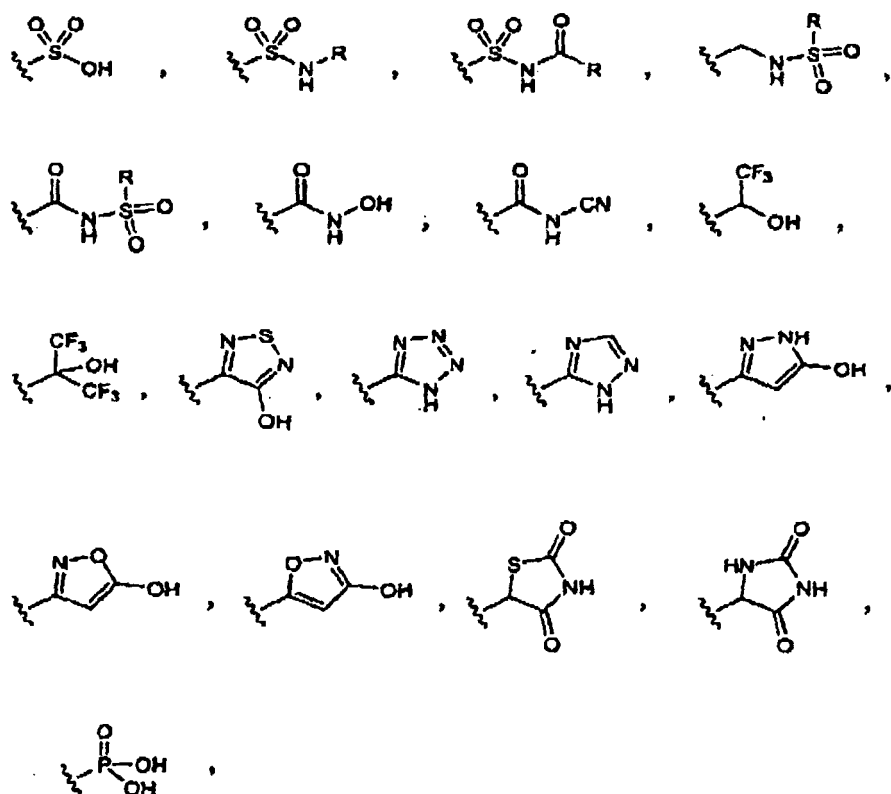
Igualmente, los sustituyentes para grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -C(O)NR'R'', -C(O)R', OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -NR'''C(O)NR'R'', -NR'''SO₂NR'R'', -NHC(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR-SO₂R', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C₁-C₄), en un número en el intervalo de 0 al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en los que R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) no sustituido, heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, aril-alquilo(C₁-C₄) no sustituido y ariloxi-alquilo(C₁-C₄) no sustituido. Típicamente, un grupo arilo o heteroarilo tendrá de 0 a 3 sustituyentes, siendo ilustrativos en la presente invención aquellos grupos que

tienen dos o menos sustituyentes. En una realización de la invención, un grupo arilo o heteroarilo no estará sustituido o estará monosustituido. En otra realización, un grupo arilo o heteroarilo no estará sustituido.

Los sustituyentes ilustrativos para los grupos arilo y heteroarilo se seleccionan de: -halógeno, -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, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C₁-C₄), en los que R' y R'' son como se han definido antes. Típicamente, los sustituyentes se seleccionan de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -NR''C(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C₁-C₄).

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Alternativamente, 2 de los sustituyente en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo se pueden sustituir opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en la que A y B son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado se puede sustituir por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo se pueden sustituir opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, en el que s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR', -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR'. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)₂NR'- se selecciona de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) no sustituido.

El sustituyente -CO₂H se puede reemplazar opcionalmente por sustituciones bioisostéricas tales como:



Véase, p. ej., *The Practice of Medicinal Chemistry*; Wermuth, C.G., Ed.; Academic Press: New York, 1996; p. 203.

- 5 El derivado de benzamida también puede existir en diferentes formas isómeras, incluyendo isómeros de configuración, geométricos y conformaciones, así como pueden existir en diferentes formas tautómeras, en particular aquellas que difieren en el punto de unión de un átomo de hidrógeno. Tal como se usa en el presente documento, el término “isómero” se pretende
- 10 que abarque todas las formas isómeras de un derivado de benzamida, incluyendo las formas tautómeras del compuesto.

Algunos derivados de benzamida pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existir en diferentes formas enantiómeras y diastereoisómeras. Un derivado de benzamida puede estar en forma de un isómero óptico o de un

15 diastereoisómero. Por consiguiente, la invención abarca derivados de benzamida y sus usos como se describe en el presente documento, en forma de sus isómeros ópticos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, incluyendo una mezcla racémica. Los isómeros ópticos de los derivados de benzamida se pueden obtener por técnicas conocidas tales como la síntesis

asimétrica, cromatografía quiral, tecnología de lecho móvil simulado o por separación química de estereoisómeros mediante el uso de agentes de resolución ópticamente activos.

Como se usa en el presente documento y salvo que se indique otra cosa, el término “estereoisómero” significa un estereoisómero de un compuesto que carece sustancialmente de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral carecerá sustancialmente del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales, carecerá sustancialmente de otros diastereoisómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, por ejemplo, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Debe indicarse que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, controla la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no está indicada, por ejemplo, con líneas negras o de trazos, debe interpretarse que la estructura o parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma.

Un derivado de benzamida puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Dependiendo de su estructura, la frase “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, se refiere a una sal de ácido o base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable de un derivado de benzamida. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, p. ej., sales de metales alcalinos, sales

alcalinotérreas, sales de amonio, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como sales de acetato, amsonato (4,4-diaminoestilbeno-2, 2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidroccloruro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de la N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato.

Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. En este caso, la sal farmacéuticamente aceptable puede tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Como se usa en el presente documento, la expresión “forma aislada y purificada” significa que cuando se aísla (p. ej., de otros componentes de una mezcla de reacción de química orgánica sintética), el aislado contiene al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 98% en peso del aislado de un derivado de benzamida. En una realización, el aislado contiene al menos 95% en peso del aislado de un derivado de benzamida.

Como se usa en el presente documento, el término “profármaco” significa un derivado de un compuesto que se puede hidrolizar, oxidar o hacer reaccionar de otra forma en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto activo, en particular un derivado de benzamida. Los ejemplos de los profármacos incluyen, pero sin limitar, derivados y metabolitos de un derivado de benzamida que incluye grupos biohidrolizables, tales como

amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfatos biohidrolizables (p. ej., monofosfato, difosfato o trifosfato). Los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior
5 del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman de manera conveniente por esterificación de cualquiera de los restos ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos se pueden preparar normalmente usando procedimientos bien conocidos, tales como los descritos en *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001,
10 Wiley) y en *Design and Application of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., 1985, Hardwood Academic Publishers Gmhf).

Como se usa en el presente documento, los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o síntomas asociados con una enfermedad. En alguna realización, dichos
15 términos se refieren a minimizar la propagación o el empeoramiento de la enfermedad, como resultado de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un paciente con dicha enfermedad.

Como se usa en el presente documento, los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención” se refieren a la prevención del inicio, recurrencia o
20 propagación de la enfermedad en un paciente, como resultado de la administración de un agente profiláctico o terapéutico.

La expresión “cantidad eficaz” como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad de un derivado de benzamida u otro principio activo suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico en el
25 tratamiento o prevención de una enfermedad, o para retrasar o minimizar los síntomas asociados con una enfermedad. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz con respecto a un derivado de benzamida significa aquella cantidad del agente terapéutico solo, o combinado con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o prevención de una
30 enfermedad. Usada en relación con un derivado de benzamida, la expresión puede abarcar una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita síntomas o causas de enfermedad, o potencia la eficacia terapéutica o tiene un

efecto sinérgico con otro agente terapéutico.

Como se usa en el presente documento, el “síndrome X” se refiere a un conjunto de anomalías que incluyen hiperinsulinemia, obesidad, niveles elevados de triglicéridos, ácido úrico, fibrinógeno, pequeñas partículas de LDL
5 densas e inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), y niveles reducidos de colesterol HDL. El síndrome X se entiende que incluye además el síndrome metabólico.

Los términos “modular”, “modulación” y similares, se refieren a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o actividad,
10 por ejemplo de la 11β -HSD1. “Modulación”, como se usa en el presente documento en sus diferentes formas, se pretende que abarque inhibición, antagonismo, antagonismo parcial, activación, agonismo y/o agonismo parcial de la actividad asociada con la 11β -HSD1. Los inhibidores de 11β -HSD1 son compuestos que, p. ej., se unen a, bloquean parcial o totalmente la
15 estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o reducen la transducción de señales. Los activadores de la 11β -HSD1 son compuestos que, p. ej., se unen a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, potencian la activación, sensibilizan o aumentan la transducción de señales. La capacidad de un compuesto para modular la 11β -
20 HSD1 se puede demostrar en un ensayo enzimático o ensayo basado en célula. Por ejemplo, la inhibición de 11β -HSD1 puede disminuir los niveles de cortisol en un paciente y/o aumentar los niveles de cortisona en un paciente, mediante el bloqueo de la conversión de cortisona en cortisol. Alternativamente, la inhibición de 11β -HSD2 puede aumentar los niveles de
25 cortisol en un paciente y/o disminuir los niveles de cortisona en un paciente, mediante el bloqueo de la conversión de cortisol en cortisona.

Un “paciente” incluye un animal (p. ej., vaca, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya), en una realización un mamífero tal como un no primate y un primate (p. ej., mono y ser humano) y en
30 otra realización un ser humano. En una realización, un paciente es un ser humano. En realizaciones específicas, el paciente es un ser humano bebé, niño, adolescente o adulto.

El término “HSD” como se usa en el presente documento, se refiere a enzimas hidroxisteroide deshidrogenasas en general, incluyendo, pero sin limitar, 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasas (11β -HSD), 17-beta-hidroxisteroide deshidrogenasas (17β -HSD), 20-alfa-hidroxisteroide deshidrogenasas (20α -HSD), 3-alfa-hidroxisteroide deshidrogenasas (3α -HSD), y todas sus isoformas.

Los términos “ 11β -HSD1” como se usan en el presente documento, se refieren a la enzima 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo 1, variante o isoforma de la misma. Las variantes de la 11β -HSD1 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a la 11β -HSD1 nativa, es decir, proteínas que tienen una o más deleciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos naturales o no naturales (p. ej., derivados, homólogos y fragmentos de la 11β -HSD1). La secuencia de aminoácidos de una variante de la 11β -HSD1 puede ser al menos aproximadamente 80% idéntica a una 11β -HSD1 nativa, o al menos aproximadamente 90% idéntica, o al menos aproximadamente 95% idéntica.

El término “ 11β -HSD2” como se usa en el presente documento, se refiere a la enzima 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo 2, variante o isoforma de la misma. Las variantes de la 11β -HSD2 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a la 11β -HSD2 nativa, es decir, proteínas que tienen una o más deleciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos naturales o no naturales (p. ej., derivados, homólogos y fragmentos de la 11β -HSD2). La secuencia de aminoácidos de una variante de la 11β -HSD2 puede ser al menos aproximadamente 80% idéntica a una 11β -HSD2 nativa, o al menos aproximadamente 90% idéntica, o al menos aproximadamente 95% idéntica. (Véase, Bart y col., *J. Med. Chem.*, 2002, 45:3813-3815).

El término “ 17β -HSD3” como se usa en el presente documento, se refiere a la enzima 17-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo 3, variante o isoforma de la misma. Las variantes de la 17β -HSD3 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a la 17β -HSD3 nativa, es decir, proteínas que tienen una o más deleciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos

naturales o no naturales (p. ej., derivados, homólogos y fragmentos de la 17 β -HSD3). La secuencia de aminoácidos de una variante de la 17 β -HSD3 puede ser al menos aproximadamente 80% idéntica a una 17 β -HSD3 nativa, o al menos aproximadamente 90% idéntica, o al menos aproximadamente 95% idéntica.

Como se usa en el presente documento, la expresión “afección o trastorno sensible a la HSD” y expresiones y frases relacionadas se refieren a una afección o trastorno que responde favorablemente a la modulación de una enzima hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD). Las respuestas favorables a la modulación de la HSD incluyen el alivio o anulación de la enfermedad y/o los síntomas que la acompañan, inhibición de la enfermedad, es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y retroceso de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una afección o enfermedad sensible a la HSD puede ser completa o parcialmente sensible a la modulación de la HSD. Una afección o trastorno sensible a la HSD puede estar asociada con la actividad inadecuada de la HSD, p. ej., menor o mayor de lo normal, y ser al menos parcialmente sensible o ser afectada por la modulación de la HSD (p. ej., un inhibidor de la HSD da como resultado alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). La actividad funcional inadecuada de la HSD puede surgir como resultado de la expresión de HSD en células que normalmente no expresan HSD, expresión disminuida de HSD o expresión aumentada de HSD. Las afecciones o trastornos sensibles a la HSD pueden incluir afecciones o trastornos mediados por cualquier HSD o isoforma de la misma.

Como se usa en el presente documento, la expresión “afección o trastorno sensible a la 11 β -HSD1” y expresiones y frases relacionadas se refieren a una afección o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la actividad de la 11 β -HSD1. Las respuestas favorables a la modulación de la 11 β -HSD1 incluyen el alivio o anulación de la enfermedad y/o los síntomas que la acompañan, inhibición de la enfermedad, es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y retroceso de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una afección o

enfermedad sensible a la 11 β -HSD1 puede ser completa o parcialmente sensible a la modulación de la 11 β -HSD1. Una afección o trastorno sensible a la 11 β -HSD1 puede estar asociado con la actividad inadecuada de la 11 β -HSD1, p. ej., menor o mayor de lo normal, y ser al menos parcialmente sensible o ser afectada por la modulación de la 11 β -HSD1 (p. ej., un inhibidor de la 11 β -HSD1 da como resultado alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). La actividad funcional inadecuada de la 11 β -HSD1 puede surgir como resultado de la expresión de 11 β -HSD1 en células que normalmente no expresan 11 β -HSD1, expresión disminuida de 11 β -HSD1 o expresión aumentada de 11 β -HSD1. Una afección o trastorno sensible a la 11 β -HSD1 puede incluir una afección o trastorno mediado por la 11 β -HSD1.

Como se usa en el presente documento, la expresión “afección o trastorno sensible a la 11 β -HSD2” y expresiones y frases relacionadas se refieren a una afección o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la actividad de la 11 β -HSD2. Las respuestas favorables a la modulación de la 11 β -HSD2 incluyen el alivio o anulación de la enfermedad y/o los síntomas que la acompañan, inhibición de la enfermedad, es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y retroceso de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una afección o enfermedad sensible a la 11 β -HSD2 puede ser completa o parcialmente sensible a la modulación de la 11 β -HSD2. Una afección o trastorno sensible a la 11 β -HSD2 puede estar asociado con la actividad inadecuada de la 11 β -HSD2, p. ej., menor o mayor de lo normal, y ser al menos parcialmente sensible o ser afectada por la modulación de la 11 β -HSD2 (p. ej., un inhibidor de la 11 β -HSD2 da como resultado alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

Como se usa en el presente documento, la expresión “afección o trastorno sensible a la 17 β -HSD3” y expresiones y frases relacionadas se refieren a una afección o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la actividad de la 17 β -HSD3. Las respuestas favorables a la modulación de la 17 β -HSD3 incluyen el alivio o anulación de la enfermedad y/o

los síntomas que la acompañan, inhibición de la enfermedad, es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y retroceso de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una afección o enfermedad sensible a la 17β -HSD3 puede ser completa o parcialmente sensible a la modulación de la 17β -HSD3. Una afección o trastorno sensible a la 17β -HSD3 puede estar asociado con la actividad inadecuada de la 17β -HSD3, p. ej., menor o mayor de lo normal, y ser al menos parcialmente sensible o ser afectada por la modulación de la 17β -HSD3 (p. ej., un inhibidor de la 17β -HSD3 da como resultado alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). La actividad funcional inadecuada de la 17β -HSD3 puede surgir como resultado de la expresión de 17β -HSD3 en células que normalmente no expresan 17β -HSD3, expresión disminuida de 17β -HSD3 o expresión aumentada de 17β -HSD3. Una afección o trastorno sensible a la 17β -HSD3 puede incluir una afección o trastorno mediado por la 17β -HSD3.

Como se usa en el presente documento, la expresión “afección o trastorno mediado por la HSD” y expresiones y frases relacionadas, se refieren a una afección o trastorno caracterizado por la actividad inadecuada, p. ej., menor o mayor de lo normal, de una hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD). Una afección o trastorno mediado por la HSD puede estar caracterizado completa o parcialmente por la actividad inadecuada de la HSD. Sin embargo, una afección o trastorno mediado por la HSD es aquel en el que la modulación de una HSD da como resultado algún efecto en la afección o enfermedad subyacente (p. ej., un inhibidor de la HSD da como resultado alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

Como se usa en el presente documento, la expresión “afección o trastorno mediado por la 11β -HSD1” y expresiones y frases relacionadas, se refieren a una afección o trastorno caracterizado por la actividad inadecuada de la 11β -HSD1, p. ej., menor o mayor de lo normal. Una afección o trastorno mediado por la 11β -HSD1 puede estar caracterizado completa o parcialmente por la actividad inadecuada de la 11β -HSD1. Sin embargo, una afección o trastorno mediado por la 11β -HSD1 es aquel en el que la modulación de la 11β -

HSD1 da como resultado algún efecto en la afección o enfermedad subyacente (p. ej., un inhibidor de la 11 β -HSD1 da como resultado alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

Como se usa en el presente documento, la expresión “afección o trastorno mediado por la 11 β -HSD2” y expresiones y frases relacionadas, se refieren a una afección o trastorno caracterizado por la actividad inadecuada de la 11 β -HSD2, p. ej., menor o mayor de lo normal. Una afección o trastorno mediado por la 11 β -HSD2 puede estar caracterizado completa o parcialmente por la actividad inadecuada de la 11 β -HSD2. Sin embargo, una afección o trastorno mediado por la 11 β -HSD2 es aquel en el que la modulación de la 11 β -HSD2 da como resultado algún efecto en la afección o enfermedad subyacente (p. ej., un inhibidor de la 11 β -HSD2 da como resultado alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

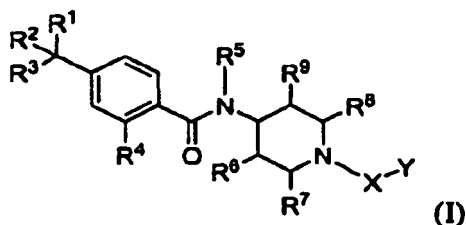
Como se usa en el presente documento, la expresión “afección o trastorno mediado por la 17 β -HSD3” y expresiones y frases relacionadas, se refieren a una afección o trastorno caracterizado por la actividad inadecuada de la 17 β -HSD3, p. ej., menor o mayor de lo normal. Una afección o trastorno mediado por la 17 β -HSD3 puede estar caracterizado completa o parcialmente por la actividad inadecuada de la 17 β -HSD3. Sin embargo, una afección o trastorno mediado por la 17 β -HSD3 es aquel en el que la modulación de la 17 β -HSD3 da como resultado algún efecto en la afección o enfermedad subyacente (p. ej., un inhibidor de la 17 β -HSD3 da como resultado alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

En el presente documento se usan las siguiente abreviaturas y tienen las definiciones indicadas: DMEM es medio Eagle modificado por Dulbecco; Et₃N es trietilamina; EtOAc es acetato de etilo; MeOH es metanol; EM es espectrometría de masas; RMN es resonancia magnética nuclear; PBS es disolución salina tamponada con fosfato; SPA es ensayo de centelleo por proximidad; THF es tetrahidrofurano; y TMS es trimetilsililo.

