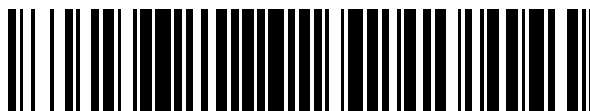


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 573**

51 Int. Cl.:  
**C07C 235/54** (2006.01) **C07D 273/08** (2006.01)  
**C07D 333/24** (2006.01) **A61K 31/415** (2006.01)  
**C07D 213/56** (2006.01) **C07D 307/94** (2006.01)  
**C07D 333/38** (2006.01) **A61K 31/4409** (2006.01)  
**C07D 213/57** (2006.01)  
**A61K 31/166** (2006.01)  
**C07D 239/26** (2006.01)  
**A61K 31/381** (2006.01)  
**C07D 261/08** (2006.01)  
**A61K 31/4406** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07795530 .0**  
96 Fecha de presentación: **31.05.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2044004**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54 Título: **Derivados de benzamida como moduladores de 11-beta-HSD1 para el tratamiento de diabetes y obesidad**

30 Prioridad:  
**08.06.2006 US 811758 P**  
**10.01.2007 US 879539 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.11.2012**

73 Titular/es:  
**AMGEN INC. (100.0%)**  
**ONE AMGEN CENTER DRIVE**  
**THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:  
**POWERS, JAY, P.;**  
**DEGRAFFENREID, MICHAEL;**  
**JULIAN, LISA;**  
**KAIZERMAN, JACOB;**  
**MCMINN, DUSTIN;**  
**REW, YOSUP;**  
**SUN, DAQING;**  
**YAN, XUELEI y**  
**WANG, ZHULUN**

74 Agente/Representante:  
**MILTENYI, Peter**

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).

ES 2 390 573 T3

## DESCRIPCIÓN

Derivados de benzamida como moduladores de 11-beta-HSD1 para el tratamiento de diabetes y obesidad

**Campo de la invención**

- 5 Esta invención se refiere en general a compuestos novedosos, a composiciones y al uso de cualquiera en métodos para modular hidroxesteroide deshidrogenasas, tales como 11 $\beta$ -HSD1, y para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la modulación de hidroxesteroide deshidrogenasas, tales como diabetes y obesidad. Los métodos comprenden la administración, a un paciente que lo necesita, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida. En el presente documento se presentan derivados de benzamida novedosos o sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10 Las hidroxesteroide deshidrogenasas (HSDs) regulan la ocupación y activación de receptores hormonales esteroideos convirtiendo las hormonas esteroideas en sus metabolitos inactivos. Para una revisión reciente, véase Nobel *et al.*, Eur. J. Biochem. 2001, 268:4113-4125.
- 15 Existen numerosas clases de HSDs. Las 11-beta-hidroxesteroide deshidrogenasas (11 $\beta$ -HSDs) catalizan la interconversión de glucocorticoides activos (tales como cortisol y corticosterona), y sus formas inertes (tales como cortisona y 11-deshidrocorticosterona). La isoforma 11-beta-hidroxesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1) se expresa en hígado, tejido adiposo, cerebro, pulmón y otro tejido glucocorticoide y es una posible diana para la terapia dirigida a numerosos trastornos que pueden mejorarse mediante la reducción de la acción glucocorticoide, tal como diabetes, obesidad y disfunción cognitiva relacionada con la edad. Seckl, *et al.*, Endocrinology, 2001, 142:1371-1376.
- 20 Se conoce bien que los glucocorticoides desempeñan un papel central en el desarrollo de diabetes y que los glucocorticoides permiten el efecto del glucagón en el hígado. Long *et al.*, J. Exp. Med. 1936, 63:465-490; y Houssay, Endocrinology 1942, 30:884-892. Además, se ha sustanciado bien que 11 $\beta$ -HSD1 desempeña un papel importante en la regulación del efecto glucocorticoide local y de la producción de glucosa en el hígado. Jamieson *et al.*, J. Endocrinol. 2000, 165:685-692.
- 25 Además, el mecanismo de acción planteado como hipótesis de las HSDs en el tratamiento de diabetes se ha visto respaldado por diversos 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, fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK) y glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) se redujeron tras la administración de inhibidores de HSD. Además, se mostró que los niveles de glucosa en sangre y la producción de glucosa hepática se reducían en ratones deficientes en 11 $\beta$ -HSD1. Datos adicionales recopilados usando este modelo murino deficiente también confirmaron que la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 no producía hipoglucemia, puesto que los niveles basales de PEPCK y G6Pasa están regulados independientemente de los glucocorticoides. Kotelevtsev *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94:14924-14929.
- 30 Las HSDs también desempeñan un papel en la obesidad. La obesidad es un factor importante en el síndrome X así como la diabetes tipo II (no insulino dependiente) diabetes y la grasa epiloica parece ser de importancia fundamental en el desarrollo de ambas de estas enfermedades, ya que la obesidad abdominal se ha relacionado con la intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y otros factores de síndrome X (por ejemplo, tensión arterial elevada, niveles disminuidos de HDL y niveles aumentados de VLDL). Montague *et al.*, Diabetes 2000, 49:883-888, 2000. También se ha notificado que la inhibición de las 11 $\beta$ -HSDs en pre-adipocitos (células estromales) dio como resultado una disminución de la tasa de diferenciación en adipocitos. Se predice que esto da como resultado una expansión disminuida (posiblemente, reducción) del depósito de grasa epiloica, que puede conducir a una obesidad central reducida. Bujalska *et al.*, Lancet 1997, 349:1210-1213.
- 35 Se espera que la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 en adipositos maduros atenúe la secreción del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), que es un factor de riesgo cardiovascular independiente, tal como se notifica en Halleux *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84:4097-4105. Además, se ha mostrado que existe una correlación entre la actividad glucocorticoide y determinados factores de riesgo cardiovasculares. Esto sugiere que una reducción de los efectos glucocorticoides sería beneficiosa en el tratamiento o la prevención de determinadas enfermedades cardiovasculares. Walker *et al.*, Hypertension 1998, 31:891-895; y Fraser *et al.*, Hypertension 1999, 33:1364-1368.
- 40 También se han implicado las HSDs en el proceso de control del apetito y por tanto se cree que desempeñan un papel adicional en trastornos relacionados con el peso. Se sabe que la que la adrenalectomía atenúa el efecto del ayuno para aumentar tanto la ingesta de alimentos como la expresión hipotalámica de neuropéptido Y. Esto sugiere que los glucocorticoides desempeñan un papel en la promoción de la ingesta de alimentos y que la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 en el cerebro puede aumentar la saciedad, dando como resultado, por tanto, una disminución de la ingesta de alimentos. Woods *et al.*, Science 1998, 280:1378-1383.
- 45 Otro posible efecto terapéutico asociado con la modulación de las HSDs es el que está relacionado con diversas dolencias pancreáticas. Se notifica que la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 en células  $\beta$  pancreáticas murinas da como
- 55

5 resultado un aumento de la secreción de insulina. Davani *et al.*, J. Biol. Chem. 2000, 275:34841-34844. Esto se deduce a partir del descubrimiento de que se halló previamente que los glucocorticoides eran responsables de la liberación de insulina pancreática reducida *in vivo*, Billaudel *et al.*, Horm. Metab. Res. 1979, 11:555-560. Por tanto, se sugiere que la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 produciría otros efectos beneficiosos en el tratamiento de diabetes distintos de los efectos previstos en el hígado y la reducción de grasa.

10 11 $\beta$ -HSD1 también regula la actividad glucocorticoide en el cerebro y por tanto contribuye a la neurotoxicidad. Rajan *et al.*, Neuroscience 1996, 16:65-70; y Seckl *et al.*, Neuroendocrinol. 2000, 18:49-99. Se sabe que el estrés y/o los glucocorticoides influyen en la función cognitiva (de Quervain *et al.*, Nature 1998, 394:787-790), y resultados no publicados indican una mejora significativa de la memoria en ratas tratadas con un inhibidor no específico de 11 $\beta$ -HSD. Estos informes, además de los efectos conocidos de los glucocorticoides en el cerebro, sugieren que la inhibición de las HSDs en el cerebro puede tener un efecto terapéutico positivo frente a la ansiedad y estados relacionados. Tronche *et al.*, Nature Genetics 1999, 23:99-103. 11 $\beta$ -HSD1 reactiva 11-DHC para dar corticosterona en células hipocámpicas y puede potenciar la neurotoxicidad de cinasas, dando como resultado alteraciones del aprendizaje relacionadas con la edad. Por tanto, se cree que los inhibidores selectivos de 11 $\beta$ -HSD1 protegen frente a la disminución de la función hipocámpica con la edad. Yau *et al.*, Proc Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98:4716-4721. Por tanto, se ha planteado la hipótesis de que la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 en el cerebro humano protegería frente a efectos perjudiciales mediados por glucocorticoides sobre la función neuronal, tal como alteración cognitiva, depresión y aumento del apetito.

20 Se cree que las HSDs desempeñan un papel en la inmunomodulación basándose 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 HHA (eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal) (Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 13:576-581), y los glucocorticoides ayudan a un equilibrio entre respuestas mediadas por células y respuestas humorales. El aumento de la actividad glucocorticoide, que puede inducirse por estrés, está asociado con una respuesta humoral y como tal, la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 puede dar como resultado el cambio de la respuesta hacia una reacción basada en células. En determinados estados patológicos, tales como tuberculosis, lepra y psoriasis, la reacción inmunitaria se desplaza normalmente hacia una respuesta humoral cuando una respuesta basada en células pudiera ser más apropiada. Está estudiándose la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 para su uso para dirigir una respuesta basada en células en estos casos. Mason, Immunology Today 1991, 12:57-60. Se deduce entonces, que una utilidad alternativa de la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 sería reforzar una respuesta inmunitaria temporal en asociación con inmunización para garantizar que se obtendrá una respuesta basada en células.