30 **Compuestos de la invención**

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) así como

sus sales, solvatos, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, denominados de forma colectiva “los derivados de benzamida”.



en la que las variables son como se han definido antes.

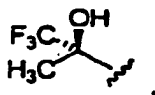
- 5 En una realización, R^1 es OH, R^2 es alquilo (C_1 - C_3), R^3 es halogenoalquilo (C_1 - C_3) y R^5 es cicloalquilo (C_3 - C_6), en particular ciclopropilo.

En otra realización, R^5 es ciclopropilo y R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno.

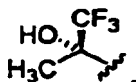
En otra realización más, R^5 es ciclopropilo, X es un enlace, e Y es ciclohexilo, que puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes.

- 10 En una realización, R^1 es -OH, R^2 es metilo, y R^3 es trifluorometilo.

En una realización, el resto R^1 - R^3 es:



En otra realización, el resto R^1 - R^3 es:



- 15 En una realización, sola o combinada con otra realización descrita en el presente documento, R^1 puede ser -OH.

En otra realización, sola o combinada con otra realización descrita en el presente documento, R^2 puede ser alquilo (C_1 - C_3).

- 20 En otra realización, sola o combinada con otra realización descrita en el presente documento, R^2 puede ser metilo.

En otra realización más, sola o combinada con otra realización descrita en el presente documento, R^3 puede ser halogenoalquilo (C_1 - C_3).

En una realización, sola o combinada con otra realización descrita en el presente documento, R^3 puede ser trifluorometilo.

- 25 En una realización, sola o combinada con otra realización descrita en el

presente documento, R^4 puede ser hidrógeno.

En una realización, sola o combinada con otra realización descrita en el presente documento, R^5 puede ser cicloalquilo (C_3-C_6).

5 En otra realización, sola o combinada con otra realización descrita en el presente documento, R^5 puede ser ciclopropilo.

En otra realización más, sola o combinada con otra realización descrita en el presente documento, X es un enlace e Y es cicloalquilo (C_3-C_8).

En otra realización más, sola o combinada con otra realización descrita en el presente documento, X es un alquileo (C_1-C_8).

10 En otra realización más, sola o combinada con otra realización descrita en el presente documento, Y es cicloalquilo (C_3-C_8).

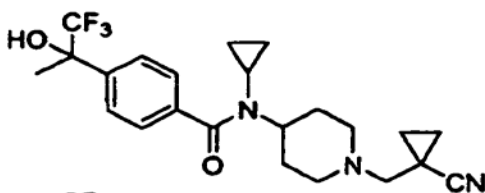
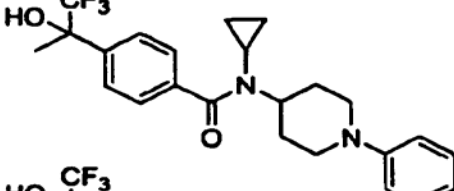
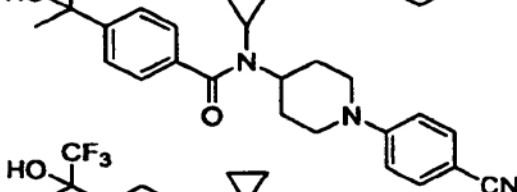
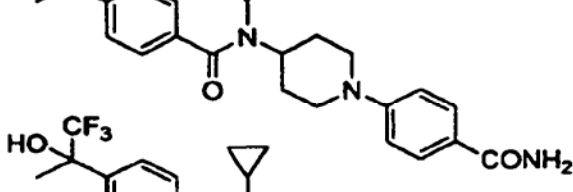
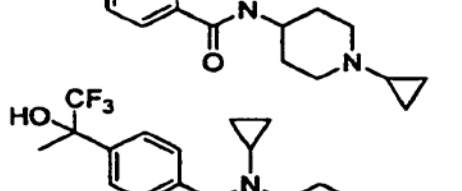
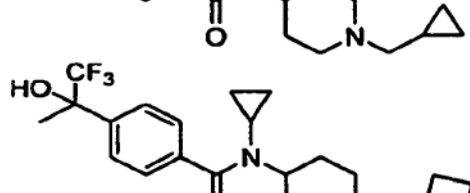
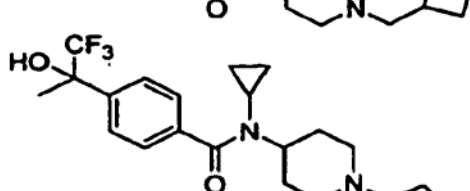
Los derivados de benzamida pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existir en diferentes formas enantiómeras y diastereoisómeras. Esta invención se refiere al uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los derivados de benzamida, y mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas que pueden usarlos o contenerlos.

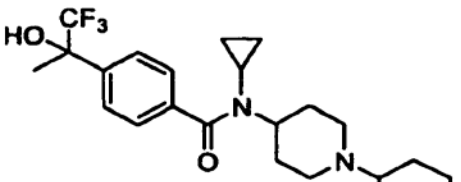
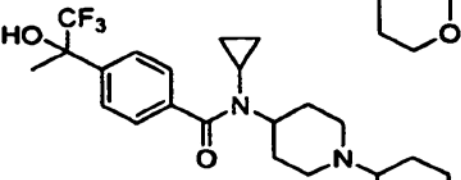
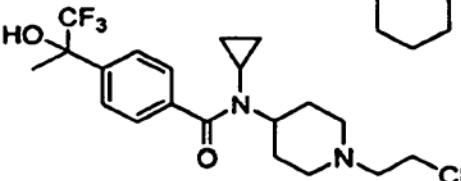
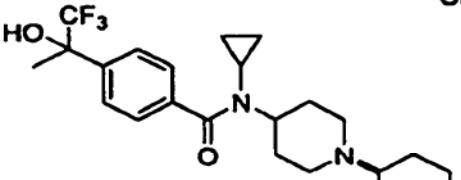
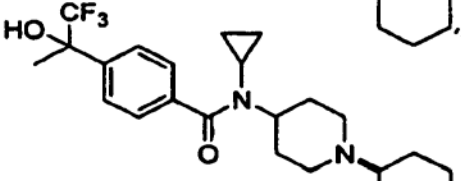
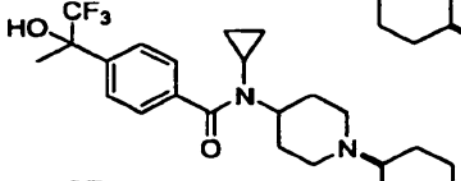
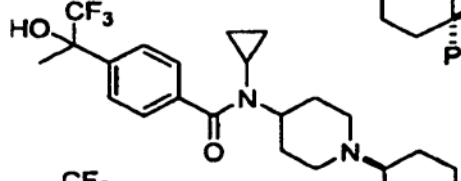
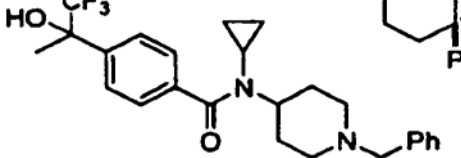
15

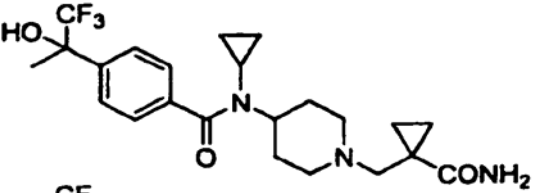
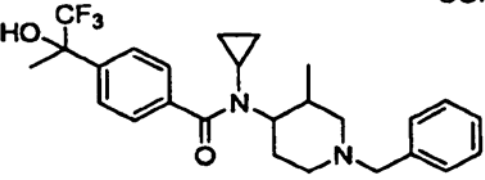
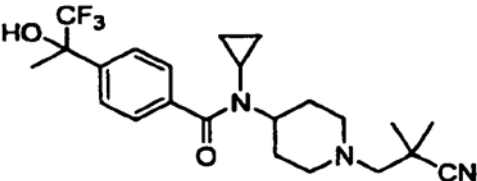
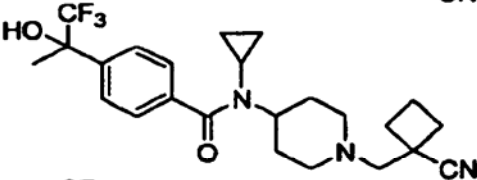
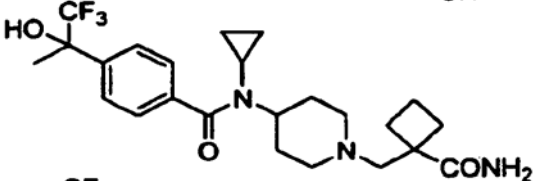
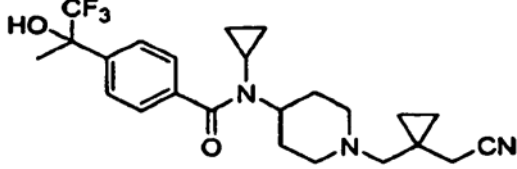
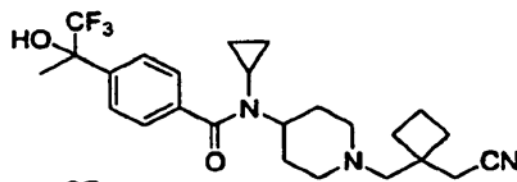
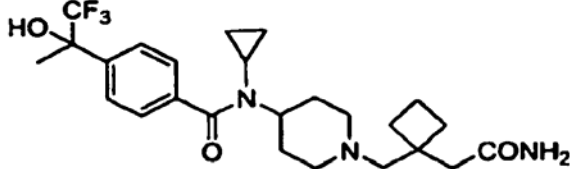
Debe indicarse que los racematos, mezclas racémicas y estereoisómeros, en particular las mezclas diastereoisómeras o compuestos diastereoisoméricamente puros y enantiómeros o compuestos enantioméricamente puros de los anteriores, están todos incluidos.

20

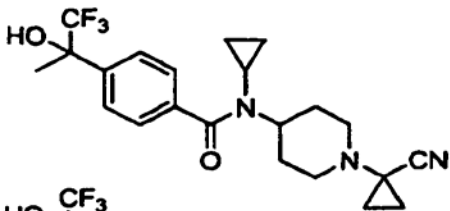
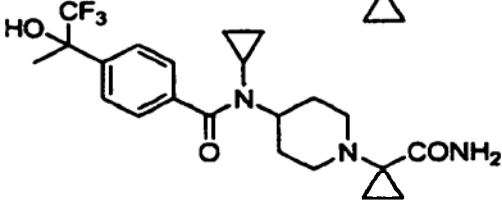
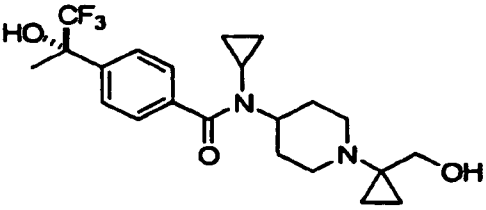
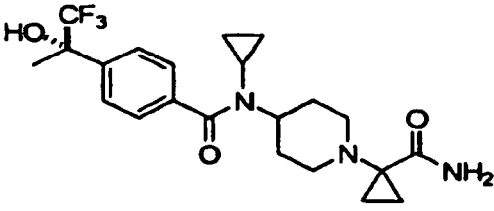
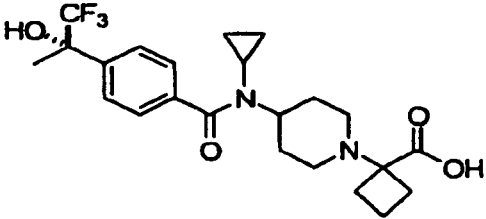
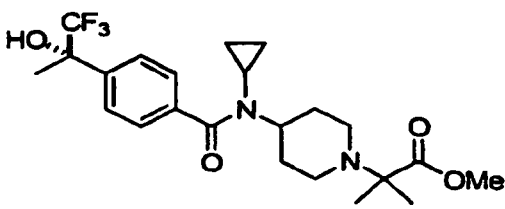
A continuación se proporcionan ejemplos específicos de los compuestos de fórmula (I):

ID de compuesto	Estructura	PM
1		435,5
2		432,5
3		457,5
4		475,5
5		396,5
6		410,5
7		424,5
8		424,5

ID de compuesto	Estructura	PM
9		440,5
10		438,5
11		409,4
12		514,6
13		514,6
14		539,6
15		539,6
16		446,5

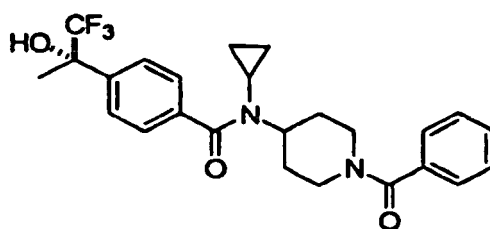
ID de compuesto	Estructura	PM
17		453,5
18		460,5
19		437,5
20		449,5
21		467,5
22		449,5
23		463,5
24		481,6

35

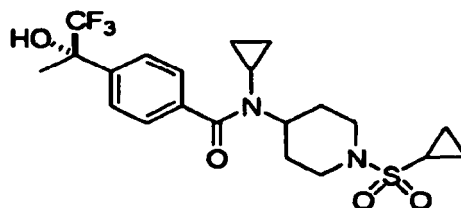
ID de compuesto	Estructura	PM
25		421,5
26		439,5
27		
28		
29		
30		

36

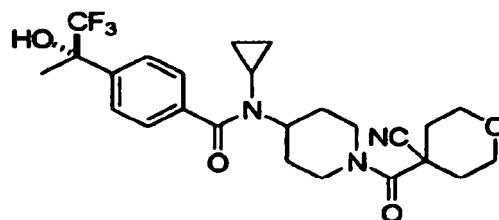
31



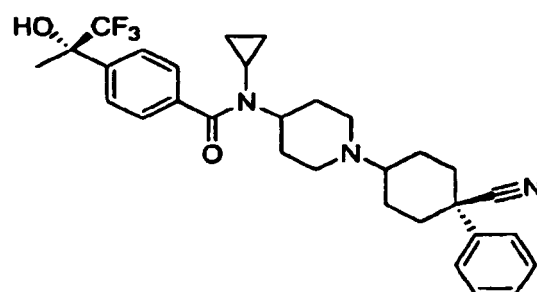
32



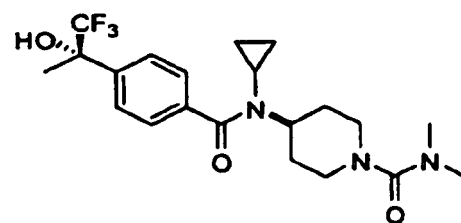
33



34



35



La presente invención también proporciona composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I) y un vehículo, soporte, diluyente o excipiente

farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además derivados de benzamida de fórmula (I) que están en forma aislada y purificada.

La invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para
5 usar en un procedimiento para tratar la diabetes.

La invención también proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para usar para tratar la obesidad.

Se describen procedimientos para tratar una afección o trastorno mediado por la HSD, que comprenden administrar a un paciente que lo
10 necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

Se describen procedimientos para tratar una afección o trastorno mediado por la 11β -HSD1, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida
15 de fórmula (I).

Se describen procedimientos para tratar una afección o trastorno mediado por la 11β -HSD2, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

20 Se describen procedimientos para tratar una afección o trastorno mediado por la 17β -HSD3, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

Se describen procedimientos para tratar una afección o trastorno sensible a la HSD, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).
25

Se describen procedimientos para tratar una afección o trastorno sensible a la 11β -HSD1, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).
30

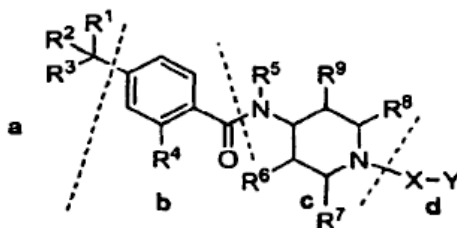
Se describen procedimientos para tratar una afección o trastorno

sensible a la 11β -HSD2, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

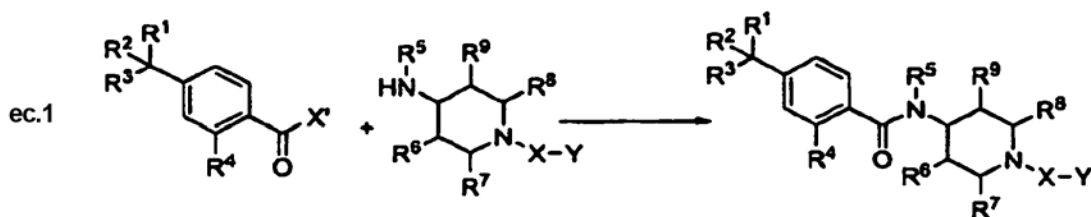
Se describen procedimientos para tratar una afección o trastorno sensible a la 17β -HSD3, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

Preparación de los derivados de benzamida de fórmula I

Los expertos en la materia reconocerán que hay una variedad de procedimientos disponibles para sintetizar las moléculas representadas en las reivindicaciones. En general, los procedimientos útiles para sintetizar los compuestos representados en las reivindicaciones consisten en 3 partes, que se pueden hacer en cualquier orden: Formación de un enlace amida, introducción de un grupo $-CR^1R^2R^3$, e introducción o modificación de grupos funcionales unidos al grupo piperidina y el anillo de arilo que contiene $-R^4$. A continuación se muestra la desconexión retrosintética de los compuestos de la invención en fragmentos a-d útiles para la construcción de los compuestos:

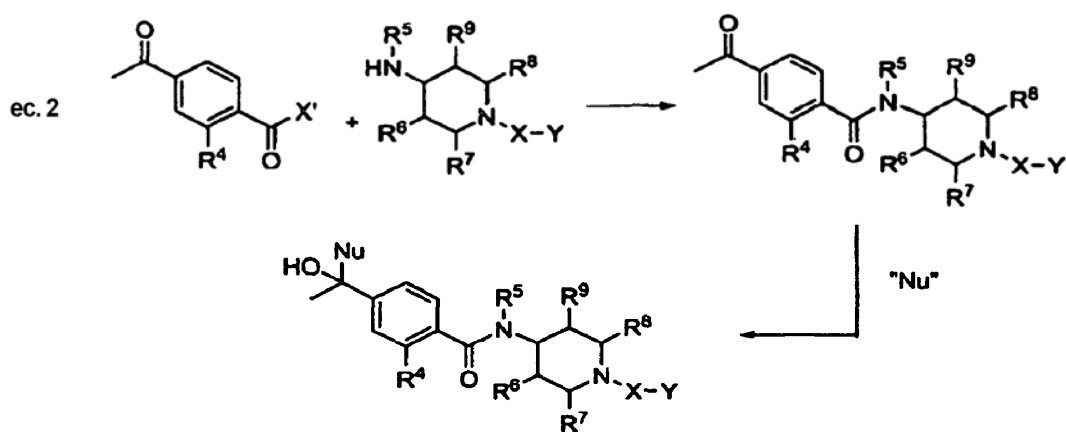


Se ilustran varios procedimientos para preparar los compuestos reivindicados (ec. 1-3). La ecuación 1 demuestra un procedimiento para formar el enlace amida. En el caso de la ec. 1, X' se elige de un grupo adecuado tal como OH, Cl y F, o adicionalmente de cualquier grupo capaz de activar un grupo carbonilo para el desplazamiento por una amina (es decir, OSu, imidazol, etc.).



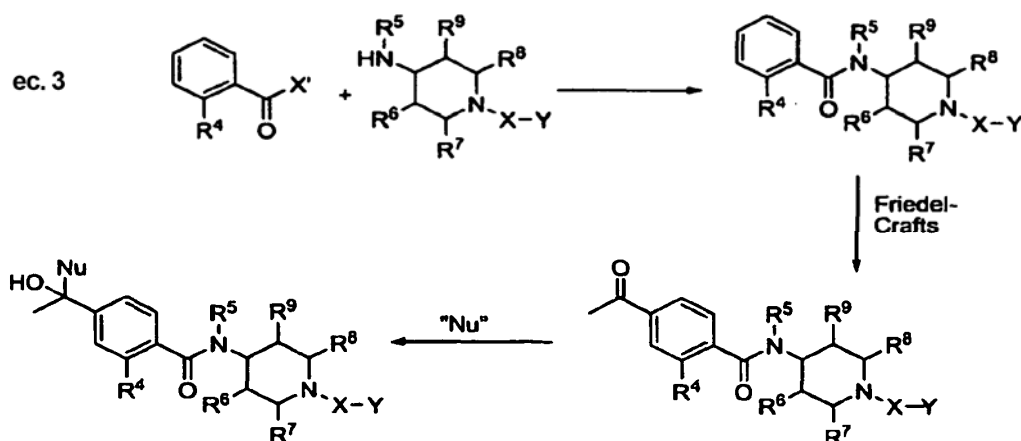
Se puede ayudar al acoplamiento al que se hace referencia en la ec. 1 mediante el uso de bases orgánicas o inorgánicas, agentes activantes tales como HBTU, etc., y también mediante catalizadores, en particular mediante los catalizadores conocidos en la materia que ayudan a la formación de enlaces amida, tales como DMAP, HOBT, etc. Las parejas de acoplamiento de ejemplo incluyen ácido carboxílico y amina, cloruro de acilo y amina, fluoruro de acilo y amina, COOSu y amina. Los expertos en la materia reconocerán que hay otras combinaciones posibles que también dan como resultado el producto deseado.

La introducción del grupo $-CR^1R^2R^3$ se puede producir antes o después de la reacción de acoplamiento central, y se puede modificar más en diferentes momentos durante la preparación de las moléculas reivindicadas. La ecuación 2 demuestra un procedimiento en el que el grupo $-CR^1R^2R^3$ se introduce en forma de una cetona antes de la reacción de acoplamiento central, seguido por la posterior modificación para llegar a los compuestos de las reivindicaciones. Después del acoplamiento central, la adición de un nucleófilo tal como CF_3^- o CH_3^- a través de la adición de CF_3TMS , $MeLi$, $MeMgBr$ o reactivo similar, completa la introducción del grupo $-CR^1R^2R^3$. A esto le puede seguir la modificación posterior de los sustituyentes para completar la preparación.



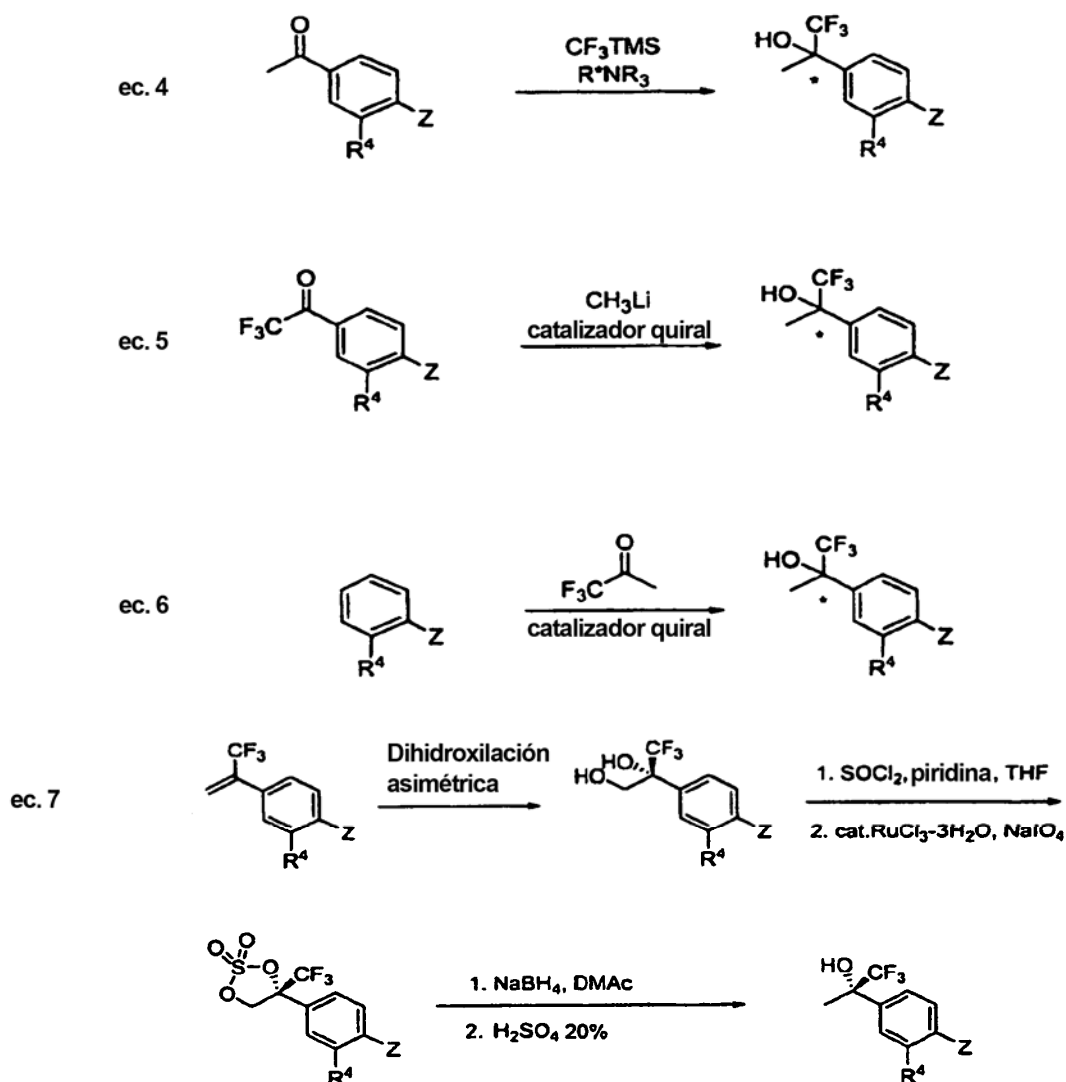
Alternativamente, el grupo $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ se puede introducir después del acoplamiento central por acilación de Friedel-Crafts como en la ec. 3. Los expertos en la materia entenderán que esto puede ser o no ventajoso dependiendo del patrón de sustituyentes. La modificación posterior como en las

5 ecuaciones 1 y 2 proporciona después los compuestos de las reivindicaciones.



La introducción del resto trifluorometil-carbinol se puede conseguir mediante una variedad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en las ec. 4-6. Se puede introducir el grupo CF₃ por adición de una cetona

10 mediante el uso de CF₃TMS y TBAF, o se puede sustituir la base de amonio cuaternario de TBAF por una base cuaternaria quiral como en la ec. 4 para producir preferiblemente un enantiómero en exceso (por ejemplo, véase Caron y col., *Synthesis*, 2003, 1693-1698).



Otro procedimiento útil es la adición quiral de un nucleófilo tal como MeLi o MeMgBr mediada por un aditivo amina o aminoalcohol (ec. 5) a una trifluorometilcetona (para un ejemplo véase Thompson y col., *Tetrahedron lett.*, 1995, 49, 8937-8940). Otro procedimiento más que es útil es la alquilación de Friedel-Crafts (ec. 6), que se puede hacer de una forma que de productos ópticamente activos mediante el uso de catalizadores quirales tales como catalizadores de titanio derivados de binaftol (Ishii y col., *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 1597-1599), y catalizadores de cobre quirales (Zhuang y col., *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 1009-1013). La dihidroxilación asimétrica del trifluorometilestireno puede ser un procedimiento muy selectivo para sintetizar este tipo de carbinol quiral. La dihidroxilación de Sharpless está bien establecida y normalmente es

muy enantioselectiva. Como se muestra, el diol se transfiere al correspondiente sulfato cíclico. Después, el sulfato se puede reducir y la posterior hidrólisis da el carbinol deseado (ec. 7). Un experto en la materia observará que hay una multitud de procedimientos disponibles para esta transformación. Para la
5 preparación más eficaz de cualquier compuesto particular de las reivindicaciones, un experto en la materia reconocerá que el momento de introducción del grupo $-CR^1R^2R^3$ puede variar, y puede ser la primera, la última o una transformación intermedia en la preparación de un compuesto dado.

Se ha usado una variedad de procedimientos descritos antes para
10 preparar compuestos de la invención, algunos de los cuales se ilustran en los ejemplos.

Composiciones farmacéuticas

15 Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria individuales que comprenden un derivado de benzamida, o un estereoisómero, sal, solvato, hidrato o clatrato del mismo farmacéuticamente aceptable, también están incluidas en la invención. Las formas de dosificación individuales de la invención pueden ser adecuadas para la administración oral, por vía mucosa
20 (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, inyección de bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica.

Las formas de dosificación unitaria individuales de la invención son adecuadas para la administración oral, por vía mucosa (p. ej., nasal, sublingual,
25 vaginal, bucal o rectal), parenteral (incluyendo la subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intraarterial) o transdérmica, a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero sin limitar: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas blandas de gelatina elástica; sellos; trociscos; pastillas; dispersiones; supositorios; pomadas;
30 cataplasmas (Poultices); pastas; polvos; apósitos; cremas; escayolas; disoluciones; parches; aerosoles (p. ej., pulverizadores o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración oral o

vía mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (p. ej., suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), disoluciones y elixires; formas de dosificación líquida adecuadas para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (p. ej., sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de las formas de dosificación de la invención, normalmente variarán dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de inflamación o una enfermedad relacionada puede contener cantidades mayores de uno o más de los principios activos que comprende, que una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. Igualmente, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los principios activos que comprende, que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estas y otras maneras en las que las formas de dosificación específicas abarcadas por esta invención variarán de una a otra, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más vehículos, excipientes o diluyentes. Los excipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la materia de la farmacia, y en el presente documento se proporcionan ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. El que un excipiente particular sea adecuado para incorporar en una composición farmacéutica o forma de dosificación, depende de una variedad de factores conocidos en la materia, que incluyen, pero sin limitar, la manera en la que se administrará la forma de dosificación a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para usar en formas de dosificación parenterales. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los principios activos específicos en la forma de

dosificación.

Esta invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras (p. ej., <1% de agua) que comprenden los principios activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (p. ej., 5%) está ampliamente aceptada en la técnica farmacéutica como medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la vida en anaquel o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pág. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua en una formulación puede tener gran importancia puesto que la humedad se encuentra habitualmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o con contenido bajo de humedad y en condiciones de humedad baja. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un principio activo que comprende una amina primaria o secundaria, pueden ser anhidros, si se espera un contacto sustancial con humedad durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se pueden envasar usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de modo que se puedan incluir en kits farmacéuticos adecuados. Los ejemplos de envasado adecuado incluyen, pero sin limitar, láminas de aluminio herméticamente selladas, plásticos, envases de dosis unitaria (p. ej. viales), envases blíster, y envases de tiras.

La invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un principio activo. Dichos compuestos, que se denominan en el presente documento “estabilizantes” incluyen, pero sin limitar,

antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH, o tampones salinos.

Los derivados de benzamida se pueden administrar a un mamífero (ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, animal bovino, cerdo, mono, etc.) como, p. ej. un modulador de 11β -HSD1, un fármaco profiláctico o terapéutico para la diabetes, un fármaco profiláctico o terapéutico para complicaciones diabéticas (retinopatía, nefropatía, neuropatía, infarto de miocardio e infarto cerebral basado en arteriosclerosis etc.), un fármaco profiláctico o terapéutico para la hiperlipidemia, un fármaco profiláctico o terapéutico para la obesidad, enfermedad neurodegenerativa, o un fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades mediadas por 11β -HSD1.

Los derivados de benzamida se pueden administrar a un mamífero simultáneamente con un agente terapéutico adicional para el tratamiento de una enfermedad, tal como la diabetes o la obesidad, con un objetivo profiláctico o de tratamiento de una enfermedad. Como tales, los derivados de benzamida de la presente invención se pueden administrar combinados con otros agentes terapéuticos para el tratamiento o prevención de numerosas enfermedades, incluyendo, pero sin limitar, la diabetes y la obesidad.

Dependiendo de la enfermedad que se va a tratar y el estado del paciente, los compuestos de la invención se pueden administrar por las vías de administración oral, parenteral (p. ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (p. ej., transdérmica, local), y se pueden formular solos o juntos, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen soportes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales no tóxicos, adecuados para cada vía de administración. La invención también contempla los compuestos de la invención para usar en un procedimiento de administración en una formulación de depósito, en la que el principio activo es liberado a lo largo de un periodo de tiempo definido.

En el caso de una administración combinada, los derivados de benzamida se pueden administrar simultáneamente con otro agente terapéutico

que sea útil para el tratamiento o prevención de la diabetes, la obesidad u otra enfermedad, o se puede administrar un tiempo antes o después de otro agente terapéutico. En el caso de la administración combinada, se pueden administrar una composición farmacéutica que contiene el derivado de benzamida y un
5 agente terapéutico adicional. Alternativamente, se pueden administrar por separado una composición farmacéutica que contiene el derivado de benzamida y una composición farmacéutica que contiene un agente terapéutico adicional. Las vías de administración de las respectivas composiciones farmacéuticas pueden ser iguales o diferentes.

10 En el caso de una administración combinada, los derivados de benzamida se pueden administrar en una dosis de 50 mg a 800 mg por administración, que se da de una a varias veces al día (p. ej., una vez por semana). Además, el compuesto se puede administrar en una dosis menor. El agente farmacéutico combinado se puede administrar con una dosis usada en
15 general para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes o la obesidad o con una dosis menor que esta.

Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de principios activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitar, la vía por la cual se va a
20 administrar a los pacientes. Sin embargo, las formas de dosificación típicas de la invención comprenden un derivado de benzamida, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, polimorfo o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable. En el tratamiento o prevención de la diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunitarios, depresión u otras
25 afecciones o trastornos asociados con la modulación de una hidroxiesteroide deshidrogenasa, un nivel de dosificación adecuado en general será de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del paciente, diarios, que se pueden administrar en una sola dosis o en múltiples dosis. Un nivel de dosificación ilustrativo será de aproximadamente
30 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg diarios o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg diarios. En otras realizaciones, un nivel de dosificación adecuado será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25

mg/kg diarios, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg diarios, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg diarios. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,05, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 mg/kg diarios, puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg diarios, dados en una sola dosis diaria por la mañana, pero típicamente como dosis divididas a lo largo de todo el día tomadas con alimento. En una realización, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas de forma equitativa. Un intervalo de dosis diario puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg diarios, o entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 300 mg diarios. En el tratamiento del paciente, la terapia se puede iniciar con una dosis más baja, quizás de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, y aumentarla, si es necesario, hasta de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 2000 mg diarios, en una sola dosis o en dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente.

Para la terapia de multifármacos, la relación en peso del compuesto de la invención con respecto al segundo principio activo puede variar, y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así por ejemplo, cuando un compuesto de la invención se combina con un AINE, la relación en peso del compuesto de la invención al AINE estará en general en el intervalo de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, o de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la invención y de otros principios activos, en general también estarán en el intervalo mencionado, pero en cada caso, se deberá usar una dosis eficaz de cada principio activo.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para un paciente particular, puede variar y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la

gravedad de la afección particular, y la terapia a la que se somete el huésped.

Formas de dosificación oral

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para la administración oral se pueden presentar como formas de dosificación discretas, tales como, pero sin limitar, comprimidos (p. ej., comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (p. ej., jarabes aromatizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de principios activos y se pueden preparar por procedimientos farmacéuticos conocidos por los expertos en la materia. Véase, en general, 5 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación oral típicas de la invención se preparan combinando el o los principios activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para usar en formas de dosificación en aerosol o líquida orales incluyen, pero sin limitar, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes de sabor, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos 15 de excipientes adecuados para usar en formas de dosificación oral sólidas (p. ej., polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, pero sin limitar, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de 20 granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación unitaria orales más ventajosas, en cuyo caso se usan excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas. Dichas formas de dosificación se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos farmacéuticos. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de 25 dosificación se preparan mediante la mezcla íntima y uniforme de los principios activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después dando la forma al producto en la presentación deseada, si es 30

necesario.

Por ejemplo, un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo. Los comprimidos por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada los principios activos en una forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en las formas de dosificación oral de la invención incluyen, pero sin limitar, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para usar en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación incluyen, pero sin limitar, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (p. ej., etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej., nº 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de cargas adecuadas para usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitar, talco, carbonato de calcio (p. ej. gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas de la invención normalmente está presente de aproximadamente 50 a aproximadamente 90 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero sin limitar, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y

carboximetilcelulosa sódica, vendida como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o bajos en humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM.

Se usan disgregantes en la composición de la invención para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante se pueden disgregar en el almacenamiento, mientras que los que contienen demasiado poco pueden no disgregarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, debe usarse una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiada ni demasiado poca para alterar de forma perjudicial la liberación de los principios activos usados para formar las formas de dosificación oral sólidas de la invención. La cantidad de disgregante usada varía basándose en el tipo de formulación y los expertos en la materia pueden discernirla fácilmente. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, específicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero sin limitar, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina de potasio, almidón-glicolato sódico, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.

Los lubricantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero sin limitar, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato sódico, aceite vegetal hidrogenado (p. ej., aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co.

de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA) y mezclas de los mismos. Si se usan, los lubricantes normalmente se usan en una cantidad menor de

5 aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

Para la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg del principio activo. En otras realizaciones, se

10 proporcionan composiciones en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 1,0, aproximadamente 5,0, aproximadamente 10,0, aproximadamente 15,0, aproximadamente 20,0, aproximadamente 25,0, aproximadamente 50,0, aproximadamente 75,0, aproximadamente 100,0, aproximadamente 150,0, aproximadamente 200,0, aproximadamente 250,0,

15 aproximadamente 300,0, aproximadamente 400,0, aproximadamente 500,0, aproximadamente 600,0, aproximadamente 750,0, aproximadamente 800,0, aproximadamente 900,0, o aproximadamente 1000,0 miligramos de principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a

20 tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, tal como por ejemplo una o dos veces al día.

Formas de dosificación de liberación retardada

Los principios activos de la invención se pueden administrar por medios de liberación controlada o por dispositivos de suministro que son conocidos para los expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero sin limitar, los

25 descritos en las patentes de EE.UU. nº 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566. Dichas formas de dosificación se pueden usar para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras

30 matrices polímeras, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos, para proporcionar el perfil de liberación deseado

en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la materia, incluyendo las descritas en el presente documento, se pueden seleccionar fácilmente para usar con los principios activos de la invención. Por lo tanto, la invención abarca formas de dosificación unitaria individuales adecuadas para la administración oral tales como, pero sin limitar, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos oblongos que están adaptadas para la liberación controlada.