35 Informes recientes sugieren que los niveles de receptores diana de glucocorticoides y de HSDs están relacionados con los riesgos de desarrollar glaucoma. Stokes *et al.*, Invest. Ophthalmol. 2000, 41:1629-1638. Además, se notificó una relación entre la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 y una reducción de la presión intraocular. Walker *et al.*, póster P3-698 en el encuentro de la Sociedad Endocrina, 12-15 de junio de 1999, San Diego. Se mostró que la administración del inhibidor no específico de 11 $\beta$ -HSD1, carbenoxolona, daba como resultado la reducción de la presión intraocular en un 20% en pacientes normales. En el ojo, 11 $\beta$ -HSD1 se expresa exclusivamente en las células basales del epitelio corneal, el epitelio no pigmentado de la córnea (el sitio de producción de humor acuoso), músculo ciliar y los músculos esfínter y dilatador del iris. En cambio, la isoenzima distante 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 ("11 $\beta$ -HSD2") se expresa altamente en el epitelio ciliar no pigmentado y el endotelio corneal. No se han encontrado HSDs en la malla trabecular, que es el sitio de drenaje. Por tanto, se sugiere que 11 $\beta$ -HSD1 tiene un papel en la producción de humor acuoso.

45 Los glucocorticoides también desempeñan un papel esencial en la función y el desarrollo esqueléticos pero son perjudiciales para tal desarrollo y función cuando están presentes en exceso. La pérdida ósea inducida por glucocorticoides se deriva parcialmente de la supresión de la proliferación de osteoblastos y síntesis de colágeno, tal como se notifica en Kim *et al.*, J. Endocrinol. 1999, 162:371-379. Se ha notificado que los efectos perjudiciales de los glucocorticoides sobre la formación de nódulos óseos pueden reducirse mediante la administración de carbenoxolona, que es un inhibidor no específico de 11 $\beta$ -HSD1. Bellows *et al.*, Bone 1998, 23:119-125. Informes adicionales sugieren que 11 $\beta$ -HSD1 puede ser responsable de proporcionar niveles aumentados de glucocorticoide activo en osteoclastos, y por tanto de aumentar la resorción ósea. Cooper *et al.*, Bone 2000, 27:375-381. Estos datos sugieren que la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 puede tener efectos beneficiosos frente a la osteoporosis a través de uno o más mecanismos que pueden actuar en paralelo.

55 También se sabe que los ácidos biliares inhiben 11 $\beta$ -HSD2 y que tal inhibición da como resultado un cambio en el equilibrio cortisol/cortisona a favor de cortisol. Quattropani *et al.*, J. Clin. Invest. nov. de 2001, 108:1299-305. Se predice, por tanto, una reducción en la actividad hepática de 11 $\beta$ -HSD2 para revertir el equilibrio cortisol/cortisona a favor de cortisona, lo que podría proporcionar un beneficio terapéutico en enfermedades tales como hipertensión.

Las diversas isozimas de las 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasas (17 $\beta$ -HSDs) se unen a receptores de andrógenos o receptores de estrógenos y catalizan la interconversión de diversas hormonas sexuales incluyendo estradiol/estrone y testosterona/androstenediona. Hasta la fecha, se han identificado seis isozimas en seres humanos y se expresan en diversos tejidos humanos incluyendo tejido endometrial, tejido mamario, tejido colónico y

en los testículos. La 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (17 $\beta$ -HSD2) se expresa en endometrio humano y se ha notificado que su actividad está relacionada con el cáncer cervicouterino. Kitawaki *et al.*, J. Clin. Endocrin. Metab., 2000, 85:1371-3292-3296. La 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3 (17 $\beta$ -HSD3) se expresa en los testículos y su modulación puede ser útil para el tratamiento de trastornos relacionados con estrógenos.

Los andrógenos y estrógenos son activos en sus configuraciones de 17 $\beta$ -hidroxilo, mientras que sus derivados de 17-ceto no se unen a receptores de andrógenos y estrógenos y son, por tanto, inactivos. La conversión entre las formas activas e inactivas (estradiol/estrón y testosterona/androstenediona) de las hormonas sexuales está catalizada por miembros de la familia de 17 $\beta$ -HSD. 17 $\beta$ -HSD1 cataliza la formación de estradiol en tejido mamario, que es importante para el crecimiento de tumores de mama malignos. Labrie *et al.*, Mol. Cell. Endocrinol. 1991, 78:C113-C118. Se ha sugerido un papel similar para 17 $\beta$ -HSD4 en el cáncer de colon. English *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84:2080-2085. 17 $\beta$ -HSD3 se expresa casi exclusivamente en los testículos y convierte androstenediona en testosterona. La deficiencia de esta enzima durante el desarrollo fetal conduce a pseudohermafroditismo masculino. Geissler *et al.*, Nat. Genet. 1994, 7:34-39. Tanto 17 $\beta$ -HSD3 como diversas isozimas de 3 $\alpha$ -HSD están implicadas en rutas metabólicas complejas que conducen a intercambios de andrógenos entre formas inactivas y activas. Penning *et al.*, Biochem. J. 2000, 351:67-77. Por tanto, la modulación de determinadas HSDs puede tener efectos potencialmente beneficiosos en el tratamiento de trastornos relacionados con andrógenos y estrógenos.

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

Las 3-alfa-hidroxiesteroide deshidrogenasas (3 $\alpha$ -HSDs) catalizan la interconversión de los andrógenos dihidrotestosterona (DHT) y 5 $\alpha$ -androstano-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol y la interconversión de los andrógenos DHEA y androstenediona y por tanto desempeñan un papel importante en el metabolismo de los andrógenos. Ge *et al.*, Biology of Reproduction 1999, 60:855-860.

Las publicaciones internacionales n.<sup>os</sup> WO 2004/089896 y WO 2004/065351 dan a conocer derivados de benzamida y su uso como moduladores de 11 $\beta$ -HSD1.

A pesar de la investigación previa realizada en el campo de la inhibición de HSD, sigue habiendo una necesidad de compuestos novedosos que sean inhibidores potentes de las diversas familias de HSDs y eficaces para el tratamiento de estados mediados por HSD tales como diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunitarios, depresión, hipertensión y otros.

#### Breve resumen de la invención

En breve, la presente invención se refiere a compuestos novedosos, a composiciones de los mismos y a métodos para modular la actividad de hidroxiesteroide deshidrogenasas (HSDs), tales como 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasas, 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasas, 20 $\alpha$ -hidroxiesteroide deshidrogenasas y 3 $\alpha$ -hidroxiesteroide deshidrogenasas, incluyendo todas las isoformas de las mismas, incluyendo pero sin limitarse a 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (a continuación en el presente documento "11 $\beta$ -HSD1"), 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (a continuación en el presente documento "11 $\beta$ -HSD2") y 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3 (a continuación en el presente documento "17 $\beta$ -HSD3"). En una realización, los compuestos de la invención inhiben la actividad de HSD.

La presente invención también se refiere a un derivado de benzamida para su uso en métodos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con la acción de hidroxiesteroide deshidrogenasas, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención engloba inhibidores tanto selectivos como no selectivos de hidroxiesteroide deshidrogenasas.

Debe entenderse que los inhibidores selectivos y no selectivos de hidroxiesteroide deshidrogenasas tienen cada uno beneficios en el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas con, por ejemplo, niveles anómalos de glucosa o la función hipotalámica. La invención también engloba inhibidores selectivos de HSDs. Se contemplan dos tipos de selectividad, aquella con respecto a la selectividad para HSDs como clase sobre otros tipos de receptores o dianas génicas relacionados con el metabolismo de la glucosa, o aquellos que son selectivos para diversas HSDs o isoformas específicas de las mismas en comparación con otras HSDs o isoformas específicas de las mismas.

En una realización, los derivados de benzamida pueden actuar como inhibidores selectivos o no selectivos de 11 $\beta$ -HSD. Los compuestos pueden inhibir la interconversión de 11-ceto-esteroides inactivos con sus equivalentes de hidroxilo activos. La presente invención proporciona métodos mediante los que puede controlarse la conversión de la

forma inactiva a la activa, y para efectos terapéuticos útiles que pueden obtenerse como resultado de tal control. Más específicamente, pero no de manera exclusiva, la invención se refiere a la interconversión entre cortisona y cortisol en seres humanos.

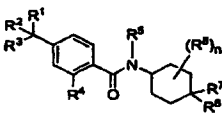
En otra realización, los derivados de benzamida de la presente invención pueden ser activos por vía oral.

- 5 Los derivados de benzamida también son útiles para la modulación de numerosas funciones metabólicas incluyendo, pero sin limitarse a, una o más de: (i) regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, (ii) regulación del metabolismo de las proteínas, (iii) regulación del metabolismo de los lípidos, (iv) regulación del desarrollo y/o el crecimiento normal, (v) influencia sobre la función cognitiva, (vi) resistencia al estrés y la actividad mineralocorticoide.
- 10 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 diabetes mellitus, obesidad (incluyendo obesidad centrípeta), pérdida neuronal y/o la alteración cognitiva de la edad anciana. Por tanto, en una realización adicional, la invención proporciona un inhibidor de HSDs para su uso en métodos dirigidos a producir uno o más efectos terapéuticos en un paciente al que se administra el derivado de benzamida, seleccionándose dichos efectos terapéuticos del grupo que consiste en la inhibición de la gluconeogénesis hepática, un aumento en la sensibilidad a la insulina en tejido adiposo y músculo y la prevención de o la reducción en la pérdida neuronal/alteración cognitiva debido a una neurotoxicidad potenciada por glucocorticoides o daño o disfunción neural.
- 15

La invención proporciona además un derivado de benzamida para su uso en métodos para tratar un estado seleccionado del grupo que consiste en: resistencia a la insulina hepática, resistencia a la insulina en tejido adiposo, resistencia a la insulina muscular, disfunción o pérdida neuronal debida a neurotoxicidad potenciada por glucocorticoides y cualquier combinación de los estados mencionados anteriormente, comprendiendo los métodos administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida.

20

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



(I)

25

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

n es 0, 1 ó 2.

R<sup>1</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en -OH, halógeno y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>).

30 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), en los que no más de dos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son halógeno.

R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>).

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>).

35 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo y arilo.

40 R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> está sustituido opcionalmente con desde uno hasta dos miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR', -OR', -SR', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub>, -NR'C(O)R' y -NR'SO<sub>2</sub>R'.

45 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR', -OR', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub>, -NR'C(O)R', -NR'SO<sub>2</sub>R', -X-CN, -X-C(O)R', -X-C(O)OR', -X-NR'C(O)OR', -X-OR', -X-OC(O)R', -X-C(O)N(R')<sub>2</sub>, -X-S(O)R', -X-SO<sub>2</sub>R', -X-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -X-N(R')<sub>2</sub>, -X-NR'C(O)R', R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden combinarse para formar un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>).

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -OH.

X es un grupo alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) de cadena lineal o ramificada.

- 5 Cada aparición de R' es independientemente hidrógeno o un miembro no sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o dos grupos R', cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterociclo o heteroarilo.
- Debe entenderse que un compuesto en el que R<sup>1</sup> es -OH y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos CF<sub>3</sub> está excluido del alcance de la presente invención.
- 10 En una realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de benzamida y un vehículo, portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 15 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes, obesidad, dislipidemia, hiperinsulinemia, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, aterosclerosis, trastornos inmunitarios, hipertensión y cicatrización de heridas en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).
- En otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en métodos para tratar diabetes mellitus insulino dependiente que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).
- 20 En otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en métodos para tratar diabetes mellitus no insulino dependiente que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).
- En otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en métodos para tratar resistencia a la insulina que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).
- 25 En otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en métodos para tratar obesidad que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).
- En otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en métodos para modular la producción de cortisol que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).
- 30 En otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en métodos para modular la producción de glucosa hepática que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).
- En otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en métodos para modular la función hipotalámica que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).
- 35 En una realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en métodos para tratar en estado o trastorno mediado por hidroxisteroide deshidrogenasas que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).
- 40 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en métodos para modular una hidroxisteroide deshidrogenasa, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).
- 45 Todavía en otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en métodos para tratar un estado o trastorno mediado por 11β-HSD1 que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).
- Aún en otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en un método para modular la función de 11β-HSD1 en una célula que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).
- 50 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en métodos para modular 11β-HSD1, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).
- En una realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en métodos para

tratar un estado o trastorno mediado por 11 $\beta$ -HSD2 que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

5 En otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en un método para modular la función de 11 $\beta$ -HSD2 en una célula que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en métodos para modular 11 $\beta$ -HSD2, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

10 En una realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en métodos para tratar un estado o trastorno mediado por 17 $\beta$ -HSD3 que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

En otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en un método para modular la función de 17 $\beta$ -HSD3 en una célula que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

15 En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) para su uso en métodos para modular 17 $\beta$ -HSD3, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I).

20 Estas y otras realizaciones de esta invención resultarán evidentes con referencia a la siguiente descripción detallada. Para ello, se citan ciertos documentos de patente y otros en el presente documento para exponer más específicamente diversas realizaciones de esta invención.

#### Descripción detallada de la invención

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

25 El término "alquilo" tal 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, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) pretende incluir, pero no se limita a 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 sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se describe en el presente documento a continuación.

30 El término "alqueniilo" tal 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 alqueniilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, sec-butileno, 1-penteno, 2-penteno, isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, isohexeno, 1-hepteno, 2-hepteno, 3-hepteno, isohepteno, 1-octeno, 2-octeno, 3-octeno, 4-octeno e isocteno. Un grupo alqueniilo puede no estar sustituido o estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se describe en el presente documento a continuación.

35 El término "alquinilo" tal 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<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) incluyen, pero no se limitan a, acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 1-heptino, 2-heptino, 3-heptino, 1-octino, 2-octino, 3-octino y 4-octino. Un grupo alquinilo puede no estar sustituido o estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se describe en el presente documento a continuación.

45 El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo divalente (por ejemplo, un grupo alquilo unido a otros dos restos, normalmente como grupo de unión). Los ejemplos de un alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) incluyen -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, así como versiones ramificadas de los mismos. Un grupo alquileno puede no estar sustituido o estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se describe en el presente documento a continuación.

El término "alcoxi" tal 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 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 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.

50 El término "aminoalquilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (normalmente de uno a seis átomos de carbono) en el que de uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se sustituye por una amina de fórmula -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, en la que cada aparición de R<sup>a</sup> es independientemente -H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos aminoalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, t-butilaminometilo, isopropilaminometilo y similares.

5 El término "arilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonado 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 sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se describe en el presente documento a continuación.

10 El término "cicloalquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonado, monocíclico, bicíclico o tricíclico, no aromático saturado o insaturado de 3 a 14 miembros. Los sistemas de anillos hidrocarbonados, bicíclicos o tricíclicos pueden ser espirocondensados. Están incluidos en esta clase los grupos cicloalquilo que se condensan a un anillo de benceno. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, 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, 15 tetrahidroindeno, decahidrobenzociclohepteno, octahidrobenzociclohepteno, hexahidrobenzociclohepteno, tetrahidrobenzociclohepteno, dodecahidroheptaleno, decahidroheptaleno, octahidroheptaleno, hexahidroheptaleno y tetrahidroheptaleno. Un grupo cicloalquilo puede no estar sustituido o estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se describe en el presente documento a continuación.

El término "halo" tal como se usa en el presente documento se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.

20 El término "haloalquilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en el que de uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se sustituye por un átomo de halógeno, que puede ser igual o diferente. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, pentacloroetilo y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo.

25 El término "heteroarilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un anillo heterocíclico 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 de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. 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, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, pirimidilo, 30 azepinilo, oxepinilo, quinoxalinilo. Un grupo heteroarilo puede no estar sustituido o estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se describe en el presente documento a continuación.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S).

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "heterocicloalquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a sistemas de anillos de 5 a 14 miembros que son o bien saturados, insaturados, o bien aromáticos, y que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente, incluyendo sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Los sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos pueden ser espirocondensados. Los sistemas de 40 anillos bicíclicos y tricíclicos pueden englobar un heterociclo o heteroarilo condensado a un anillo de benceno. El heterociclo puede unirse mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos tal como se definió anteriormente. Los ejemplos representativos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, triazolilo, tetrazolilo, azirínilo, diaziridinilo, diazirínilo, oxaziridinilo, azetidínilo, azetidínónilo, oxetanilo, tietanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, oxazinilo, tiazinilo, diazinilo, dioxanilo, triazinilo, tetrazinilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, isoxazolilo, furanilo, furazanilo, piridinilo, oxazolilo, 45 benzoxazolilo, bencisoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiofenilo, pirazolilo, triazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, isoindolilo, indazolilo, benzodiazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, purinilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo y quinazolinilo. Un grupo heterociclo puede no estar sustituido o estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se describe en el presente documento a continuación.

50 El término "hidroxialquilo," tal 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 hidrogeno del grupo alquilo se sustituyen por un grupo -OH. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y versiones ramificadas de los mismos.

55 Los sustituyentes para los grupos denominados alquilo, heteroalquilo, alquilenilo, alqueninilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueninilo y heterocicloalqueninilo pueden ser una variedad de grupos seleccionados de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R', -SR', -halo, -SiR'R'R'', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''CO<sub>2</sub>R', -NHC(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NHC(NH<sub>2</sub>)=NR', -

S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R', -CN y -NO<sub>2</sub>, en un número que oscila entre cero y tres, siendo a modo de ejemplo aquellos grupos que tienen cero, uno o dos sustituyentes. R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) no sustituido, heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) no sustituido, arilo no sustituido y arilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de -halo, alquilo no sustituido, alcoxi no sustituido, 5 tioalcoxi no sustituido y aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido. Cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Un grupo alquilo o heteroalquilo tendrá desde cero hasta tres sustituyentes, teniendo esos grupos dos o menos sustituyentes que son a modo de ejemplo en la presente invención. En algunas realizaciones, un radical alquilo o heteroalquilo no estará sustituido o estará monosustituido. 10 Un radical alquilo o heteroalquilo puede no estar sustituido. A partir de la discusión anterior de sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos tales como trihaloalquilo (por ejemplo, -CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>).