Los productos farmacéuticos de liberación controlada pueden mejorar la terapia de fármacos frente a la lograda mediante sus homólogos que no son de liberación controlada. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima, en el tratamiento médico se caracteriza por que se usa una cantidad mínima de medicamento para curar o controlar la afección en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad prolongada del fármaco, la menor frecuencia de dosificación y la mayor observancia del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden usar para afectar al tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como niveles del fármaco en la sangre, y por lo tanto pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (p. ej., adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que produce inmediatamente el efecto terapéutico deseado, y libera de forma gradual y continua otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Con el fin de mantener este nivel de fármaco constante en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado de la forma de dosificación a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se está metabolizando y excretando del cuerpo. La liberación controlada de un principio activo se puede estimular mediante diferentes condiciones que incluyen, pero sin limitar, el pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

Formas de dosificación parenteral

Las formas de dosificación parenteral se pueden administrar a pacientes

por diferentes vías que incluyen, pero sin limitar, la vía subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración normalmente evita las defensas naturales del paciente contra los contaminantes, las formas de dosificación parenteral pueden ser estériles o
5 capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero sin limitar, disoluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones. Por ejemplo, las
10 composiciones estériles liofilizadas adecuadas para reconstituir en formas de dosificación sin partículas son adecuadas para la administración a seres humanos.

Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación parenterales de la invención son bien conocidas por los
15 expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero sin limitar: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitar, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles con el agua tales como, pero sin limitar, alcohol etílico, polietilenglicol, y
20 propilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitar, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los principios activos descritos en el presente documento, también se pueden
25 incorporar en las formas de dosificación parenterales de la invención.

Las formas de dosificación parenterales son ilustrativas para los procedimientos de prevención, tratamiento o gestión de la enfermedad en un paciente de cáncer.

Formas de dosificación transdérmica y tópica

30 Las formas de dosificación transdérmica y tópica de la invención incluyen, pero sin limitar, cremas, lociones, pomadas, geles, disoluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas para un experto en la

materia. Véase, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación transdérmica incluyen parches de "tipo depósito" o de "tipo matriz", que se
5 pueden aplicar a la piel y llevar durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de principios activos

Los excipientes adecuados (p. ej., vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar las formas de dosificación transdérmica y tópica englobados por esta invención, son conocidos por los
10 expertos en la técnica farmacéutica y dependen del tejido particular al que se va a aplicar una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Con este hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitar, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos para
15 formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o pomadas, que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. También se pueden añadir humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación, si se desea. Los ejemplos de dichos ingredientes adicionales son bien conocidos en la materia. Véase, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds.,
20 Mack Publishing, Easton PA (1990).

Dependiendo del tejido específico que se va a tratar, se pueden usar componentes adicionales antes, de forma conjunta, o posteriormente al tratamiento con los principios activos de la invención. Por ejemplo, se pueden usar potenciadores de la penetración para ayudar al suministro de los principios
25 activos en el tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero sin limitar: acetona; diferentes alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofuranilo; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; calidades de Kollidon (povidona, polividona); urea; y diferentes ésteres de
30 azúcar solubles o insolubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del

tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, también se puede ajustar para mejorar el suministro de uno o más principios activos. Igualmente, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o tonicidad se pueden ajustar para mejorar el suministro. Los compuestos tales como los estearatos también se pueden añadir a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar de forma ventajosa la hidrofilia o lipofilia de uno o más principios activos para así mejorar el suministro. En relación con esto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. Se pueden usar diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para ajustar más las propiedades de la composición resultante.

Formas de dosificación vía mucosa y suministro pulmonar

Las formas de dosificación vía mucosa de la invención incluyen, pero sin limitar, disoluciones oftálmicas, pulverizadores y aerosoles, u otras formas conocidas para el experto en la materia. Véase, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos de mucosa dentro de la cavidad oral, se pueden formular como enjuagues bucales o como geles orales. En una realización, el aerosol comprende un vehículo. En otra realización, el aerosol carece de vehículo.

Un compuesto de la invención también se puede administrar directamente al pulmón por inhalación (véase, p. ej., Tong y col., publicación internacional nº WO 97/39745; Clark y col., publicación internacional nº WO 99/47196). Para la administración por inhalación, se puede suministrar de forma conveniente un derivado de benzamida al pulmón mediante una serie de dispositivos diferentes. Por ejemplo, se puede usar un inhalador de dosis medida ("IDM") que usa latas que contienen un propulsor de bajo punto de ebullición adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado para suministrar un derivado de benzamida directamente al pulmón. Los dispositivos

de IDM están disponibles en una serie de proveedores tales como 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingleheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough y Vectura.

Alternativamente, se puede usar un inhalador de polvo seco (IPS) para
5 administrar un derivado de benzamida al pulmón (véase, p. ej., Raleigh y col., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting*, 1999, 40, 397). Los dispositivos de IPS normalmente usan un mecanismo tal como una explosión de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un envase, que después puede ser inhalada por el paciente. Los dispositivos de IPS también son
10 conocidos por el experto en la materia, y se pueden adquirir en una serie de comerciantes que incluyen, por ejemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose y Vectura. Una variación popular es el sistema de IPS de dosis múltiple ("IPSDM"), que permite el suministro de más de una dosis terapéutica. Los dispositivos de IPSDM están
15 disponibles en empresas tales como AstraZeneca, GlaxoWellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma y Vectura. Por ejemplo, se pueden formular cápsulas y cartuchos de gelatina para usar en un inhalador o aislante que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón para estos sistemas.

20 Otro tipo de dispositivo que se puede usar para suministrar un derivado de benzamida al pulmón es un dispositivo pulverizador de líquido suministrado, por ejemplo, por Aradigm Corporation. Los sistemas de pulverizadores de líquidos usan agujeros inyectoros extremadamente pequeños para aerolizar las formulaciones de fármacos líquidas que después se pueden inhalar
25 directamente en el pulmón.

En una realización, se usa un dispositivo nebulizador para suministrar un derivado de benzamida al pulmón. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de formulaciones de fármacos líquidas usando, por ejemplo, energía ultrasónica para formar partículas finas que se pueden inhalar fácilmente
30 (véase, p. ej., Verschoyle y col., *British J. Cancer*, 1999, 80, Suppl 2, 96). Los ejemplos de nebulizadores incluyen dispositivos suministrados por Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (Véase, Armer y col., patente de

EE.UU. nº 5.954.047; van der Linden y col., patente de EE.UU. nº 5.950.619; van der Linden y col., patente de EE.UU. nº 5.970.974), Aventis y Batelle Pulmonary Therapeutics. Los compuestos inhalados, suministrados mediante dispositivos nebulizadores se están investigando actualmente como
5 tratamientos para el cáncer aerodigestivo (Engelke y col., Póster 342 en American Association of Cancer Research, San Francisco, Calif., 1-5 de abril, 2000) y cáncer de pulmón (Dahl y col., Póster 524 en American Association of Cancer Research, San Francisco, Calif., 1-5 de abril, 2000).

En otra realización, se usa un dispositivo de aerosol
10 electrohidrodinámico ("EHD") para suministrar un derivado de benzamida al pulmón. Los dispositivos de aerosol EHD usan energía eléctrica para aerolizar disoluciones o suspensiones de fármaco líquidas (véase, p. ej., Noakes y col., patente de EE.UU. nº 4.765.539; Coffee, patente de EE.UU. nº 4.962.885; Coffee, publicación internacional nº WO 94/12285; Coffee, publicación
15 internacional nº WO 94/14543; Coffee, publicación internacional nº WO 95/26234, Coffee, publicación internacional nº WO 95/26235, Coffee, publicación internacional nº WO 95/32807). Las propiedades electroquímicas del compuesto de la formulación de la invención pueden ser parámetros importantes para optimizar cuando se suministra este fármaco al pulmón con
20 un dispositivo de aerosol EHD y dicha optimización la lleva a cabo de forma rutinaria el experto en la materia. Los dispositivos de aerosol EHD pueden suministrar fármacos de forma más eficaz al pulmón que las tecnologías de suministro pulmonar existentes. Otros procedimientos de suministro intrapulmonar de un derivado de benzamida serán conocidas para el experto
25 en la materia, y están dentro del alcance de la invención.

Las formulaciones de fármaco líquidas adecuadas para usar con nebulizadores y dispositivos de pulverización de líquidos y dispositivos de aerosol EHD incluirán típicamente un derivado de benzamida con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el vehículo
30 farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, se puede añadir otro material para alterar las propiedades de aerosol de la disolución o suspensión

de un derivado de benzamida. Este material es líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Los expertos en la materia conocen otros procedimientos para formular disoluciones o suspensiones de fármaco líquidas adecuadas para usar en dispositivos de aerosol (Véase, p. ej., Biesalski, patente de EE.UU. nº 5.112.598; Biesalski, 5.556.611). Un compuesto de la invención también se puede formular en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención que contienen, p. ej., bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, un derivado de benzamida también se puede formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales polímeros o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Otros sistemas de suministro

Alternativamente, se pueden usar otros sistemas de suministro farmacéuticos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos conocidos de vehículos de suministro que se pueden usar para suministrar un derivado de benzamida. También se pueden usar algunos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque normalmente a costa de una mayor toxicidad. Un compuesto de la invención también se puede suministrar en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede usar una bomba (Sefton, *CRC Crit. Ref Biomed Eng.*, 1987, 14, 201; Buchwald y col., *Surgery*, 1980, 88, 507; Saudek y col., *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 574). En otra realización, se pueden usar materiales polímeros (véase, *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.*, 1983, 23, 61; véase también, Levy y col., *Science* 1985, 228, 190; During y col., *Ann. Neurol.*, 1989, 25, 351; Howard y col., 1989,

J. Neurosurg. 71, 105). En otra realización más, se puede poner un sistema de liberación controlada próximo al objetivo de los compuestos de la invención, p. ej., el pulmón, requiriendo así solo una fracción de la dosis sistémica (véase, p. ej., Goodson, en *Medical Applications of Controlled Release*, véase antes, vol. 5 2, pág. 115 (1984)). Se puede usar otro sistema de liberación controlada (véase, p. ej., Langer, *Science*, 1990, 249, 1527).

Los excipientes adecuados (p. ej., vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación vía mucosa englobadas por esta invención, son bien conocidos por los expertos en 10 la técnica farmacéutica, y dependen del sitio o procedimiento particular con el que una composición farmacéutica o forma de dosificación dada se administrará. Con este hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero sin limitar, agua, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos que 15 son no tóxicas y farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichos ingredientes adicionales son bien conocidos en la materia. Véase, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del 20 tejido al que la composición farmacéutica o forma de dosificación se aplica, también se puede ajustar para mejorar el suministro de uno o más principios activos. Igualmente, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o tonicidad se pueden ajustar para mejorar el suministro. También se pueden añadir compuestos tales como estearatos a las composiciones farmacéuticas o 25 formas de dosificación para alterar de forma ventajosa la hidrofilia o lipofilia de uno o más principios activos para así mejorar el suministro. En relación con esto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo y como un agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. Se pueden usar 30 diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para ajustar más las propiedades de la composición resultante.

Usos terapéuticos de los derivados de benzamida

En una realización, se describen procedimientos para tratar o prevenir una afección o trastorno asociado con la modulación de hidroxiesteroide deshidrogenasas, por administración a un paciente que tiene dicha afección o trastorno, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención. En un grupo de realizaciones, las afecciones y trastornos, incluyendo enfermedades crónicas de seres humanos y otras especies, se puede tratar con moduladores, estimulantes o inhibidores de hidroxiesteroide deshidrogenasas, tales como la 11 β -HSD1.

Tratamiento o prevención de la diabetes

La diabetes y las afecciones diabéticas se pueden tratar o prevenir administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida.

Los tipos de diabetes que se pueden tratar o prevenir administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida incluyen la diabetes mellitus de tipo I (diabetes de inicio juvenil, diabetes mellitus dependiente de insulina o DMDI), diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina o DMNDI), insulinopatías, diabetes asociada con trastornos pancreáticos, diabetes asociada con otros trastornos (tales como síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma, aldosteronismo primario y somatostatina), síndromes de resistencia a la insulina de tipo A y tipo B, diabetes lipotrófica, y diabetes inducida por toxinas de células β .

Tratamiento o prevención de la obesidad

La obesidad se puede tratar o prevenir administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida.

La obesidad puede tender determinantes genéticos, medioambientales (p. ej., gastar menos energía de la que se consume) y reguladores. La obesidad incluye la obesidad exógena, hiperinsular, hiperplásmica, hipotiroidea, hipotalámica, sintomática, infantil, de la parte superior del cuerpo, alimentaria, hipogonadal, simple y central, adiposidad hipofisaria e hiperfagia. Los trastornos metabólicos, tales como la hiperlipidemia y la diabetes, y los trastornos cardiovasculares, tales como la hipertensión y la enfermedad arterial

coronaria, están habitualmente asociados con la obesidad.

Las complicaciones debidas a la obesidad también se pueden tratar o prevenir administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida. Dichas complicaciones incluyen, pero sin limitar, apnea del sueño, síndrome de Pickwickian, alteraciones ortopédicas de articulaciones que soportan peso y que no soportan peso, y trastornos de la piel que resultan de más cantidad de sudor o secreciones de la piel.

Tratamiento o prevención de otras afecciones

Otras afecciones que se pueden tratar o prevenir administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida incluyen, pero sin limitar, cualquier afección que sea sensible a la modulación, tal como la inhibición, de hidroxiesteroide deshidrogenasa o isoformas específicas de las mismas, y por lo tanto se beneficie de la administración de dicho modulador. Las afecciones representativas en relación con esto incluyen, pero sin limitar, trastornos metabólicos y factores de riesgo cardiovascular relacionados tales como el síndrome X, enfermedad del ovario poliquístico, trastornos de alimentación (p. ej., anorexia y bulimia), craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frolich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de HDL, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y síndrome de Cushing; enfermedades asociadas con las mismas tales como hipertensión, aterosclerosis, reestenosis vascular, retinopatía y nefropatía; trastornos neurológicos tales como enfermedad neurodegenerativa, neuropatía y desgaste muscular; trastornos cognitivos, tales como trastornos de aprendizaje relacionados con la edad, demencia, neurodegeneración, así como para la mejora de la función cognitiva en sujetos, que va desde gravemente deteriorada (p. ej., demencia asociada con Parkinson y Alzheimer) a levemente deteriorada (p. ej., deterioro de la memoria asociado con la edad, deterioro cognitivo inducido por drogas) a sujetos sin deterioro (p. ej., potenciadores cognitivos para la población general) (véase, Sandeep y col., *PNAS*, disponible electrónicamente en www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0306996101); trastornos relacionados con andrógenos y/o estrógenos tales como cáncer de

próstata, cáncer de colon, cáncer de mama, hiperplasia prostática benigna, cáncer de ovario, cáncer uterino, y pseudohermafroditismo masculino; endometriosis, demencia, depresión, psoriasis, glaucoma, osteoporosis, infecciones víricas, trastornos inflamatorios y trastornos inmunitarios.

5 *Agentes terapéuticos adicionales*

Se describen procedimientos de tratamiento o prevención que además comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico útil para tratar o prevenir las enfermedades o trastornos descritos en el presente documento. En esta realización, el tiempo en el que el
10 otro agente terapéutico ejerce el efecto terapéutico se solapa con el tiempo en el que el derivado de benzamida ejerce el efecto terapéutico.

Los compuestos de la invención se pueden combinar o usar en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las afecciones o trastornos para los que son útiles los compuestos
15 de la invención, incluyendo la diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunitarios, depresión y las patologías indicadas anteriormente.

Dichos otros agentes o fármacos, se pueden administrar por una vía y en una cantidad usada normalmente para ello, de forma simultánea o
20 secuencial con un derivado de benzamida. En una realización, una composición farmacéutica contiene dichos otros fármacos además del compuesto de la invención, cuando el derivado de benzamida se usa al mismo tiempo con uno o más fármacos distintos. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas que también contienen uno o
25 más principios activos o agentes terapéuticos distintos además del derivado de benzamida.

Para el tratamiento o prevención de la diabetes, se puede administrar un derivado de benzamida con otro agente terapéutico incluyendo, pero sin limitar, agentes antidiabéticos tales como insulina, insulina inhalada (*Exubera®*),
30 miméticos de insulina, secretagogos de insulina, sulfonilureas (p. ej., gliburida, meglinatida, glimepirida, gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropresniovemida, tolbutamida, acetohexamida, glicopiramida,

carbutamida, glibornurida, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolclamida y tolazamida), biguanidas (p. ej., metformina (*Glucophage®*)), inhibidores de α -glucosidasa (p. ej., acarbosa, voglibosa y miglitol), compuestos de tiazolidinona (p. ej., rosiglitazona (*Avandia®*), troglitazona (*Rezulin®*), ciglitazona, pioglitazona (*Actos®*) y englitazona), reguladores prandiales de la glucosa (p. ej., repaglinida y nateglinida) y antagonistas del receptor de glucagón.

Para el tratamiento o prevención de la obesidad, se puede administrar un derivado de benzamida con otro agente terapéutico incluyendo, pero sin
 10 limitar, agonistas del receptor adrenérgico β_3 , leptina o derivados de los mismos, antagonistas del neuropéptido Y (p. ej., NPY5) y mazindol.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que se pueden combinar con un derivado de benzamida, sea administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitar: (i) agentes
 15 reductores del colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., lovastatina, simvastatina (*Zocor®*), pravastatina, fluvastatina, atorvastatina (*Lipitor®*) y otras estatinas), secuestrantes de ácidos biliares (p. ej., colestiramina y colestipol), vitamina B3 (también conocida como ácido nicotínico o niacina), vitamina B6 (piridoxina), vitamina B12 (cianocobalamina),
 20 derivados de ácido fíbrico (p. ej., gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benza fibrato), probucol, nitroglicerina, e inhibidores de la absorción de colesterol (p. ej., beta-sitosterol e inhibidores de la acilCoA-colesterol aciltransferasa (ACAT) tales como melinamida), inhibidores de la HMG-CoA sintasa, inhibidores de la escualeno epoxidasa e inhibidores de la escualeno
 25 sintetasa; (ii) agentes antitrombóticos, tales como agentes trombolíticos (p. ej., estreptoquinasa, alteplasa, anistreplasa y reteplasa), heparina, hirudina y derivados de warfarina, β -bloqueadores (p. ej., atenolol), agonistas β adrenérgicos (p. ej., isoproterenol), antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de ACE y vasodilatores (p. ej., nitroprusiato sódico, hidrocloreto de
 30 nicardipina, nitroglicerina y enalaprilat); (iii) agonistas de PPAR, p. ej., agonistas de PPAR γ y PPAR δ ; (iv) antagonistas de DP; (v) lubricantes o emolientes tales como vaselina y lanolina, agentes queratolíticos, derivados de

vitamina D3 (p. ej., calcipotrieno y calcipotriol (*Dovonex®*)), PUVA, antralina (*Drithrocreme®*), etretinato (*Tegison®*) e isotretinoína; (vi) terapias para el glaucoma tales como agonistas colinérgicos (p. ej., pilocarpina y carbachol), inhibidores de colinesterasa (p. ej., fisostigmina, neostigmina, demacario, yoduro de ecotiofato e isofluorofato), inhibidores de la carbónico anhidrasa (p. ej., acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, etoxzolamida y dorzolamida), agonistas adrenérgicos no selectivos (p. ej., epinefrina y dipivefrina), agonistas adrenérgicos selectivos de α_2 (p. ej., apraclonidina y brimonidina), bloqueadores β (p. ej., timolol, betazolol, levobunolol, carteolol y metipranolol), análogos de prostaglandina (p. ej., latanoprost) y diuréticos osmóticos (p. ej., glicerina, manitol y isosorbida); corticosteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, dexametasona, fluticasona e hidrocortisona, y análogos de corticosteroides tales como budesonida; (vii) inmunosupresores tales como ciclosporina (ciclosporina A, *Sandimmune®*, *Neoral®*), tacrolimus (FK-506, *Prograf®*), rapamicina (sirolimus, *Rapamune®*) y otros inmunosupresores de tipo FK-506, y micofenolato, p. ej., micofenolato de mofetilo (*CellCept®*); (viii) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (p. ej., alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, quetoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (p. ej., indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclóxico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacina y zomepirac), derivados del ácido fenámico (p. ej., ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (p. ej., diflunisal y flufenisal), oxicams (p. ej., isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxican), salicilatos (p. ej., ácido acetilsalicílico y sulfasalazina) y las pirazonas (p. ej., apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (ix) inhibidores de la ciclooxigenasa- 2 (COX-2) tales como celecoxib (*Celebrex®*) y rofecoxib (*Vioxx®*); (xi) inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV);

(xii) analgésicos opiáceos tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina y pentazocina; (xiii) un agente hepatoprotector; y (xiv) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos de los mismos.