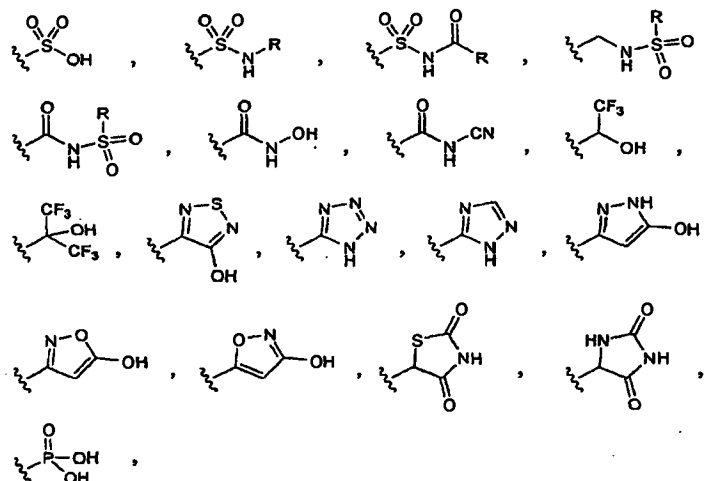
Los sustituyentes a modo de ejemplo para los radicales alquilo y heteroalquilo se seleccionan de: -OR', =O, -NR'R'', -SR', -halo, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO<sub>2</sub>R', 15 -NR''SO<sub>2</sub>NR'R'', -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R', -CN y -NO<sub>2</sub>, en los que R', R'' y R''' son tal como se definieron anteriormente. Normalmente, los sustituyentes se seleccionan de: -OR', =O, -NR'R'', -halo, -OC(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO<sub>2</sub>R', -NR''SO<sub>2</sub>NR'R'', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R'-CN y -NO<sub>2</sub>.

De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de: -halo, -OR', 20 -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO<sub>2</sub>R', -NR''C(O)NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>NR'R'', -NHC(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR''C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en un número que oscila entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromático; y en los que R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo no sustituido (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) no sustituido, arilo no 25 sustituido, heteroarilo no sustituido, aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido y ariloxi-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido. Normalmente, un grupo arilo o heteroarilo tendrá desde cero hasta tres sustituyentes, teniendo esos grupos dos o menos sustituyentes que son a modo de ejemplo en la presente invención. 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 a modo de ejemplo para grupos arilo y heteroarilo se seleccionan de: -halo, -OR', -OC(O)R', 30 -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en los que R' y R'' son tal como se definieron anteriormente. Normalmente, los sustituyentes se seleccionan de: -halo, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -NR''C(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R', perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH<sub>2</sub>- o un enlace sencillo, y q es un número entero de desde 0 hasta 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-, en la que A y B son independientemente -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de desde 1 hasta 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede sustituirse opcionalmente por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, en la que s y t son independientemente números enteros de desde 0 hasta 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, 45 -S(O)<sub>2</sub>- o -S(O)<sub>2</sub>NR'-. El sustituyente R' en -NR'-y -S(O)<sub>2</sub>NR'- se selecciona de hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido.

Ha de entenderse que el sustituyente -CO<sub>2</sub>H, tal como se usa en el presente documento, puede sustituirse opcionalmente por sustituciones bioisostéricas tales como:



y similares. Véase, por ejemplo, *The Practice of Medicinal Chemistry*; Wermuth, C. G., Ed.; Academic Press: Nueva York, 1996; pág. 203.

5 El derivado de benzamida también puede existir en diversas formas isoméricas, incluyendo isómeros configuracionales, geométricos y conformacionales, así como existir en diversas formas tautoméricas, particularmente las que difieren en el punto de unión de un átomo de hidrógeno. Tal como se usa en el presente documento, el término "isómero" pretende englobar todas las formas isoméricas de un derivado de benzamida, incluyendo formas tautoméricas del compuesto.

10 Determinados derivados de benzamida pueden tener centros asimétricos y por tanto existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un derivado de benzamida puede estar en forma de un isómero óptico o un diastereómero. Por consiguiente, la invención engloba derivados de benzamida y sus usos tal como se describe en el presente documento en forma de sus isómeros ópticos, diastereómeros y mezclas de los mismos, incluyendo una mezcla racémica. Los isómeros ópticos de los derivados de benzamida pueden obtenerse mediante técnicas conocidas tales como síntesis asimétrica, cromatografía quiral, tecnología de lecho móvil simulado o mediante  
15 separación química de estereoisómeros a través del empleo de agentes de resolución ópticamente activos.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otro modo, el término "estereoisómero" o significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros  
20 quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, por ejemplo más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y  
25 menos de aproximadamente el 5% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto.

30 Debe observarse que si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, prevalece la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indican con, por ejemplo, líneas discontinuas o en negrita, la estructura o parte de la estructura ha de interpretarse como que engloba todos los estereoisómeros de la misma.

Un derivado de benzamida puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Dependiendo de su estructura, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable," tal como se usa en el presente documento, se refiere a una sal de base o ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable de un derivado de benzamida. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como las sales de acetato, amsonato (4,4-diaminoestilbena-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-  
40

toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosaliculado, suramato, tannato, 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. Así, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

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

Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratan”, “tratar” y “tratamiento” se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o los síntomas asociados con una enfermedad. En determinadas realizaciones, tales términos se refieren a minimizar la propagación o el empeoramiento de la enfermedad que resulta de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un paciente con tal enfermedad.

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

El término “cantidad eficaz” tal 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 tratamiento o la prevención de una enfermedad o para retardar o minimizar los síntomas asociados con una enfermedad. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz con respecto a un derivado de benzamida significa aquella cantidad de agente terapéutico solo, o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la prevención de una enfermedad. Usado en relación con un derivado de benzamida, el término puede englobar una cantidad que mejore la terapia global, reduzca o evite los síntomas o las causas de enfermedad, o potencia la eficacia terapéutica de o sinergias con otro agente terapéutico.

Tal como se usa en el presente documento, “síndrome X” se refiere a una colección de anomalías incluyendo hiperinsulinemia, obesidad, niveles elevados de triglicéridos, ácido úrico, fibrinógeno, partículas de LDL pequeñas y densas e inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), y niveles disminuidos de HDL-colesterol. El síndrome X pretende incluir 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 de, por ejemplo, 11 $\beta$ -HSD1. “Modulación”, tal como se usa en el presente documento en sus diversas formas, pretende englobar inhibición, antagonismo, antagonismo parcial, activación, agonismo y/o agonismo parcial de la actividad asociada con 11 $\beta$ -HSD1. Los inhibidores de 11 $\beta$ -HSD1 son compuestos que, por ejemplo, se unen a, bloquean total o parcialmente la estimulación, disminuyen, previenen, retardan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la transducción de señales. Los activadores de 11 $\beta$ -HSD1 son compuestos que, por ejemplo, se unen a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, potencian la activación, sensibilizan o regulan por incremento la transducción de señales. La capacidad de un compuesto para modular 11 $\beta$ -HSD1 puede demostrarse en un ensayo enzimático o un ensayo basado en células. Por ejemplo, la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 puede disminuir los niveles de cortisol en un paciente y/o aumentar los niveles de cortisona en un paciente bloqueando la conversión de cortisona en cortisol. Alternativamente, la inhibición de 11 $\beta$ -HSD2 puede aumentar los niveles de cortisol en un paciente y/o disminuir los niveles de cortisona en un paciente bloqueando la conversión de cortisol en cortisona.

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

El término “HSD” tal como se usa en el presente documento, se refiere a enzimas hidroxisteroide deshidrogenasas en general, incluyendo, pero sin limitarse a, 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasas (11 $\beta$ -HSDs), 17-beta-hidroxisteroide deshidrogenasas (17 $\beta$ -HSDs), 20-alfa-hidroxisteroide deshidrogenasas (20 $\alpha$ -HSDs), 3-alfa-hidroxisteroide deshidrogenasas (3 $\alpha$ -HSDs), y todas las isoformas de las mismas.

El término “11 $\beta$ -HSD1” tal como se usa en el presente documento, se refiere a la enzima 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo 1, variante o isoforma de la misma. Las variantes de 11 $\beta$ -HSD1 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a 11 $\beta$ -HSD1 nativa, es decir, proteínas que tienen una o más delecciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos que se producen de manera natural o no natural, (por ejemplo, derivados, homólogos y fragmentos de 11 $\beta$ -HSD1). La secuencia de aminoácidos de una variante de 11 $\beta$ -HSD1 es, por ejemplo, idéntica en al menos aproximadamente el 80% a una 11 $\beta$ -HSD1 nativa, o idéntica en al menos aproximadamente el 90%, o

idéntica en al menos aproximadamente el 95%.

El término "11 $\beta$ -HSD2" tal como se usa en el presente documento, se refiere a la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2, variante o isoforma de la misma. Las variantes de 11 $\beta$ -HSD2 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a 11 $\beta$ -HSD2 nativa, es decir, proteínas que tienen una o más delecciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos que se producen de manera natural o no natural (por ejemplo, derivados, homólogos y fragmentos de 11 $\beta$ -HSD2). La secuencia de aminoácidos de una variante de 11 $\beta$ -HSD2 es, por ejemplo, idéntica en al menos aproximadamente el 80% a una 11 $\beta$ -HSD2 nativa, o idéntica en al menos aproximadamente el 90%, o idéntica en al menos aproximadamente el 95%, (véase Bart *et al.*, J. Med. Chem., 2002, 45:3813-3815).

El término "17 $\beta$ -HSD3" tal como se usa en el presente documento, se refiere a la enzima 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3, variante o isoforma de la misma. Las variantes de 17 $\beta$ -HSD3 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a 17 $\beta$ -HSD3 nativa, es decir, proteínas que tienen una o más delecciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos que se producen de manera natural o no natural (por ejemplo, derivados, homólogos y fragmentos de 17 $\beta$ -HSD3). La secuencia de aminoácidos de una variante de 17 $\beta$ -HSD3 variante es, por ejemplo, idéntica en al menos aproximadamente el 80% a una 17 $\beta$ -HSD3 nativa, o idéntica en al menos aproximadamente el 90%, o idéntica en al menos aproximadamente el 95%.

Tal como se usa en el presente documento, el término "estado o trastorno que responde a HSD" y términos y expresiones relacionados se refieren a un estado o trastorno que responde favorablemente a la modulación de una enzima hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD). Las respuestas favorables a la modulación de HSD incluyen el alivio o la supresión de la enfermedad y/o sus síntomas acompañantes, la inhibición de la enfermedad, es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una enfermedad o estado que responde a HSD puede responder parcial o completamente a la modulación de HSD. Un estado o trastorno que responde a HSD puede estar asociado con una actividad de HSD inapropiada, por ejemplo, menor o mayor que la normal, y al menos responder parcialmente a o verse afectada por la modulación de HSD (por ejemplo, un inhibidor de HSD da como resultado cierta mejora en el bienestar de un paciente al menos en algunos pacientes). La actividad funcional inapropiada de HSD podría surgir como el resultado de la expresión de HSD en células que normalmente no expresan HSD, una disminución de la expresión de HSD o un aumento de la expresión de HSD. Un estado o trastorno que responde a HSD puede incluir un estado o trastorno mediado por cualquier HSD o isoforma de la misma.

Tal como se usa en el presente documento, el término "estado o trastorno que responde a 11 $\beta$ -HSD1" y términos y expresiones relacionados se refieren a un estado o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la actividad de 11 $\beta$ -HSD1. Las respuestas favorables a la modulación de 11 $\beta$ -HSD1 incluyen el alivio o la supresión de la enfermedad y/o sus síntomas acompañantes, la inhibición de la enfermedad, es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una enfermedad o estado que responde a 11 $\beta$ -HSD1 puede responder parcial o completamente a la modulación de 11 $\beta$ -HSD1. Un estado o trastorno que responde a 11 $\beta$ -HSD1 puede estar asociado con una actividad de 11 $\beta$ -HSD1 inapropiada, por ejemplo, menor o mayor que la normal, y al menos responder parcialmente a o verse afectada por la modulación de 11 $\beta$ -HSD1 (por ejemplo, un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 da como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente al menos en algunos pacientes). La actividad funcional inapropiada de 11 $\beta$ -HSD1 puede surgir como el resultado de la expresión de 11 $\beta$ -HSD1 en células que normalmente no expresan 11 $\beta$ -HSD1, una disminución de la expresión de 11 $\beta$ -HSD1 o un aumento de la expresión de 11 $\beta$ -HSD1. Un estado o trastorno que responde a 11 $\beta$ -HSD1 puede incluir un estado o trastorno mediado por 11 $\beta$ -HSD1.

Tal como se usa en el presente documento, el término "estado o trastorno que responde a 11 $\beta$ -HSD2" y términos y expresiones relacionados se refieren a un estado o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la actividad de 11 $\beta$ -HSD2. Las respuestas favorables a la modulación de 11 $\beta$ -HSD2 incluyen el alivio o la supresión de la enfermedad y/o sus síntomas acompañantes, la inhibición de la enfermedad, es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una enfermedad o estado que responde a 11 $\beta$ -HSD2 puede responder parcial o completamente a la modulación de 11 $\beta$ -HSD2. Un estado o trastorno que responde a 11 $\beta$ -HSD2 puede estar asociado con una actividad de 11 $\beta$ -HSD2 inapropiada, por ejemplo, menor o mayor que la normal, y al menos responder parcialmente a o verse afectada por la modulación de 11 $\beta$ -HSD2 (por ejemplo, un inhibidor 11 $\beta$ -HSD2 da como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente al menos en algunos pacientes).

Tal como se usa en el presente documento, el término "estado o trastorno que responde a 17 $\beta$ -HSD3" y términos y expresiones relacionados se refieren a un estado o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la actividad de 17 $\beta$ -HSD3. Las respuestas favorables a la modulación de 17 $\beta$ -HSD3 incluyen el alivio o la supresión de la enfermedad y/o sus síntomas acompañantes, la inhibición de la enfermedad, es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una enfermedad o estado que responde a 17 $\beta$ -HSD3 puede responder parcial o completamente a la modulación de 17 $\beta$ -HSD3. Un estado o trastorno que responde a 17 $\beta$ -HSD3 puede estar asociado con una actividad de 17 $\beta$ -HSD3

inapropiada, por ejemplo, menor o mayor que la normal, y al menos responder parcialmente a o verse afectada por la modulación de 17 $\beta$ -HSD3 (por ejemplo, un inhibidor de 17 $\beta$ -HSD3 da como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente al menos en algunos pacientes). La actividad funcional inapropiada de 17 $\beta$ -HSD3 puede surgir como el resultado de la expresión de 17 $\beta$ -HSD3 en células que normalmente no expresan 17 $\beta$ -HSD3, una disminución de la expresión de 17 $\beta$ -HSD3 o un aumento de la expresión de 17 $\beta$ -HSD3. Un estado o trastorno que responde a 17 $\beta$ -HSD3 puede incluir un estado o trastorno mediado por 17 $\beta$ -HSD3.

Tal como se usa en el presente documento, el término "estado o trastorno mediado por HSD" y términos y expresiones relacionados se refieren a un estado o trastorno caracterizado por una actividad de HSD inapropiada, por ejemplo, menor o mayor que la normal, de una hidroxisteroide deshidrogenasa (HSD). Un estado o trastorno mediado por HSD puede caracterizarse parcial o completamente por una actividad de HSD inapropiada. Sin embargo, un estado o trastorno mediado por HSD es uno en el que la modulación de una HSD da como resultado cierto efecto sobre el estado o la enfermedad subyacente (por ejemplo, un inhibidor de HSD da como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente al menos en algunos pacientes).

Tal como se usa en el presente documento, el término "estado o trastorno mediado por 11 $\beta$ -HSD1" y términos y expresiones relacionados se refieren a un estado o trastorno caracterizado por una actividad de 11 $\beta$ -HSD1 inapropiada, por ejemplo, menor o mayor que la normal. Un estado o trastorno mediado por 11 $\beta$ -HSD1 puede caracterizarse parcial o completamente por una actividad de 11 $\beta$ -HSD1 inapropiada. Sin embargo, un estado o trastorno mediado por 11 $\beta$ -HSD1 es uno en el que la modulación de 11 $\beta$ -HSD1 da como resultado cierto efecto sobre el estado o la enfermedad subyacente (por ejemplo, un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 da como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente al menos en algunos pacientes).

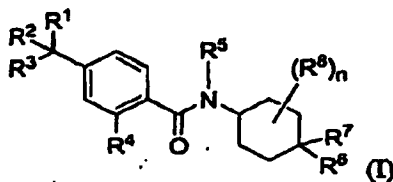
Tal como se usa en el presente documento, el término "estado o trastorno mediado por 11 $\beta$ -HSD2" y términos y expresiones relacionados se refieren a un estado o trastorno caracterizado por una actividad de 11 $\beta$ -HSD2 inapropiada, por ejemplo, menor o mayor que la normal. Un estado o trastorno mediado por 11 $\beta$ -HSD2 puede caracterizarse parcial o completamente por una actividad de 11 $\beta$ -HSD2 inapropiada. Sin embargo, un estado o trastorno mediado por 11 $\beta$ -HSD2 es uno en el que la modulación de 11 $\beta$ -HSD2 da como resultado cierto efecto sobre el estado o la enfermedad subyacente (por ejemplo, un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD2 da como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente al menos en algunos pacientes).

Tal como se usa en el presente documento, el término "estado o trastorno mediado por 17 $\beta$ -HSD3" y términos y expresiones relacionados se refieren a un estado o trastorno caracterizado por una actividad de 17 $\beta$ -HSD3 inapropiada, por ejemplo, menor o mayor que la normal. Un estado o trastorno mediado por 17 $\beta$ -HSD3 puede caracterizarse parcial o completamente por una actividad de 17 $\beta$ -HSD3 inapropiada. Sin embargo, un estado o trastorno mediado por 17 $\beta$ -HSD3 es uno en el que la modulación de 17 $\beta$ -HSD3 da como resultado cierto efecto sobre el estado o la enfermedad subyacente (por ejemplo, un inhibidor de 17 $\beta$ -HSD3 da como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente al menos en algunos pacientes).

Se usan las siguientes abreviaturas en el presente documento y tienen las definiciones indicadas: DMEM es medio de Eagle modificado por Dulbecco; Et<sub>3</sub>N es trietilamina; EtOAc es acetato de etilo; MeOH es metanol; EM es espectrometría de masas; RMN es resonancia magnética nuclear; PBS es solución salina tamponada con fosfato; SPA es ensayo de proximidad por centelleo; THF es tetrahidrofurano; y TMS es trimetilsililo.

#### Compuestos de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) así como sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, denominados colectivamente "los derivados de benzamida"



en los que todas las variables se definen como anteriormente.