La relación en peso del compuesto de la invención al segundo principio activo se puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio activo. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando se combina un derivado de benzamida con un AINE, la relación en peso del compuesto de la invención al AINE estará en general en el intervalo de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, tal como de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un derivado de benzamida y otro principio activo en general también estarán dentro del intervalo mencionado, pero en cada caso debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

Kits

Se describen kits que pueden simplificar la administración de los derivados de benzamida o composiciones de la invención a un paciente.

Un kit típico comprende una dosificación unitaria de un derivado de benzamida. En una realización, la forma de dosificación unitaria está en un envase, que puede estar esterilizado, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la forma de dosificación unitaria está en un envase que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida como un liofilizado o sal farmacéuticamente aceptable. En este caso, el kit puede contener además otro envase que contiene una disolución útil para la reconstitución del liofilizado o la disolución de la sal. El kit también puede comprender una etiqueta o instrucciones impresas para el uso de los derivados de benzamida.

En otra realización, el kit comprende una forma de dosificación unitaria de una composición de la invención.

Los kits pueden comprender además uno o más dispositivos que son

útiles para administrar las formas de dosificación unitaria de los derivados de benzamida o una composición de la invención. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero sin limitar, una jeringuilla, una bolsa de goteo, un parche o un enema, que opcionalmente contienen las formas de dosificación unitaria.

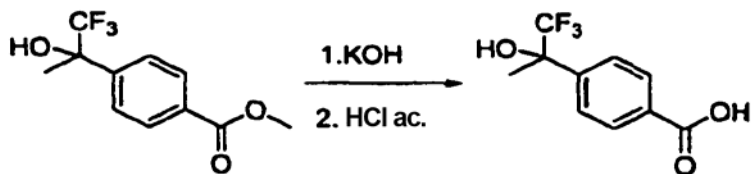
Los ejemplos son ilustraciones de algunas realizaciones de la invención. Debe indicarse que en las estructuras dibujadas pueden haberse omitido uno o más átomos de hidrógeno o grupos metilo de acuerdo con la notación abreviada aceptada de dichos compuestos orgánicos, y que los expertos en química orgánica apreciarán fácilmente su presencia.

EJEMPLOS

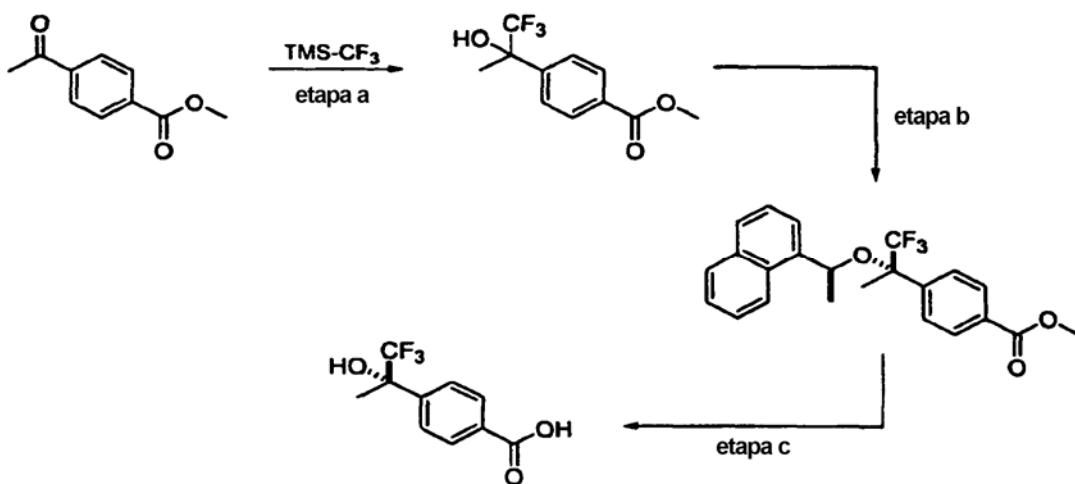
Los derivados de benzamida representados por las fórmulas de la presente invención y los procedimientos para hacerlos se explican con detalle en los siguientes ejemplos.



A una mezcla de 4-acetilbenzoato de metilo (5,0 g, 28,1 mmol) y CF_3SiMe_3 (12,5 ml, 84,2 mmol) en THF (150 ml), se añadió gota a gota TBAF (1,0 M, 78,6 ml, 78,6 mmol) a 0 °C. Después la mezcla se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente y se diluyó con Et_2O (100 ml). La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo usando EtOAc-hexano 2:8, dio el 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzoato de metilo: RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), δ 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,70 (ancho, 1H), 1,80 (s, 3H); EM 249,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Una mezcla de 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzoato de metilo (6,0 g, 24,2 mmol) y KOH (2,72 g, 48,4 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y H₂O (50 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente 1,4-dioxano a vacío. El residuo acuoso se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos se lavaron con salmuera y se secaron. La cromatografía ultrarrápida del residuo usando EtOAc-hexano 3:7, dio el ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzoico: RMN ¹H (CDCl₃) δ 11,0 (ancho, 1H), 7,95 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 6,73 (s, 1H), 1,71 (s, 3H); EM 235,0 (M+H⁺).



Síntesis del ácido carboxílico ópticamente activo: a). 4-(1,1,1-Trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzoato de metilo: Un matraz de 3 litros que contenía 4-acetilbenzoato de metilo (60 g, 0,34 mol, 1,0 equiv.) en 1,0 litro de THF se cargó con 96,6 g de TMS-CF₃ (0,68 mol, 2,0 equiv.) a 0 °C. La disolución se dejó agitar durante 30 min. Se añadieron gota a gota con un embudo de adición 680 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 0,68 mol, 2,0 equiv) a lo largo de un periodo de 3 h. Después de la adición, la disolución se dejó agitar

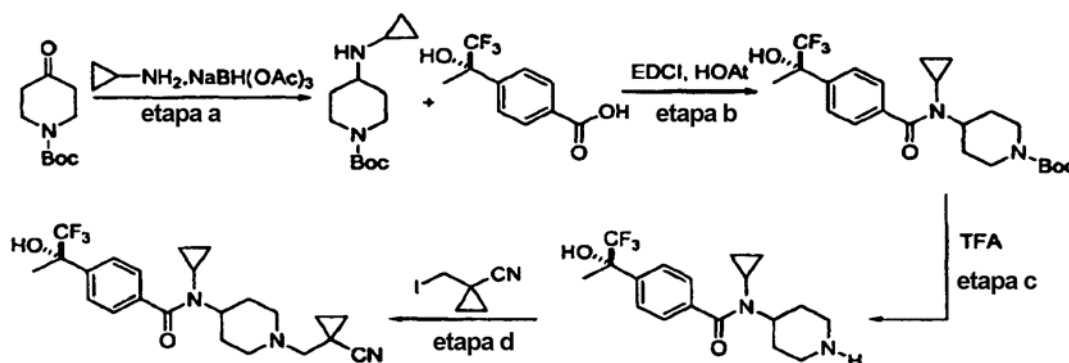
durante 30 min adicionales y calentar a temperatura ambiente. La disolución se concentró a presión reducida. Después la mezcla se diluyó con disolución saturada de NaHCO_3 , se extrajo (4 x $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 10%). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , $\text{EtOAc}/\text{Hexanos}$ al 15%) dio el producto en forma de un aceite naranja.

b). 4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-(((S)-1-(naftalen-1-il)etil)carbamoiloxi)-propan-2-il)benzoato de metilo: Un matraz de 500 ml que contenía una parte del producto obtenido antes (25 g, 0,1 mol, 1,0 equiv.) en 150 ml de CH_2Cl_2 se cargó con 19,7 g de DMAP (0,16 mol, 1,6 equiv.) a 0 °C. Se añadieron en porciones 28,5 g de cloroformato de 4-nitrofenilo (0,14 mol, 1,4 equiv.). La mezcla resultante se dejó agitar durante 15 min a 0 °C y 3,0 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron en porciones 34,2 g de (S)-1-(1-naftalenil)etanamina (0,2 mol, 2,0 equiv.). Después de la adición, la disolución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc , se lavó con 6 x NaOH 1 M, HCl 1 N y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron a presión reducida. Los dos diastereoisómeros se purificaron y se separaron por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , éter de t-butilo y metilo/ Hexanos al 15%). Se recogió la primera porción de las dos manchas cercanas y se concentró a presión reducida para dar el diastereoisómero puro en forma de un aceite incoloro.

c). Ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzoico: Un matraz de 250 ml que contenía el producto obtenido antes (13,5 g, 30 mmol, 1,0 equiv.) se cargó con 70 ml de THF, 30 ml de H_2O , 30 ml de MeOH y 0,73 g de LiOH (0,3 mol, 10,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 45°C durante una noche. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Después la capa acuosa se acidificó con HCl 2 N a pH ~ 4 y se extrajo (5 x $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 10%). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 1

Preparación de (S)-N-{1-[(1-cianociclopropil)metil]piperidin-4-il}-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



5 a). Una disolución de 1-Boc-4-piperidona (3,00 g, 15,1 mmol, 1,0 equiv.), ciclopropilamina (1,25 ml, 18,1 mmol, 1,2 equiv.) y AcOH (1,03 ml, 18,1 mmol, 1,2 equiv.) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se trató a 0°C con NaBH(OAc)₃ (4,77 g, 22,5 mmol, 1,5 equiv.). Después de agitar durante 16 h a 25 °C, la reacción se diluyó (EtOAc) y se lavó (1 x NaOH acuoso 1 N y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un líquido rosa pálido.

10 b). Una disolución de 4-(ciclopropilamino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo preparado antes en la etapa a (1,50 g, 6,24 mmol, 1,1 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (1,33 g, 5,67 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (28 ml) se trató a 0°C con EDCI (1,30 g, 6,80 mmol, 1,2 equiv.), HOAt (927 mg, 6,80 mmol, 1,2 equiv.) y NaHCO₃ (952 mg, 11,3 mmol, 2,0 equiv.) sucesivamente. Después de agitar a 25°C durante 12 h, la reacción se diluyó (EtOAc) y se lavó (1 x ácido cítrico acuoso al 10%, 1 x disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución con gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-5%) dio el producto en forma de un sólido blanco.

20 c). El (S)-4-[N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo preparado antes en la etapa b (2,33 g, 5,10 mmol, 1,0 equiv.) se trató con ácido trifluoroacético (19 ml, 260 mmol, 50 equiv.) a 0 °C. Después de agitar a 25°C durante 1 h, la reacción se

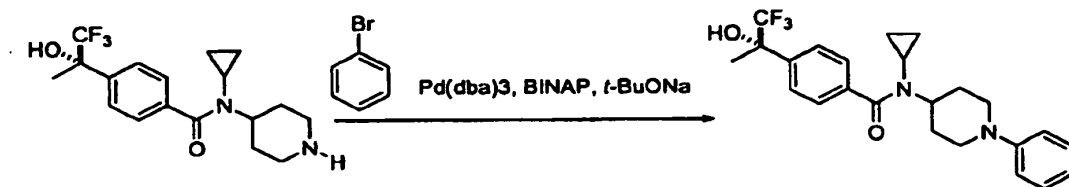
concentró a presión reducida, se hizo básica (NaOH acuoso 1 N enfriado con hielo) y se extrajo (5 x MeOH/CH₂Cl₂ al 10%). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido amarillo pálido.

- 5 d). (S)-N-{1-[(1-Cianociclopropil)metil]piperidin-4-il}-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida. Una disolución de (S)-N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida preparada antes en la etapa c (200 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.) y 1-(yodometil)ciclopropanocarbonitrilo (140 mg, 0,68 mmol, 1,2 equiv.) en CH₃CN
- 10 (2,8 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (118 µl, 0,68 mmol, 1,2 equiv.). Después de agitar durante 17 h a 80 °C, la reacción se diluyó (EtOAc) y se lavó (1 x disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución con gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al
- 15 0-5%) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,58 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,45 (s, 2H), 2,18-2,04 (m, 4H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,31-1,25 (m, 2H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,62-0,57 (m, 2H), 0,49-0,45 (m, 2H); EM (ESI) 436 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 2

Preparación de (S)-N-ciclopropil-N-(1-fenilpiperidin-4-il)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

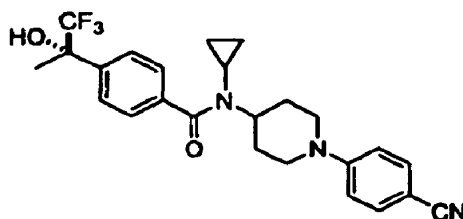


- 25 Una disolución de (S)-N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida preparada antes en la etapa c en el ejemplo 1 (43 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv.), bromobenceno (15 µl, 0,14 mmol, 1,2 equiv.), (±)-BINAP (6,7 mg, 0,011 mmol, 0,09 equiv.) y t-BuONa (28 mg, 0,29 mmol, 2,4

equiv.) en tolueno (150 μ l, desgasificado con argón durante 10 min) se trató con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,3 mg, 0,0036 mmol, 0,03 equiv.) en atmósfera de argón. Después de agitar durante 17 h a 80°C en atmósfera de argón, la reacción se diluyó (EtOAc) y se lavó (salmuera). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , elución con gradiente de EtOAc/Hexanos al 20-50%) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 6,98-6,96 (m, 2H), 6,88-6,85 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,28-2,21 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 0,60-0,57 (m, 2H), 0,49-0,45 (m, 2H); EM (ESI) 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3

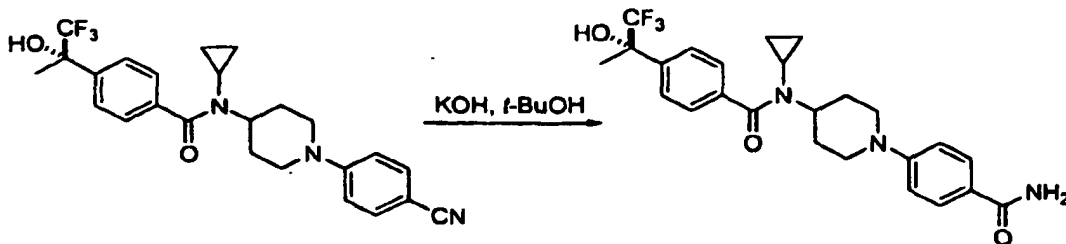
Preparación de (S)-N-[1-(4-cianofenil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida



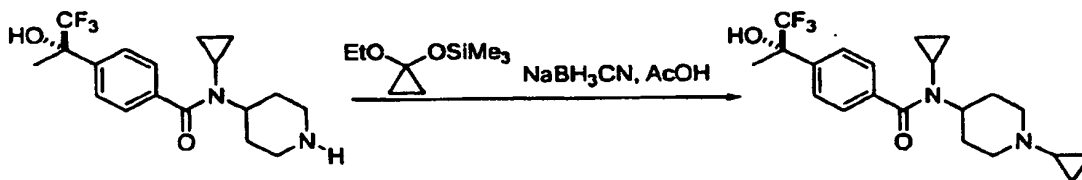
Usando los procedimientos descritos antes en el ejemplo 2, pero sustituyendo el bromobenceno por 4-bromobenzonitrilo, se preparó el compuesto del título: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,42-4,35 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 0,59-0,54 (m, 2H), 0,45-0,40 (m, 2H); EM (ESI) 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4

Preparación de (S)-N-[1-(4-carbamoilfenil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-4-

(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida

Una disolución de (S)-N-[1-(4-cianofenil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il) benzamida preparada antes en el ejemplo 3
 5 (29 mg, 0,063 mmol, 1,0 equiv.) en *t*-BuOH (2,0 ml) se trató con KOH (18 mg, 0,32 mmol, 5,0 equiv.) y se agitó durante 17 h a 85°C. La reacción se concentró a presión reducida y la purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución con gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-10%) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,44-4,35 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 0,59-0,54 (m, 2H), 0,47-0,42 (m, 2H); EM (ESI) 476 [M+H]⁺.

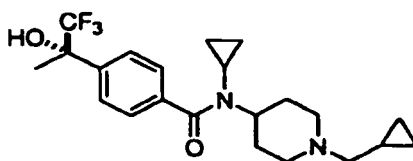
Ejemplo 5**Preparación de (S)-N-ciclopropil-N-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida**

Una disolución de (S)-N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida preparada antes en la etapa c en el ejemplo 1
 20 (120 mg, 0,337 mmol, 1,0 equiv.), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (404 µl, 2,02 mmol, 6,0 equiv.) y AcOH (193 µl, 3,37 mmol, 10 equiv.) en MeOH (2,0 ml) se trató con NaBH₃CN (95 mg, 1,52 mmol, 4,5 equiv.). Después de agitar durante 48 h a 25 °C y calentar a reflujo durante 24 h adicionales, la reacción

se diluyó (EtOAc) y se lavó (1 x NaOH acuoso 1 N y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución con gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-7%) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,55 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,12 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,96 (s, ancho, 1H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,39-2,22 (m, 2H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,61-1,57 (m, 1H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,55-0,41 (m, 6H); EM (ESI) 398 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

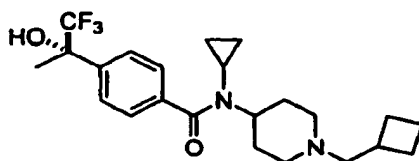
Preparación de (S)-N-ciclopropil-N-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



Usando los procedimientos descritos en la etapa d en el ejemplo 1, pero sustituyendo el 1-(yodometil)ciclopropanocarbonitrilo por (bromometil)-ciclopropano, se preparó el compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,80 (s, ancho, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 4H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 0,94-0,87 (m, 1H), 0,59-0,51 (m, 4H), 0,47-0,42 (m, 2H), 0,14-0,10 (m, 2H); EM (ESI) 411 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

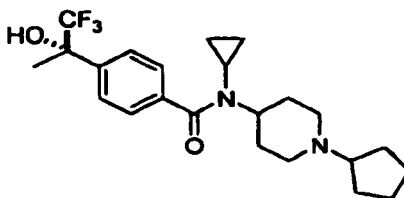
Preparación de (S)-N-[1-(ciclobutilmetil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



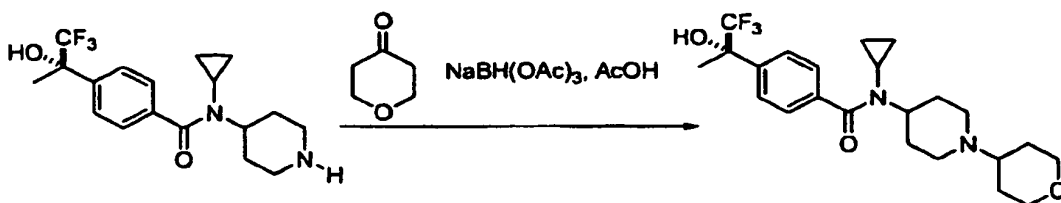
Usando los procedimientos descritos en la etapa d en el ejemplo 1, pero sustituyendo el 1-(yodometil)ciclopropanocarbonitrilo por (bromometil)ciclobutano, se preparó el compuesto del título: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,97 (s, ancho, 1H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,17-2,04 (m, 6H), 1,92-1,40 (m, 6H), 1,71 (s, 3H), 0,58-0,53 (m, 2H), 0,47-0,42 (m, 2H); EM (ESI) 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 8

Preparación de (S)-N-[1-(ciclopentil)piperddin-4-il]-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida



Usando los procedimientos descritos en la etapa d en el ejemplo 1, pero sustituyendo el 1-(yodometil)ciclopropanocarbonitrilo por bromociclopentano, se preparó el compuesto del título: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,33-4,23 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 2H), 2,84 (s, ancho, 1H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 4H), 1,92-1,86 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,70-1,40 (m, 6H), 0,58-0,53 (m, 2H), 0,47-0,42 (m, 2H); EM (ESI) 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9**Preparación de (S)-N-ciclopropil-N-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida**

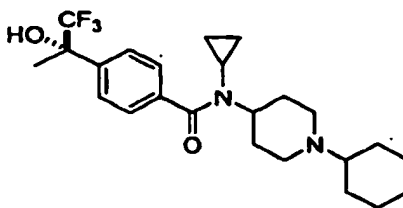
5 Una disolución de (S)-N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida preparada antes en la etapa c en el ejemplo 1 (73 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.), tetrahydro-4H-piran-4-ona (65 μ l, 7,0 mmol, 3,5 equiv.) y AcOH (23 μ l, 0,40 mmol, 2 equiv.) en 1,2-dicloroetano/THF (2/1, 1,5 ml) se trató con NaBH(OAc)₃ (210 mg, 1,00 mmol, 5,0 equiv.). Después de

10 agitar durante 48 h a 75°C, la reacción se diluyó (EtOAc) y se lavó (1 x NaOH acuoso 1 N y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución con gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-10%) dio el compuesto del

título en forma de un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,58 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,48 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 4,26-4,20 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,48 (s, ancho, 1H), 2,39-2,35 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 2H), 0,58-0,53 (m, 2H), 0,47-0,42 (m, 2H); EM (ESI) 441 [M+H]⁺.

20

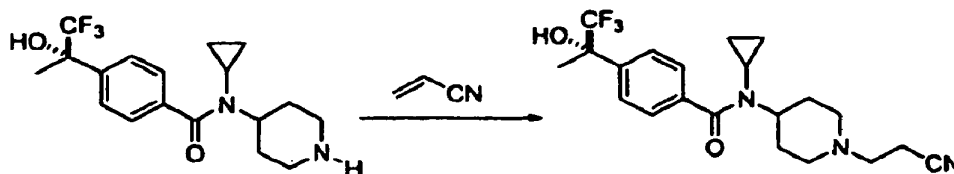
Ejemplo 10**Preparación de (S)-N-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida**



Usando los procedimientos descritos en el ejemplo 9, pero sustituyendo la tetrahidro-4H-piran-4-ona por ciclohexanona, se preparó el compuesto del título: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,30-4,18 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,48-2,32 (m, 2H), 2,18-2,05 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 3H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,27-1,12 (m, 6H), 0,58-0,53 (m, 2H), 0,47-0,42 (m, 2H); EM (ESI) 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 11

Preparación de (S)-N-[1-(2-cianoetil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida

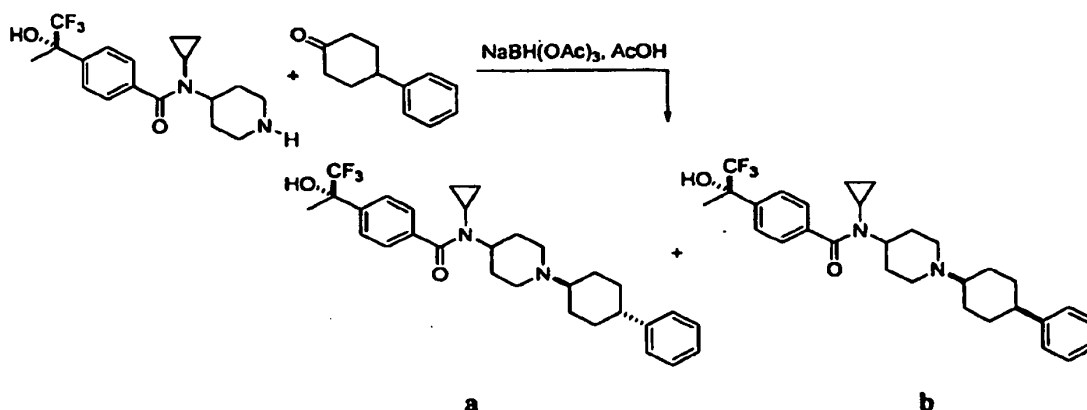


Una disolución de (S)-N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida preparada antes en la etapa c en el ejemplo 1 (73 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.) en THF (0,70 ml) se trató con acrilonitrilo (55 μl , 0,84 mmol, 4,2 equiv.). Después de agitar durante 24 h a 50 $^{\circ}\text{C}$, la reacción se diluyó (EtOAc) y se lavó (1 x NaOH acuoso 1 N y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , elución con gradiente de MeOH/ CH_2Cl_2 al 0-10%) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro: RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,02-2,98 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 3H), 2,57-2,54 (m,

3H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 0,58-0,53 (m, 2H), 0,46-0,42 (m, 2H); EM (ESI) 410 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

- 5 **Preparación de *N*-ciclopropil-*N*-{1-[(1*r*,4*r*)-4-fenilciclohexil]piperidin-4-il}-4-[(*S*)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida y *N*-ciclopropil-*N*-{1-[(1*s*,4*s*)-4-fenilciclohexil]piperidin-4-il}-4-[(*S*)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida**



- 10 Una disolución de (*S*)-*N*-ciclopropil-*N*-(piperidin-4-il)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida preparada antes en la etapa (c) en el ejemplo 1 (73 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.), 4-fenilciclohexanona (156 mg, 7,00 mmol, 4,5 equiv.) y AcOH (23 μ l, 0,40 mmol, 2 equiv.) en 1,2-dicloroetano/THF (2/1, 3,0 ml) se trató con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (211 mg, 1,00 mmol, 5,0 equiv.). Después de
- 15 agitar durante 72 h a 75°C, la reacción se diluyó (EtOAc) y se lavó (1 x NaOH acuoso 1 N y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , EtOAc/Hexanos que contenía trietilamina al 2,5%, al 60%) dio el producto **a** en forma de un sólido blanco y el producto **b** en forma de un sólido
- 20 blanco.

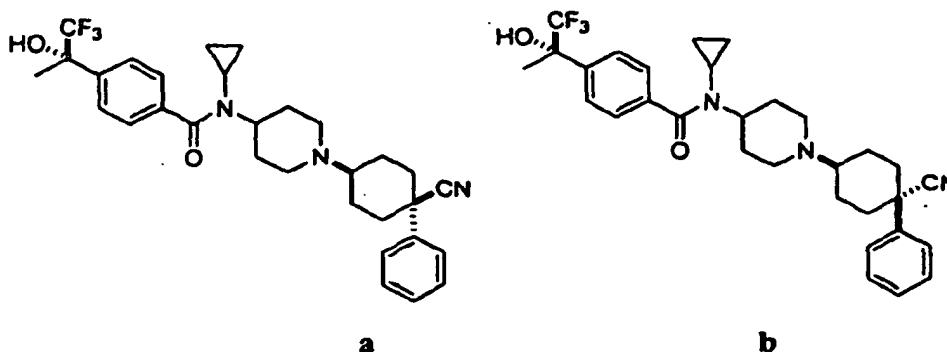
a: R_f = 0,40 (EtOAc/Hexanos que contenía trietilamina al 2,5%, al 60%); RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,33-7,27 (m, 4H), 7,19-7,13 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,17-2,00 (m, 7H),

1,89-1,82 (m, 4H), 1,77 (s, 3H), 1,68-1,55 (m, 4H), 0,60-0,56 (m, 2H), 0,49-0,43 (m, 2H); EM (ESI) 515 $[M+H]^+$.

b: $R_f = 0,25$ (EtOAc/Hexanos que contenía trietilamina al 2,5%, al 60%);
 RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,59 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H),
 5 7,29-7,26 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 3H), 4,26-4,19 (m, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,60-2,36 (m, 6H), 2,06-1,83 (m, 7H), 1,80 (s, 3H), 1,65-1,55 (m, 4H), 0,62-0,58 (m, 2H), 0,49-0,44 (m, 2H); EM (ESI) 515 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

10 **Preparación de *N*-{1-[(1*s*,4*s*)-ciano-4-fenilciclohexil]piperidin-4-il}-*N*-ciclopropil-4-[(*S*)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il]benzamida y *N*-{1-[(1*r*,4*r*)-4-ciano-4-fenilciclohexil]piperidin-4-il}-*N*-ciclopropil-4-[(*S*)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il]benzamida**



15 Usando los procedimientos descritos en el ejemplo 13, pero sustituyendo la 4-fenilciclohexanona por 4-ciano-4-fenilciclohexanone, se prepararon los compuestos del título.

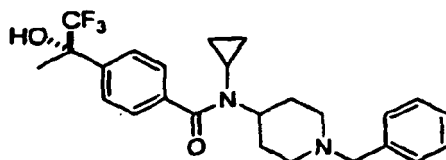
a: RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H),
 20 2,43-2,33 (m, 3H), 2,10-1,83 (m, 11H), 1,78 (s, 3H), 0,60-0,56 (m, 2H), 0,49-0,43 (m, 2H); EM (ESI) 540 $[M+H]^+$.

b: RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,63 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,70-2,40 (m, 5H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,13-1,83 (m,
 25

10H), 1,76 (s, 3H), 0,61-0,58 (m, 2H), 0,49-0,45 (m, 2H); EM (ESI) 540 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

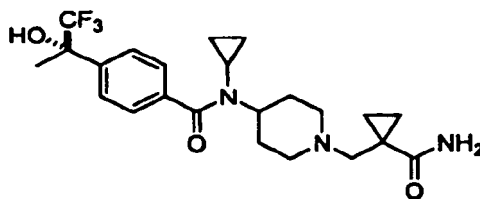
Preparación de (S)-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



Usando los procedimientos descritos en la etapa (d) en el ejemplo 1, pero sustituyendo el 1-(yodometil)ciclopropanocarbonitrilo por bromuro de bencilo, se preparó el compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,58 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,47 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,35-7,27 (m, 5H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,00-2,96 (m, 2H), 2,56-2,48 (m, 2H), 2,20-2,08 (m, 4H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 0,59-0,56 (m, 2H), 0,48-0,42 (m, 2H); EM (ESI) 447 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 15

Preparación de (S)-N-{1-[(1-carbamoilciclopropil)metil]piperidin-4-il}-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

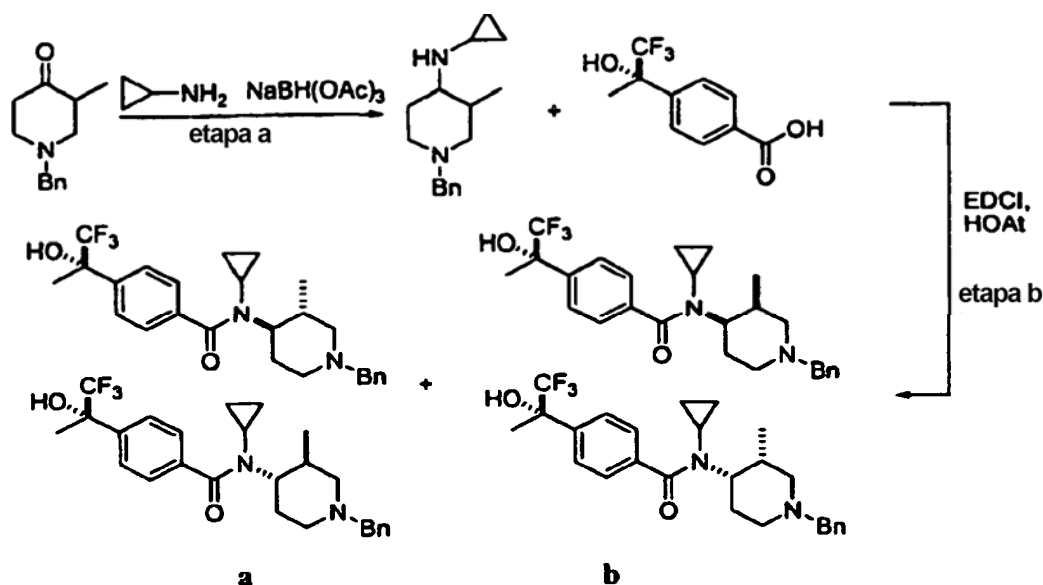


Usando los procedimientos descritos en el ejemplo 4, pero sustituyendo la (S)-N-[1-(4-cianofenil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida por (S)-N-{1-[(1-cianociclopropil)metil]piperidin-4-il}-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida, se preparó el compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,15 (s, 1H), 7,59 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 5,38 (s, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,24-3,19 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,48 (s, 2H), 2,18-2,04 (m, 4H), 1,94-1,89

(m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,32-1,27 (m, 2H), 0,62-0,49 (m, 4H), 0,45-0,42 (m, 2H);
EM (ESI) 454 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

- 5 Preparación de una mezcla de *N*-[(3*R*,4*R*)-1-bencil-3-metilpiperidin-4-il]-*N*-ciclopropil-4-[(*S*)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida y *N*-[(3*S*,4*S*)-1-bencil-3-metilpiperidin-4-il]-*N*-ciclopropil-4-[(*S*)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida y una mezcla de *N*-[(3*S*,4*R*)-1-bencil-3-metilpiperidin-4-il]-*N*-ciclopropil-4-[(*S*)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida y *N*-[(3*R*,4*S*)-1-bencil-3-metilpiperidin-4-il]-*N*-ciclopropil-4-[(*S*)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida



- a). Una disolución de 1-bencil-3-metil-4-piperidona (1,01 g, 4,92 mmol, 1,0 equiv.), ciclopropilamina (1,02 ml, 14,8 mmol, 3,0 equiv.) y AcOH (0,84 ml, 14,8 mmol, 3,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (24 ml) se trató a 0°C con NaBH(OAc)₃ (3,13 g, 14,8 mmol, 3,0 equiv.). Después de agitar durante 16 h a 25°C, la reacción después se diluyó (EtOAc) y se lavó (1 x NaOH acuoso 1 N y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un líquido amarillo.
- 20 b). Una disolución de 1-bencil-*N*-ciclopropil-3-metilpiperidin-4-amina preparada antes en la etapa a (312 mg, 1,28 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (*S*)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (300 mg, 1,28 mmol, 1,0 equiv.) en

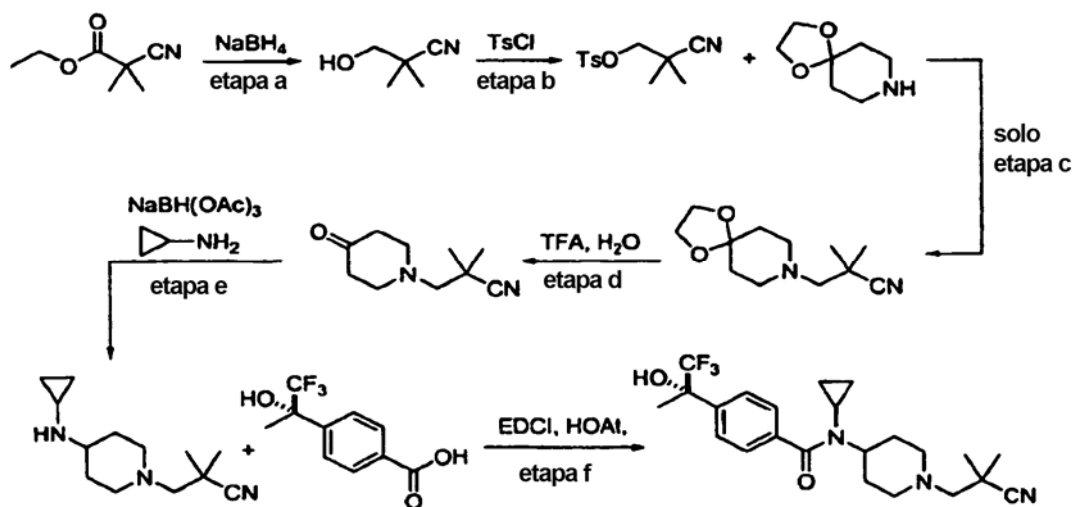
DMF (3,0 ml) se trató a 0°C con EDCI (320 mg, 1,66 mmol, 1,3 equiv.), HOAt (226 mg, 1,66 mmol, 1,3 equiv.) y NaHCO₃ (215 mg, 2,56 mmol, 2,0 equiv.) sucesivamente. Después de agitar a 25°C durante 3 días, se añadió 3-dimetilamino-1-propilamina (322 µl, 2,56 mmol, 2,0 equiv.) y la reacción se agitó a 25°C durante 10 min adicionales. Después la reacción se diluyó (EtOAc) y se lavó (1 x ácido cítrico acuoso al 10%, 1 x disolución saturada de NaHCO₃, y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución con gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-5%) dio el producto **a** en forma de un sólido blanco y el producto **b** en forma de un sólido blanco.

a: R_f = 0,30 (MeOH/CH₂Cl₂ al 10%); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,33-7,28 (m, 5H), 4,41-4,34 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 2H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,70-0,66 (m, 1H), 0,52-0,46 (m, 2H), 0,35-0,29 (m, 1H); EM (ESI) 461 [M+H]⁺.

b: R_f = 0,25 (MeOH/CH₂Cl₂ al 10%); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), δ 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,36-7,28 (m, 5H), 4,05-3,70 (s, br, 1H), 3,54-3,47 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,70-2,05 (m, 5H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,58-0,38 (m, 4H); EM (ESI) 461 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

Preparación de (S)-N-[1-(2-ciano-2-metilpropil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



a). A una disolución del éster de etilo del ácido ciano-dimetil-acético (7,00 g, 49,6 mmol, 1,0 equiv.) que se preparó como se describe en la bibliografía (P.M. O'Brien y col., *J. Med. Chem.* 1996, 39, 2354-2366) en 1,2-dimetoxietano/MeOH (10/1, 100 ml) se añadió lentamente NaBH₄ (3,77 g, 99,2 mmol, 2,0 equiv.) a 0°C. Después de agitar durante 16 h a 25°C, la reacción se inactivó (disolución acuosa saturada de NH₄Cl) con cuidado y la disolución resultante se agitó a 25°C durante 1 h adicional. Después, la mezcla de reacción se diluyó (EtOAc) y se lavó (1 x H₂O y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un líquido incoloro.

b). Una disolución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo preparado antes en la etapa a (300 mg, 3,02 mmol, 1,1 equiv.) en piridina (6,0 ml) se trató a 0°C con TsCl (576 mg, 3,02 mmol, 1,0 equiv.). Después de agitar a 25°C durante 12 h, la reacción se diluyó (EtOAc) y se lavó (3 x HCl acuoso 1 N enfriado con hielo, 1 x disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución con gradiente de EtOAc/hexanos al 10-20%) dio el producto en forma de un sólido blanco.

c). Una mezcla del éster de 2-ciano-2,2-dimetil-etilo del ácido tolueno-4-sulfónico preparada antes en la etapa b (200 mg, 0,79 mmol, 1,0 equiv.) y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (237 mg, 1,66 mmol, 2,1 equiv.) se puso en un tubo cerrado. Después de agitar a 125°C durante 12 h, la reacción se diluyó

(EtOAc) y se lavó (1 x NaOH acuoso 1 N y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , elución con gradiente de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 0-5%) dio el producto en forma de una película amarilla.