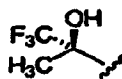
En una realización, n es 0, R<sup>1</sup> es -OH, R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y R<sup>3</sup> es haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), arilo y heteroarilo.

En una realización, R<sup>6</sup> es arilo, en particular, fenilo sustituido opcionalmente. Todavía en otra realización, R<sup>6</sup> es heteroarilo, en particular, piridinilo.

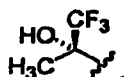
En otra realización, R<sup>6</sup> es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en particular, ciclopropilo.

En una realización R<sup>1</sup> es -OH, R<sup>2</sup> es metilo, R<sup>3</sup> es trifluorometilo, y R<sup>5</sup> es ciclopropilo.

En otra realización, el resto R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> es:



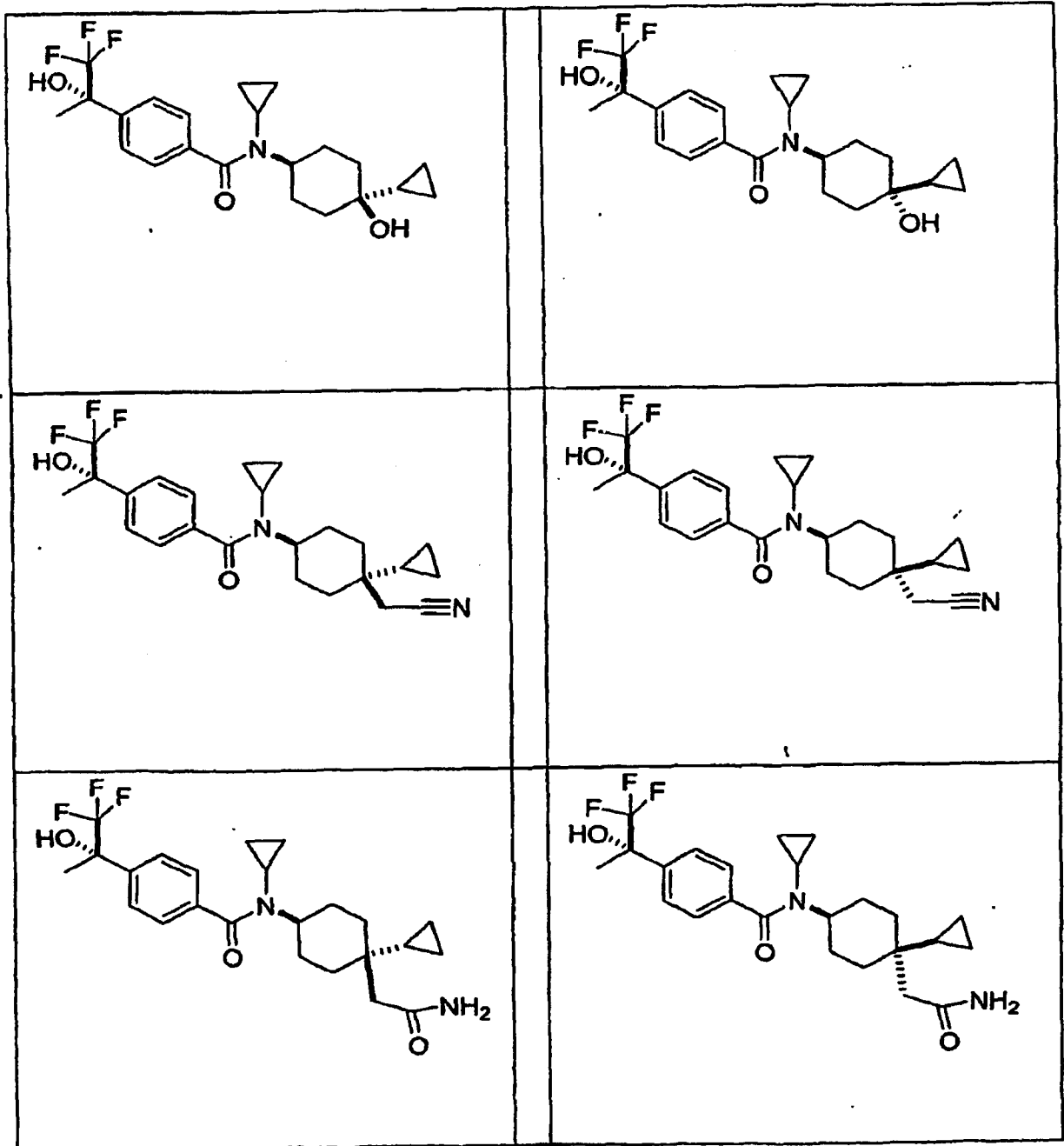
5 En otra realización, el resto R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> es:

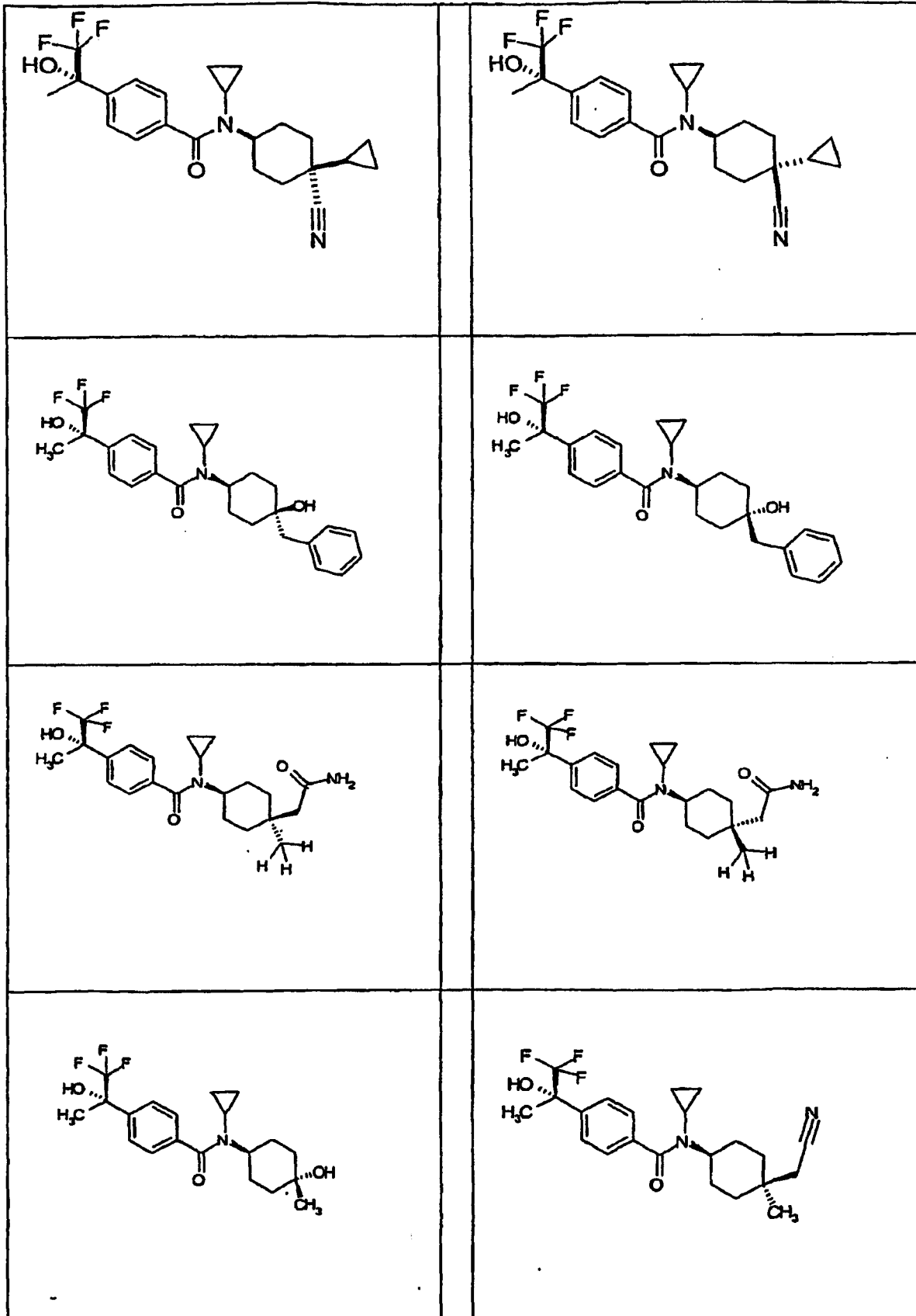


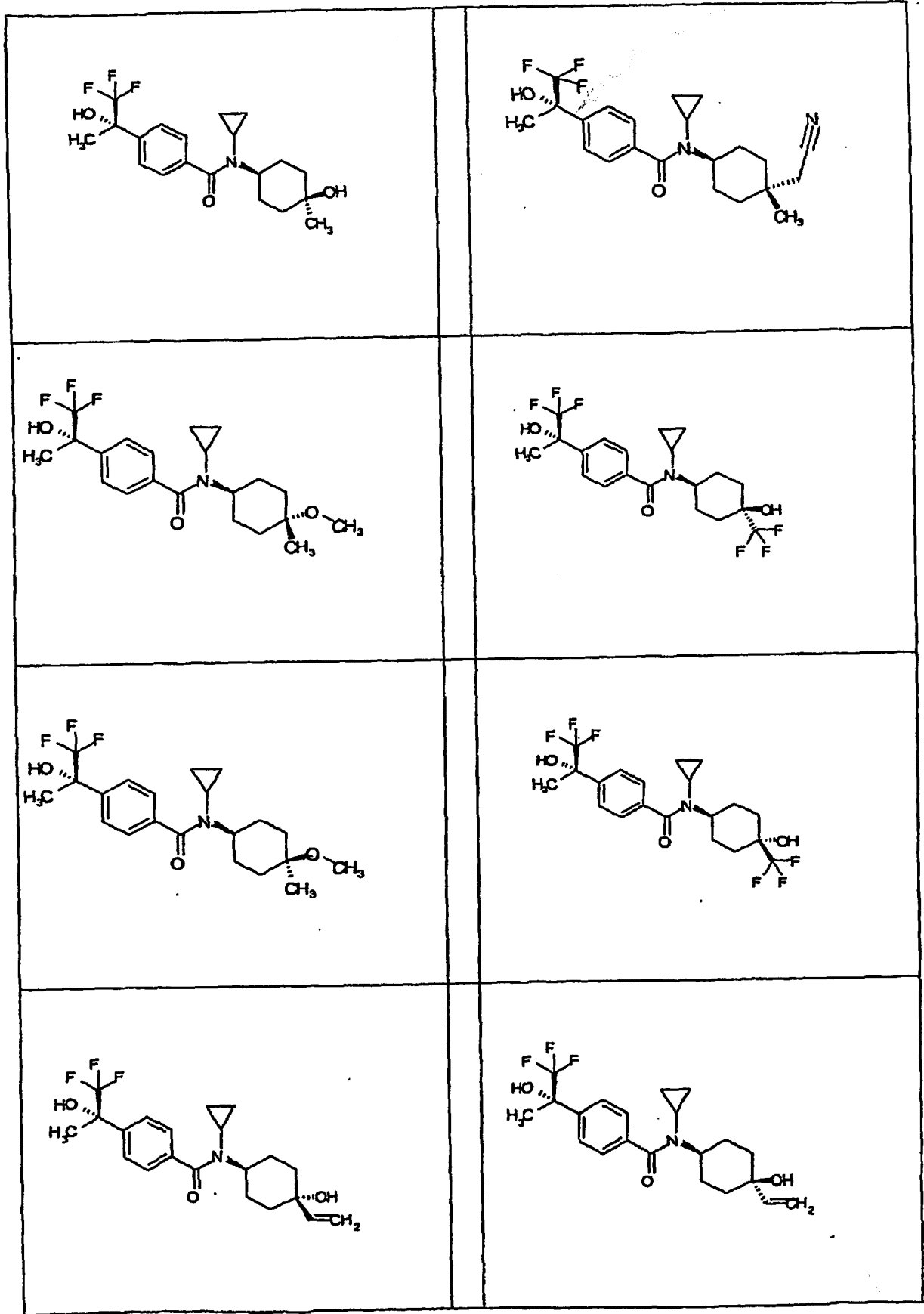
10 Los derivados de benzamida pueden tener centros asimétricos y, por tanto, existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Esta invención se refiere al uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros, de los derivados de benzamida, y mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que pueden emplearlos o contenerlos.

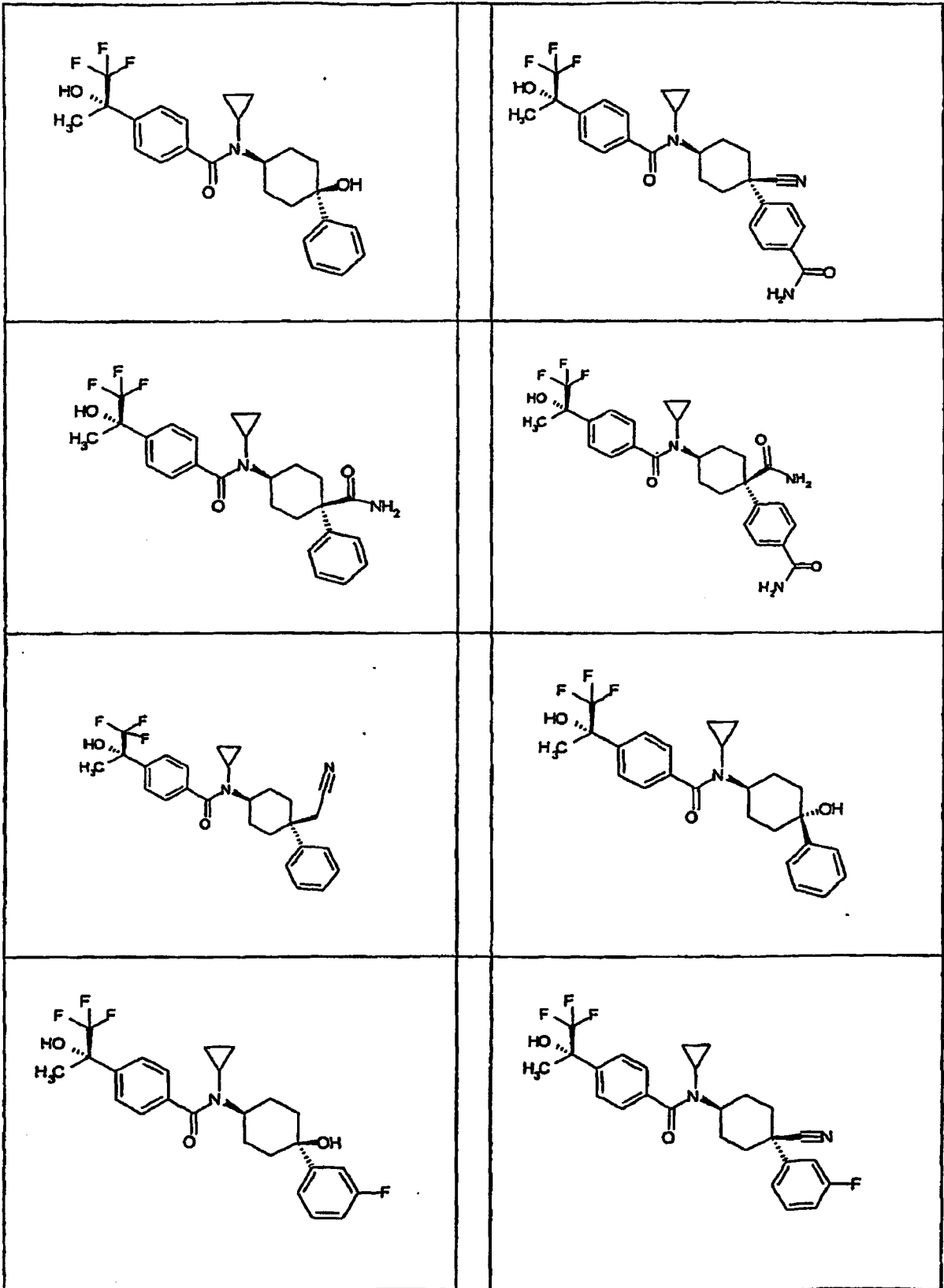
Debe observarse que los racematos, las mezclas racémicas y los estereoisómeros, particularmente mezclas diastereoméricas o compuestos diastereoméricamente puros y enantiómeros o compuestos enantioméricamente puros de los anteriores están todos englobados.

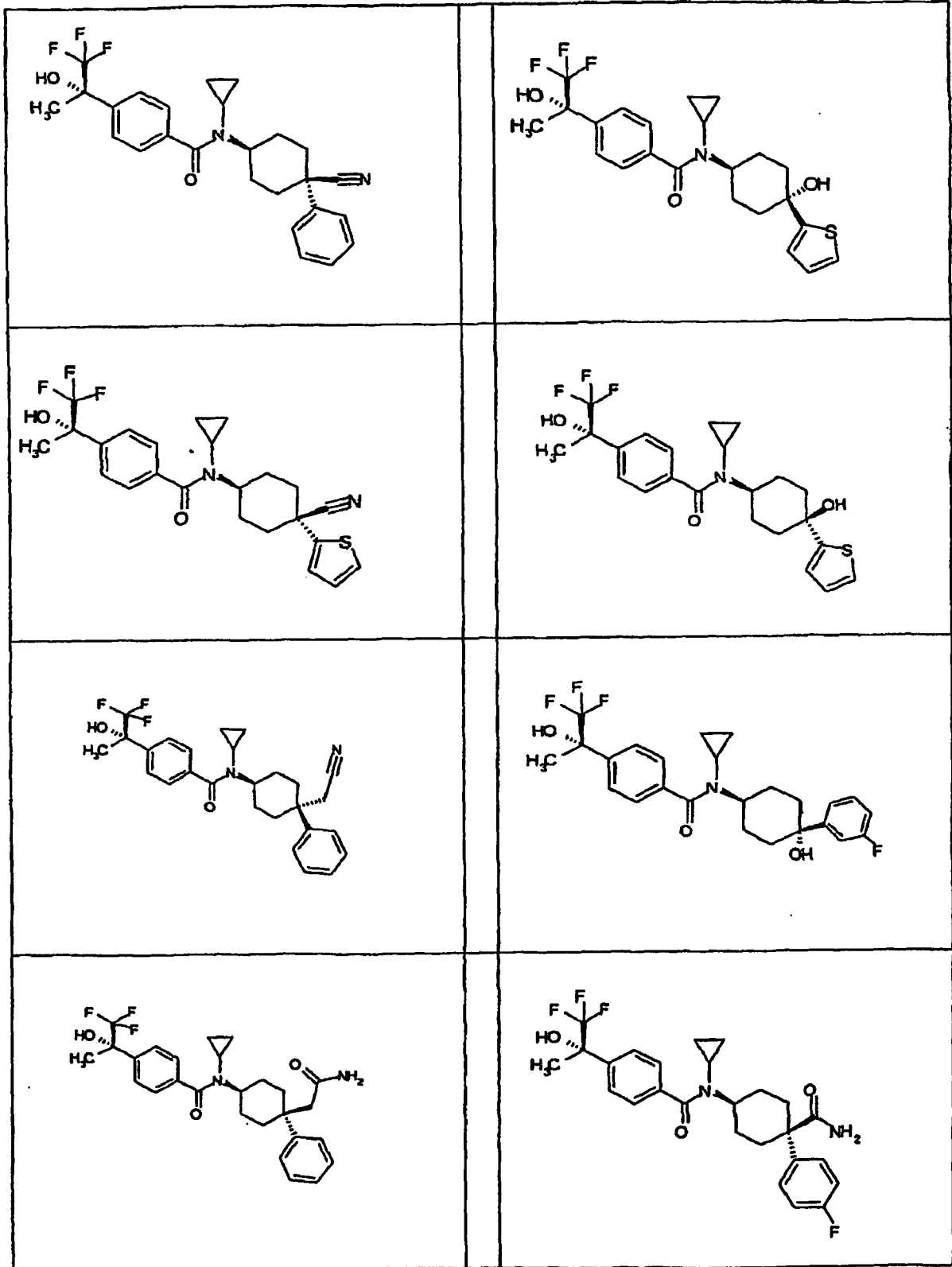
A continuación, se proporcionan ejemplos específicos de compuestos de fórmula (I):