5 d). El 3-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-2,2-dimetil-propionitrilo preparado antes en la etapa c (350 mg, 1,56 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en ácido trifluoroacético (6,0 ml, 78 mmol, 50 equiv.) a 0°C y la reacción resultante se trató con H_2O (280 μl , 15,6 mmol, 10 equiv.). Después de agitar a 25°C
10 de reacción se hizo básica (NaOH acuoso 1 N enfriado con hielo) y se extrajo (5 x $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 10%). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un líquido amarillo.

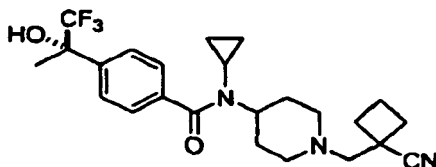
 e). Una disolución de 2,2-dimetil-3-(4-oxo-piperidin-1-il)-propanonitrilo
15 preparada antes en la etapa d (126 mg, 0,70 mmol, 1,0 equiv.), ciclopropilamina (97 μl , 1,40 mmol, 2,0 equiv.) y AcOH (80 μl , 1,40 mmol, 2,0 equiv.) en 1,2- dicloroetano (3,6 ml) se trató a 0°C con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (296 mg, 1,40 mmol, 2,0 equiv.). Después de agitar durante 16 h a 25°C, la reacción se diluyó (CH_2Cl_2), se hizo básica (NaOH acuoso 1 N y 1 x salmuera) y se extrajo
20 (5 x $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 10%). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un líquido amarillo.

 f). (S)-N-[1-(2-ciano-2-metilpropil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida. Una disolución de 3-(4-
25 (ciclopropilamino)piperidin-1-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo preparado antes en la etapa e (152 mg, 0,69 mmol, 1,1 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (146 mg, 0,63 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (1,3 ml) se trató a 0°C con EDCI (240 mg, 1,25 mmol, 2,0 equiv.), HOAt (170 mg, 1,25 mmol, 2,0 equiv.) y NaHCO_3 (105 mg, 1,25 mmol, 2,0 equiv.) sucesivamente.
30 Después de agitar a 25°C durante 12 h, la reacción se diluyó (EtOAc) y se lavó (1 x disolución saturada de NaHCO_3 y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por

cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución con gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-5%) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,58 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,48 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 6H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 0,62-0,57 (m, 2H), 0,49-0,45 (m, 2H); EM (ESI) 438 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

Preparación de (S)-N-{1-[(1-cianociclobutil)metil]piperidin-4-il}-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

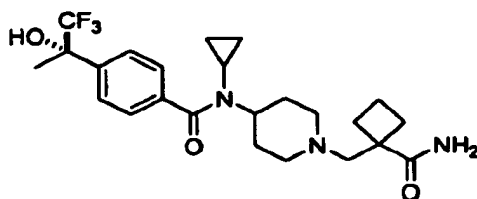


Usando las etapas a-f descritas antes en el ejemplo 17, pero sustituyendo el éster de etilo del ácido ciano-dimetil-acético por el éster de etilo del ácido 1-ciano-ciclobutano-carboxílico en la etapa (a), se preparó el compuesto del título: RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δ 7,61 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 2,98-2,96 (m, 2H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,38-2,35 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 4H), 2,14-2,00 (m, 4H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 0,51-0,49 (m, 2H), 0,37-0,33 (m, 2H); EM (ESI) 450 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 19

Preparación de (S)-N-{1-[(1-carbamoilciclobutil)metil]piperidin-4-il}-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

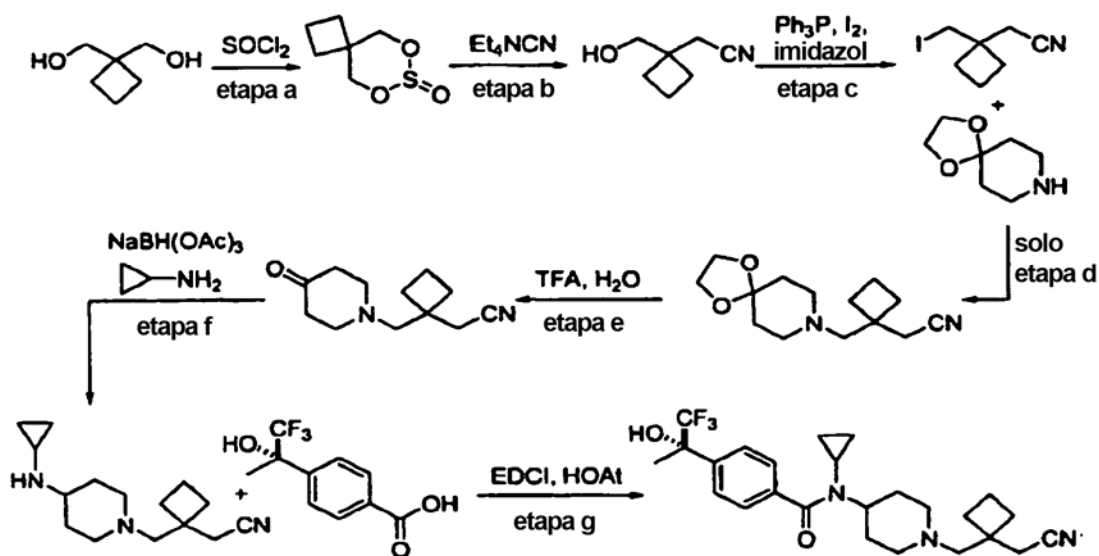


Usando los procedimientos descritos en el ejemplo 4, pero sustituyendo la (S)-N-[1-(4-cianofenil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida por (S)-N-{1-[(1-cianociclobutil)metil]piperidin-4-il}-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida, se preparó el compuesto del título: RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (ancho, s, 1H), 6,84 (ancho, s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,70 (s, 2H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 4H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 4H), 1,77 (m, 3H), 0,55-0,54 (m, 2H), 0,41-0,37 (m, 2H); EM (ESI) 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo 20

Preparación de (S)-N-(1-[[1-(cianometil)ciclobutil]etil]piperidin-4-il)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



15 a). A una disolución de [1-(hidroximetil)-ciclobutil]metanol (2,50 g, 21,5 mmol, 1,0 equiv.) que se preparó como se describe en la bibliografía (F. X. Tavares y col., *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5057-5068) en CH_2Cl_2 (43 ml) se añadió lentamente SOCl_2 (2,35 ml, 32,3 mmol, 1,5 equiv.) a 0°C . Después de agitar durante 2 h a 25°C , la reacción se diluyó (MeOH/ CH_2Cl_2 al 10%) y se lavó (1 x H_2O y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un

20

líquido incoloro.

b). Una disolución de 6,8-dioxa-7-tia-espiro[3,5]nonano-7-óxido preparado antes en la etapa (a) (1,28 g, 7,89 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (8,0 ml) se trató con Et₄NCN (2,47 g, 15,8 mmol, 2,0 equiv.). Después de agitar a 70°C
5 durante 12 h, la reacción se concentró a presión reducida. Después la mezcla de reacción se diluyó (MeOH/CH₂Cl₂ al 10%) y se lavó (1 x H₂O y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un líquido rojo pálido.

c). Una disolución de 2-[1-(hidroximetil)ciclobutil]acetonitrilo preparado
10 antes en la etapa (b) (463 mg, 3,70 mmol, 1,0 equiv.), Ph₃P (1,36 g, 5,18 mmol, 1,4 equiv.) e imidazol (352 mg, 5,18 mmol, 1,4 equiv.) en CH₃CN/Et₂O (2/1, 18 ml) se trató a 0°C con I₂ (2,63 g, 10,4 mmol, 2,8 equiv.). Después de agitar a 25°C durante 40 min, la reacción se diluyó (EtOAc) y se lavó (1 x disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 1 M y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y
15 se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución con gradiente de EtOAc/hexanos al 5-10%) dio el producto en forma de una película amarilla.

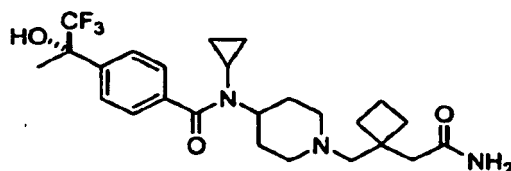
d). Una mezcla de 2-[1-(yodometil)ciclobutil]acetonitrilo preparado antes en la etapa (c) (342 mg, 1,45 mmol, 1,0 equiv.) y 1,4-dioxa-8-
20 azaespiro[4,5]decano (519 mg, 3,63 mmol, 2,5 equiv.) se puso en un tubo cerrado. Después de agitar a 80°C durante 12 h, la reacción se diluyó (EtOAc) y se lavó (1 x NaOH acuoso 1 N y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, elución con gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-
25 5%) dio el producto en forma de un líquido incoloro.

e). El [1-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-ilmetil)-ciclobutil]-acetonitrilo preparado antes en la etapa (d) (265 mg, 1,06 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en ácido trifluoroacético (8,2 ml, 110 mmol, 100 equiv.) a 0°C y la reacción resultante se trató con H₂O (380 µl, 21,2 mmol, 20 equiv.). Después de agitar a
30 25°C durante 5 días, la reacción se concentró a presión reducida. Después la mezcla de reacción se hizo básica (NaOH acuoso 1 N enfriado con hielo) y se extrajo (5 x MeOH/CH₂Cl₂ al 10%). Las capas orgánicas combinadas se

secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un líquido amarillo.

f). Una disolución de 2-{1-[(4-oxopiperidin-1-il)metil]ciclobutil}acetonitrilo preparado antes en la etapa (f) (200 mg, 0,97 mmol, 1,0 equiv.),
 5 ciclopropilamina (134 μl , 1,94 mmol, 2,0 equiv.) y AcOH (111 μl , 1,94 mmol, 2,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (5,0 ml) se trató a 0°C con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (411 mg, 1,94 mmol, 2,0 equiv.). Después de agitar durante 16 h a 25°C, la reacción se diluyó (CH_2Cl_2), se hizo básica (NaOH acuoso 1 N y 1 x salmuera) y se extrajo (5 x MeOH/ CH_2Cl_2 al 10%). Las capas orgánicas combinadas se secaron
 10 (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un líquido amarillo.

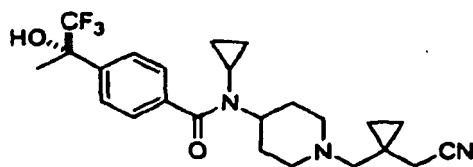
g). (S)-N-(1-{[1-(cianometil)ciclobutil]metil}piperidin-4-il)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida. Una disolución de 2-(1-{[4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il]metil}ciclobutil)acetonitrilo preparada antes en la
 15 etapa (f) (247 mg, 0,97 mmol, 1,1 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (206 mg, 0,88 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (1,3 ml) se trató a 0°C con EDCI (338 mg, 1,76 mmol, 2,0 equiv.), HOAt (240 mg, 1,76 mmol, 2,0 equiv.) y NaHCO_3 (148 mg, 1,76 mmol, 2,0 equiv.) sucesivamente. Después de agitar a 25°C durante 12 h, la reacción se diluyó (EtOAc) y se lavó
 20 (1 x disolución saturada de NaHCO_3 , y 1 x salmuera). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , elución con gradiente de MeOH/ CH_2Cl_2 al 0-5%) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,60 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 4,86-4,84 (m, 1H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,70-2,67 (m, 3H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,48 (s, 2H),
 25 2,24-2,19 (m, 2H), 2,14-1,89 (m, 8H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 0,62-0,57 (m, 2H), 0,49-0,45 (m, 2H); EM (ESI) 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 21**Preparación de (S)-N-(1-{[1-(2-amino-2-oxoetil)ciclobutil]metil}piperidin-4-il)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida**

- 5 Usando los procedimientos descritos en el ejemplo 4, pero sustituyendo la (S)-N-[1-(4-cianofenil)piperidin-4-il]-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida por la (S')-N-(1-{[1-(cianometil)ciclobutil]metil}piperidin-4-il)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida, se preparó el compuesto del título: RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ
- 10 7,70 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,53 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 4,04-3,98 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,62-2,48 (m, 4H), 2,27-2,10 (m, 4H), 2,07-1,80 (m, 8H), 1,77 (s, 3H), 0,64-0,62 (m, 2H), 0,50-0,44 (m, 2H); EM (ESI) 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

- 15 **Preparación de (S)-N-(1-{[1-(cianometil)ciclopropil]metil}piperidin-4-il)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida**



- Usando las etapas (a) a (g) descritas antes en el ejemplo 20, pero sustituyendo el [1-(hidroximetil)-ciclobutil]metanol por [1-(hidroximetil)-ciclopropil]metanol en la etapa (a), se preparó el compuesto del título: RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ
- 20 7,58 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 4H), 2,29 (s, 2H), 2,19-2,3 (m, 4H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 0,63-0,56 (m, 4H), 0,49-0,45 (m, 4H); EM (ESI) 450 [M+H]⁺.

Ejemplos biológicos

Procedimientos útiles para la evaluación biológica de los derivados de benzamida

Además de la extensa bibliografía que describe la función de las HSD en diferentes enfermedades y trastornos, en el presente documento se describen ensayos útiles para ensayar los derivados de benzamida de la presente invención.

Ensayos

10 Acción inhibidora de la actividad de 11 β -HSD1 (hidroxiesteroide deshidrogenasa 1) in vitro

La actividad inhibidora de la 11 β -HSD1 se examinó mediante la determinación cuantitativa por un sistema de SPA (ensayo de centelleo por proximidad) de la acción supresora en la conversión de cortisona a cortisol usando 11 β -HSD1 humana (en lo sucesivo 11 β -HSD1 recombinante) expresada usando un sistema de baculovirus como una fuente enzimática. Para la reacción se añadió un reactivo a una placa de 96 pocillos (placa de 96 pocillos Opti-plates™-96 (Packard)) a la siguiente concentración final y se hizo reaccionar un volumen de 100 μ l a temperatura ambiente durante 90 min. La disolución de la reacción usada era de 11 β -HSD recombinante 0,1 μ g/ml, NADPH 500 μ M, ^{3} H-cortisona 16 nM (Amersham Biosciences, 1,78 Tbq/mol) disueltos en BSA (Sigma)-que contiene PBS al 0,1%, y el fármaco de ensayo eran 2 μ l de una disolución del compuesto (disuelto en DMSO). Después de 90 min, la reacción se paró por adición de PBS (40 μ l, que contenían BSA al 0,1% (Sigma)) que contenía 0,08 μ g de anticuerpo monoclonal de ratón anticortisol (East Coast Biologics), 365 μ g de perlas de unión al anticuerpo de ratón PVT SPA (Amersham Biosciences) y carbenoxolona 175 μ M (Sigma) a la disolución de la reacción. Tras completar la reacción, la placa se incubó durante la noche a temperatura ambiente y se midió la radiactividad mediante Topcount (Packard). Para el control, se usó el valor (0% de inhibición) del pocillo que contenía 2 μ l de DMSO en lugar del fármaco de ensayo, y para el control positivo, se usó el valor (100% de inhibición) del pocillo que contenía carbenexolona en lugar del fármaco de ensayo con la concentración final de 50

μM . La inhibición (%) del fármaco de ensayo se calculó mediante $((\text{valor del control} - \text{valor del fármaco de ensayo})/(\text{valor del control} - \text{valor del control positivo})) \times 100$ (%). El valor de CI_{50} se analizó usando un software de ajuste de la curva basado en el ordenador.

- 5 Este ejemplo proporciona ensayos que son útiles para evaluar y seleccionar un compuesto que modula la 11 β -HSD1.

Ensayo bioquímico de 11 β -HSD1 por SPA

- Las 11 β -HSD1 de rata, ratón y humana recombinante se expresaron en un sistema de expresión de baculovirus, se aislaron por purificación de afinidad
10 y se usaron como las fuentes enzimáticas para la conversión de cortisona en cortisol in vitro. Se usó ^3H -Cortisona (Amersham Bioscience, 1,78 Tbq/mol, 49 Ci/mmol) como sustrato, y se usaron un anticuerpo anticortisol monoclonal y el sistema de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) para detectar el producto de la reacción catalizada por la 11 β -HSD1, el ^3H -cortisol. Las reacciones
15 tuvieron lugar a temperatura ambiente durante 90 min, en placas de 96 pocillos Opti-plates™-96 (Packard) en un volumen de 100 μl con 2 μl de compuestos de ensayo o de control en DMSO, proteína 11 β -HSD1 0,1 $\mu\text{g/ml}$, NADPH 500 μM y cortisona radiactiva 16 nM, en tampón de PBS complementado con BSA al 0,1% (Sigma). La reacción se paró por adición de 40 μl de tampón que
20 contenía 0,08 μg de anticuerpo anticortisol monoclonal (East Coast Biologics), 365 μg de perlas de unión a anticuerpo PVT SPA (Amersham Biosciences) y carbenoxolona 175 μM (Sigma).

- Se incubaron las placas a temperatura ambiente durante la noche antes de hacer la lectura en un Topcount (Packard). El punto de 50% de inhibición de
25 la actividad enzimática de 11 β -HSD (CI_{50}) se determinó mediante ajuste de la curva basado en ordenador.

Ensayo de 11 β -HSD1 basado en célula por SPA

- Este ensayo basado en célula mide la conversión de ^3H -cortisona en ^3H -cortisol en una línea de células HEK-293 que sobreexpresan establemente la
30 11 β -HSD1 recombinante. Las células HEK-293 se hicieron crecer en DMEM/F12 complementado con suero bovino fetal al 10% y se cultivaron en

placas de ensayo de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Costar 3903), 100.000 células por pocillo en 50 µl de medio de ensayo (DMEM/F12 sin fenol (Invitrogen) + BSA al 0,2% + disoluciones antibióticas-antimicóticas al 1%). La disolución se incubó a 37°C durante 24 h, y la reacción se inició por adición a cada pocillo de 25 µl de medio de ensayo que contenía los compuestos a la concentración deseada y 25 µl de medio de ensayo que contenía ³H-cortisona 40 nM. La mezcla de reacción se incubó a 37°C durante 90 min, y la reacción se terminó por la adición de 25 µl de medio de ensayo que contenía 0,2 µg de anticuerpo monoclonal anticortisol (East Coast Biologics), 500 µg de perlas de unión a anticuerpo PVT SPA (Amersham Biosciences) y carbenoxolona 500 µM (Sigma).

Se incubaron las placas a temperatura ambiente durante al menos 2 h antes de hacer la lectura en un Topcount (Packard). El punto de 50% de inhibición de la actividad enzimática de 11β-HSD (CI₅₀) se determinó mediante ajuste de la curva basado en ordenador.

Ensayo de centelleo por proximidad

La [1,2(n)-³H]-cortisona se adquirió en Amersham Pharmacia Biotech. El anticuerpo anticortisol monoclonal de ratón, clon 6D6.7 se obtuvo de Immunotech y las perlas del ensayo de centelleo por proximidad (SPA) recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-ratón eran de Amersham Pharmacia Biotech. El NADPH, sal de tetrasodio era de Calbiochem y la glucosa-6-fosfato (G-6-P) la suministró Sigma. La enzima 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo-1 (11-β-HSD1) se expresó en *Pichia pastoris*. El ácido 18-β-glicirretínico (GA) se obtuvo de Sigma. Las diluciones seriadas de los compuestos se llevaron a cabo en un Tecan Genesis RSP 150. Los compuestos que se iban a ensayar se disolvieron en DMSO (1 mM) y se diluyeron en Tris-HCl 50 mM, pH 7,2 que contenía EDTA 1 mM.

La multiplicación de las placas se hizo en un WallacQuadra. La cantidad de producto [³H]-cortisol unido a las perlas se determinó en un contador de centelleo de líquidos de microplaca TopCpnt, Packard.

El ensayo de la enzima 11β-HSD1 se llevó a cabo en placas de microvaloración de 96 pocillos (Packard, Optiplate) en un volumen total de

pocillo de 220 μ l y contenían Tris-HCl 30 mM, pH 7,2 con EDTA 1 mM, una mezcla de sustratos valorada de cortisona/ NADPH (175 nM / 181 μ M), G-6-P (1 mM) e inhibidores en diluciones seriadas (9 a 0,15 μ M). Las reacciones se iniciaron por adición de 11 β -HSD1 humana, como homogeneizado de células

5 *Pichia pastoris* o microsomas preparados a partir de *Pichia pastoris* (la cantidad final de enzima usada se varió entre 0,057 y 0,11 mg/ml). Después de mezclar, las placas se agitaron durante 30 a 45 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se terminaron con 10 μ l de disolución de parada de GA 1 mM. Después se añadió el anticuerpo monoclonal de ratón (10 μ l de 4 μ M) seguido

10 de 100 μ l de perlas de SPA (suspendidas de acuerdo con las instrucciones del fabricante). Se prepararon controles adecuados que omitían la 11 β -HSD1 para obtener el valor de unión no específico (NSB).

Las placas se cubrieron con película plástica y se incubaron en un agitador durante 30 minutos, a temperatura ambiente, antes del recuento. La

15 cantidad de [^{3} H]-cortisol, unido a las perlas se determinó en un contador de centelleo de líquidos de microplaca. El cálculo de los valores de K_i para los inhibidores se llevó a cabo usando ActivityBase. El valor de K_i se calcula a partir de CI_{50} y el valor de K_m usando la ecuación de Cheng Prushoff (con inhibición reversible que sigue la ecuación de Michaelis-Menten): $K_i =$

20 $CI_{50}(1+[S]/K_m)$ [Cheng, Y.C.; Prushoff, W.H. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099-3108]. La CI_{50} se mide experimentalmente en un ensayo en el que la disminución de la renovación de cortisona a cortisol depende de la inhibición potencial de cada sustrato.

Clonación, expresión y purificación de 11 β -HSD1

25 La expresión y purificación de la enzima murina está descrita por J. Zhang, y col. *Biochemistry*, 44, 2005, pág. 6948-57. La expresión y purificación de la enzima humana es similar a la de la secuencia murina.

Ensayo enzimático:

La CI_{50} y K_i de los compuestos se determinaron por el siguiente

30 procedimiento:

1. Se prepara un tampón de ensayo (pH 7,2, Tris-HCl 50 mM, EDTA 1 mM) reciente cada semana.

2. Se preparan las siguientes disoluciones:

NADPH (Sigma, 200 μ M)

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

Preparación enzimática (20 nM para ser humano, 10 nM para ratón)

5 Anticuerpo para cortisol (East Coast Biologicals, (dilución 1:50)

Perlas de SPA anti-ratón (Amersham Biosciences, 15 mg/ml)

Ácido 18 β -glicirretínico ("GA") (Aldrich, 1 μ M)

Disolución madre de compuesto (10 mM en DMSO), en dilución seriada en tampón de ensayo. Cada compuesto se ensaya normalmente en 6
10 concentraciones diferentes (de 10 μ M a 0,1 nM). Todas las disoluciones y diluciones se hacen en tampón de ensayo.

3. El ensayo se lleva a cabo usando placas de ensayo de 96 pocillos blanco/blanco (Corning) en un volumen total de 100 μ l.

4. En cada pocillo de una placa de 96 pocillos se añade tampón de
15 ensayo (30 μ l), compuesto (10 μ l), NADPH (10 μ l) y ^{3} H-cortisona (10 μ l).

5. Se inicia la reacción por adición de 40 μ l de preparación de enzima HSD-1 a los pocillos.

6. La placa se cubre con tapa y se incuban en un agitador orbital durante 1 h a t.a.

20 7. Después de 1 h, se quita la tapa y se añaden el anticuerpo anticortisol (10 μ l), disolución de GA (20 μ l) y preparación de perlas de SPA (100 μ l).

8. La placa se incuba (30 min) en un agitador orbital a t.a.

9. Los recuentos se leen en un lector TopCount NXT.

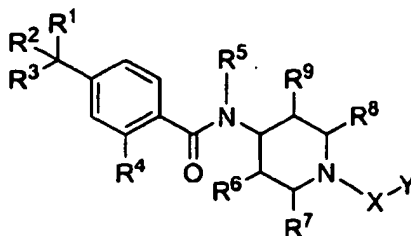
25 10. Se representa primero gráficamente una curva de dosis-respuesta usando el software Graphpad Prism, para generar los valores de CI_{50} .

Con este valor de CI_{50} y el valor de K_m conocido para el sustrato y la enzima HSD1, se puede calcular una K_i estimada con la ecuación de Chen y Prusoff $\{K_i = CI_{50} / [1 + (sustrato/K_m)]\}$.

30 Los compuestos de la presente invención muestran todos actividad enzimática de 11 β -HSD1 (CI_{50}) en los ensayos en el intervalo de 100 nM a <1 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es una benzamida que tiene la fórmula (I):



(I)

- 5 o una sal, solvato o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que:
- R^1 es -OH.
- R^2 es alquilo C_1-C_3 ;
- R^3 es halogenoalquilo (C_1-C_3).
- 10 R^4 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_8) y cicloalquilo (C_3-C_8);
- R^5 es cicloalquilo (C_3-C_8), en el que cualquier parte del cicloalquilo está opcionalmente sustituida con 1 a 2 miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), halogenoalquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_2-C_4) y alcoxi (C_1-C_4);
- 15 X se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquilen (C_1-C_4), alquilen(C_0-C_8)-SO₂, y alquilen(C_0-C_8)-C(O);
- Y se selecciona del grupo que consiste en H, -CN, -N(R')₂, alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_1-C_8), halogenoalquilo (C_1-C_8), hidroxialquilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo (C_3-C_8), heteroarilo y arilo; en los que cualquier parte del cicloalquilo, parte del heterocicloalquilo, parte del arilo o parte del heteroarilo está opcionalmente sustituida con 1 a 4 miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), alcoxi (C_1-C_8), =O, halogenoalquilo (C_1-C_8),
- 20 hidroxialquilo (C_2-C_8), arilo, heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil(C_3-C_8)-alquilo(C_1-C_6), heterocicloalquil(C_3-C_8)-alquilo(C_1-C_6), heteroaril-alquilo(C_1-C_6) o aril-alquilo(C_1-C_6), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR',
- 25

-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', -Z-C(O)R', -Z-CN, -Z-C(O)OR', -Z-NR'C(O)OR', -Z-OR', -Z-OC(O)R', -Z-C(O)N(R')₂, -Z-S(O)R', -ZSO₂R', -Z-SO₂N(R')₂, -Z-N(R')₂ y -Z-NR'C(O)R';

5 R⁶ a R⁹ son miembros seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo (C₁-C₈);

Z es un grupo alquileo (C₁-C₈) de cadena lineal o ramificada;

10 cada vez que aparece R' es independientemente H o un miembro no sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), halogenoalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), o dos grupos R cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterociclo;

15 arilo se refiere a un sistema anular de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 6 a 14 miembros; heteroarilo se refiere a un heterociclo aromático de sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 5 a 14 miembros, que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y que contiene al menos 1 átomo de carbono;

y

20 heterociclo o heterocicloalquilo se refieren a un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 miembros, que es saturado, insaturado o aromático, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado.

25

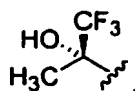
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ es cicloalquilo (C₃-C₆) no sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R⁵ es ciclopropilo.

30

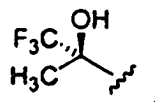
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es metilo y R³ es trifluorometilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^1 , R^2 y R^3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, son un grupo (S)-trifluorometilcarbinol de fórmula:



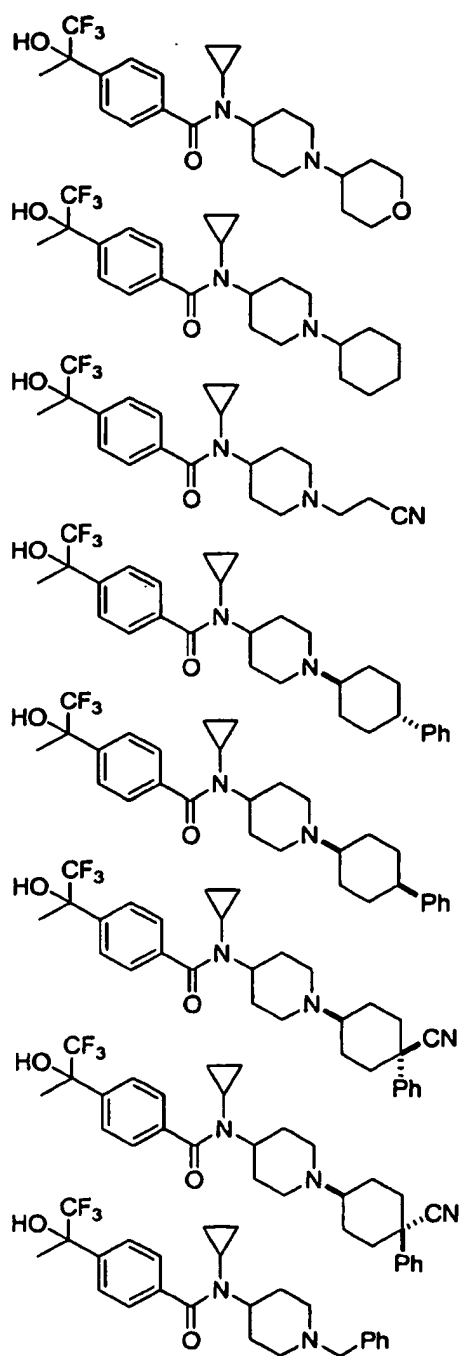
5

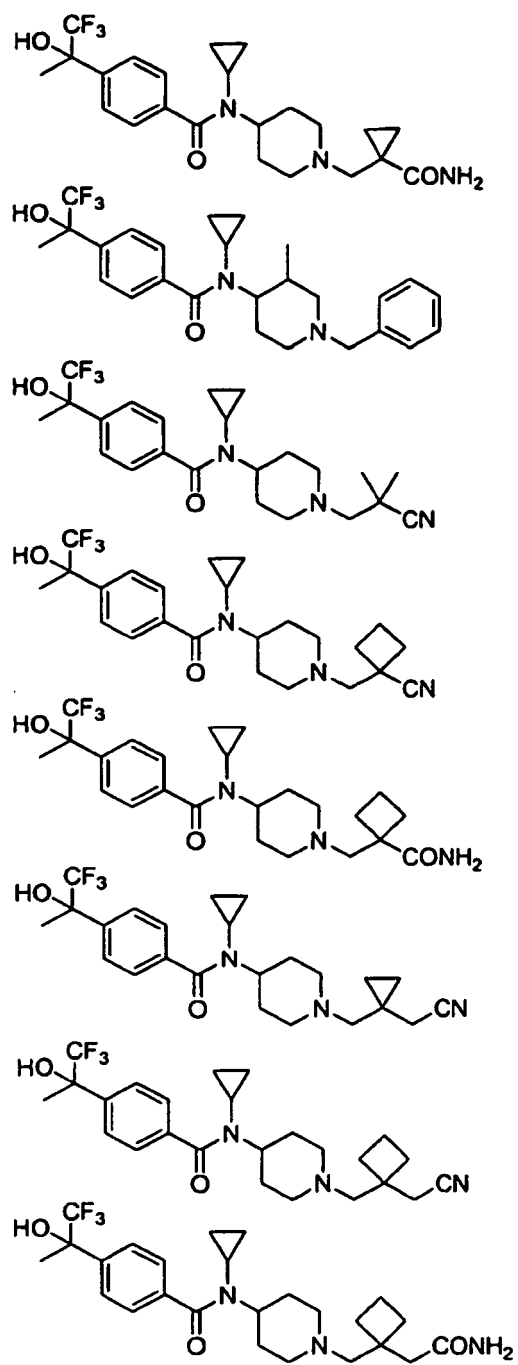
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^1 , R^2 y R^3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, son un grupo (R)-trifluorometilcarbinol de fórmula:

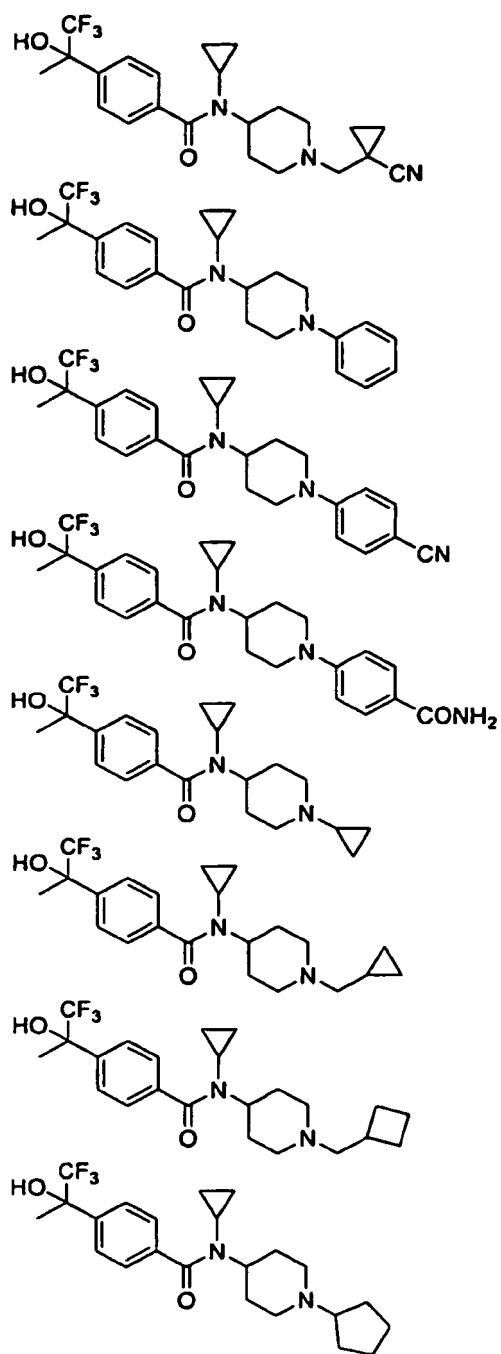


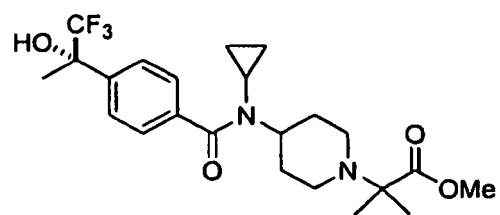
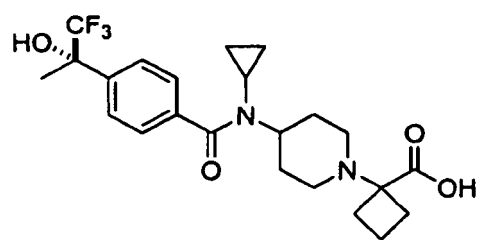
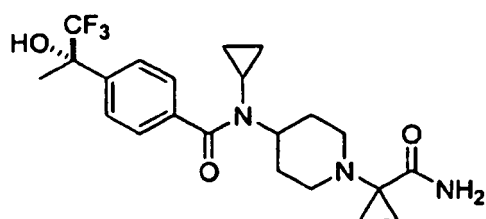
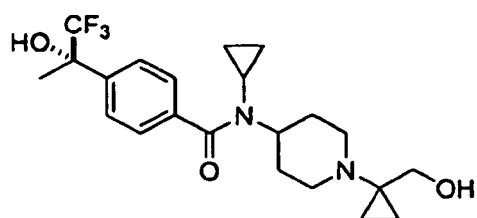
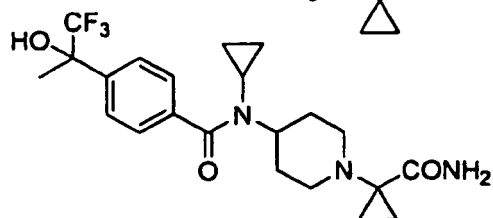
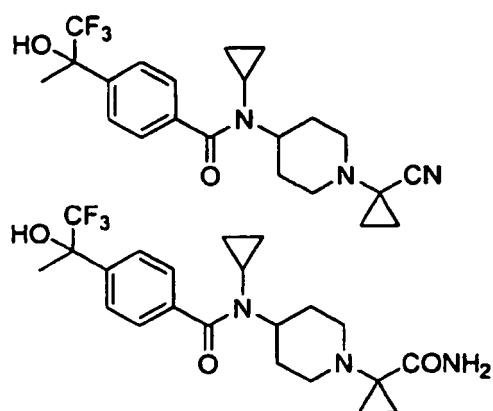
10

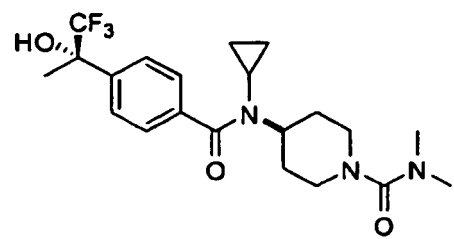
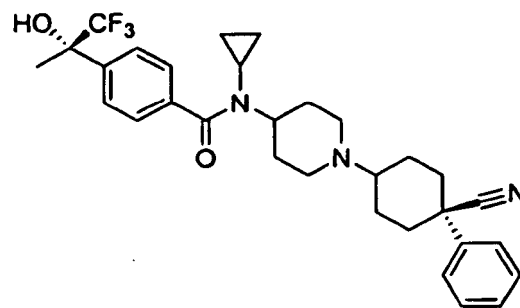
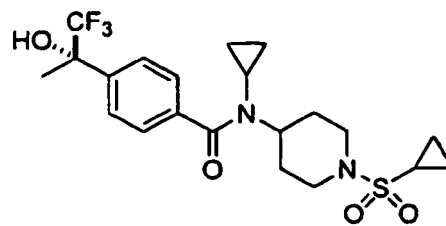
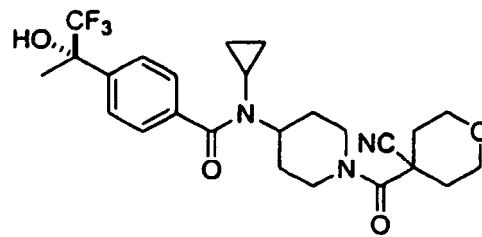
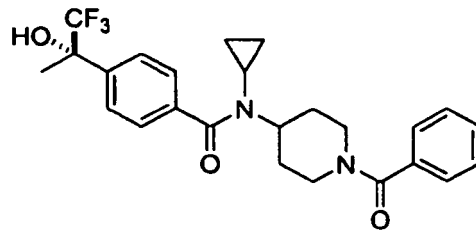
7. Un compuesto que es











o una sal, solvato o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una

cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una
5 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un agente terapéutico adicional.

10. El compuesto de la reivindicación 1, para usar en un procedimiento para
tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en
diabetes, obesidad, dislipidemia, hiperinsulinemia, glaucoma, osteoporosis,
10 trastornos cognitivos, aterosclerosis, trastornos inmunitarios, hipertensión y
curación de heridas en un paciente que lo necesite.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la
enfermedad o afección es la diabetes, obesidad, hiperlipidemia,
15 hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, nivel bajo de lipoproteínas de alta
densidad, hiperinsulinemia o aterosclerosis.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la afección
es la diabetes o la obesidad.