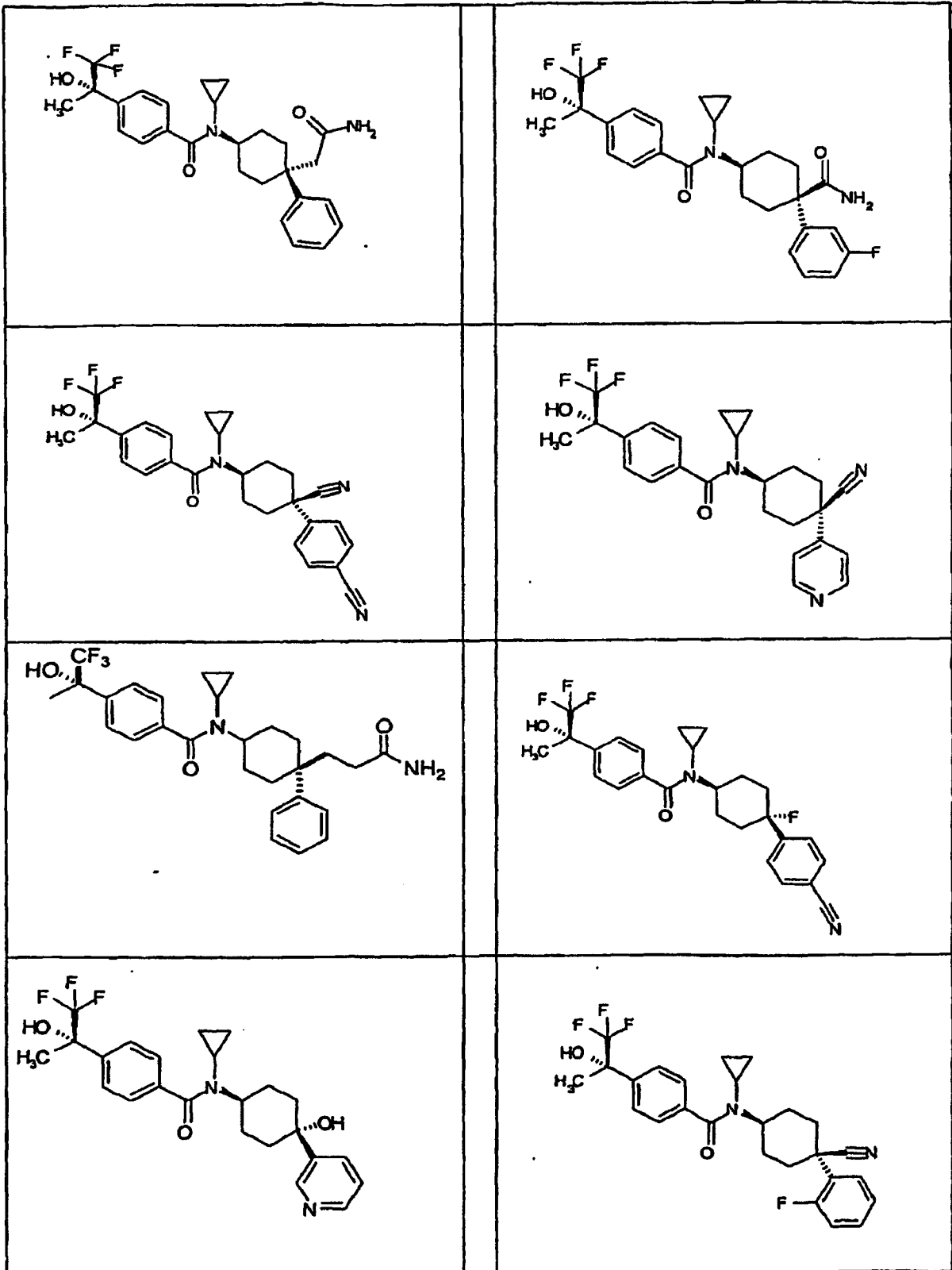


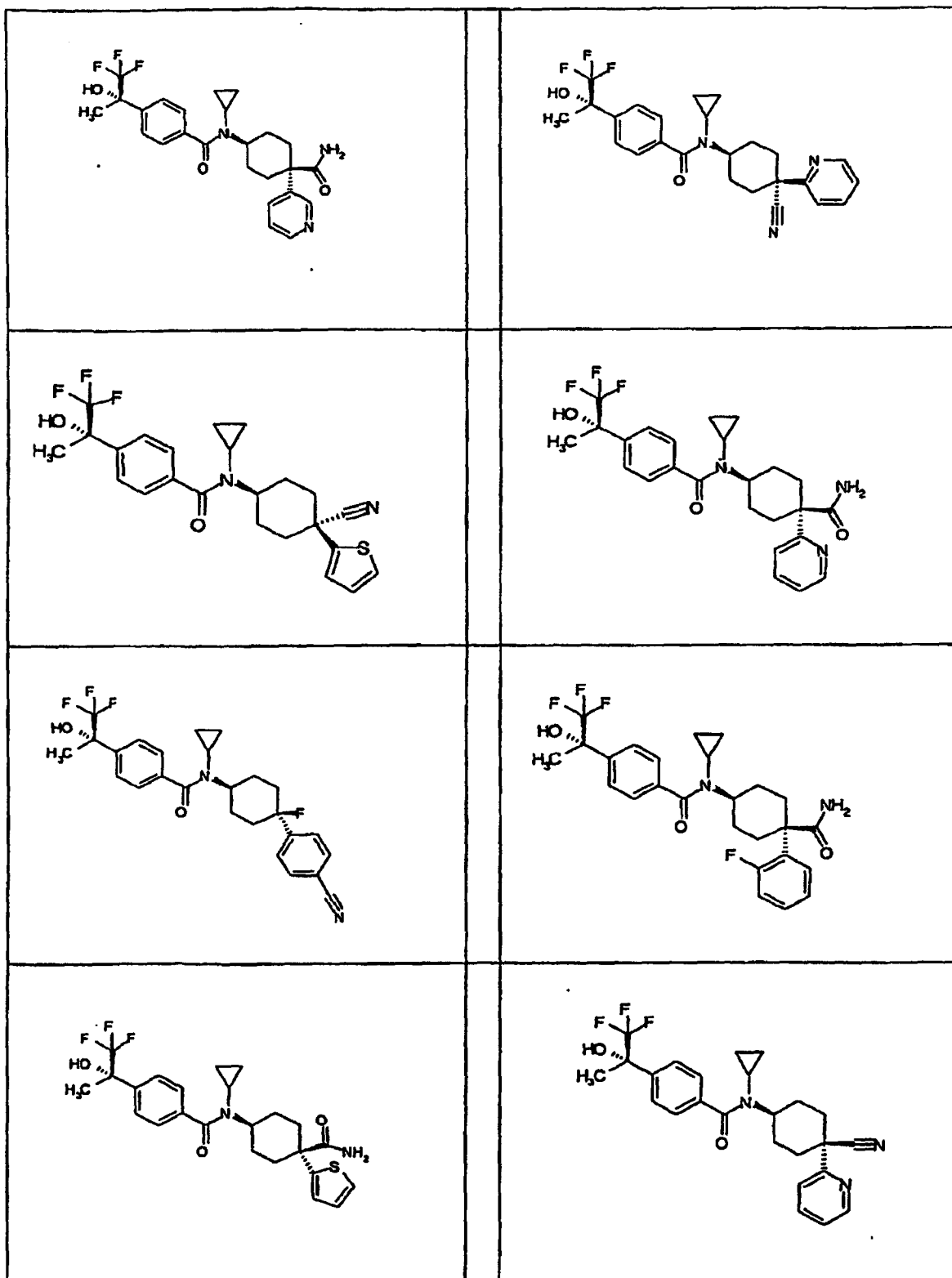


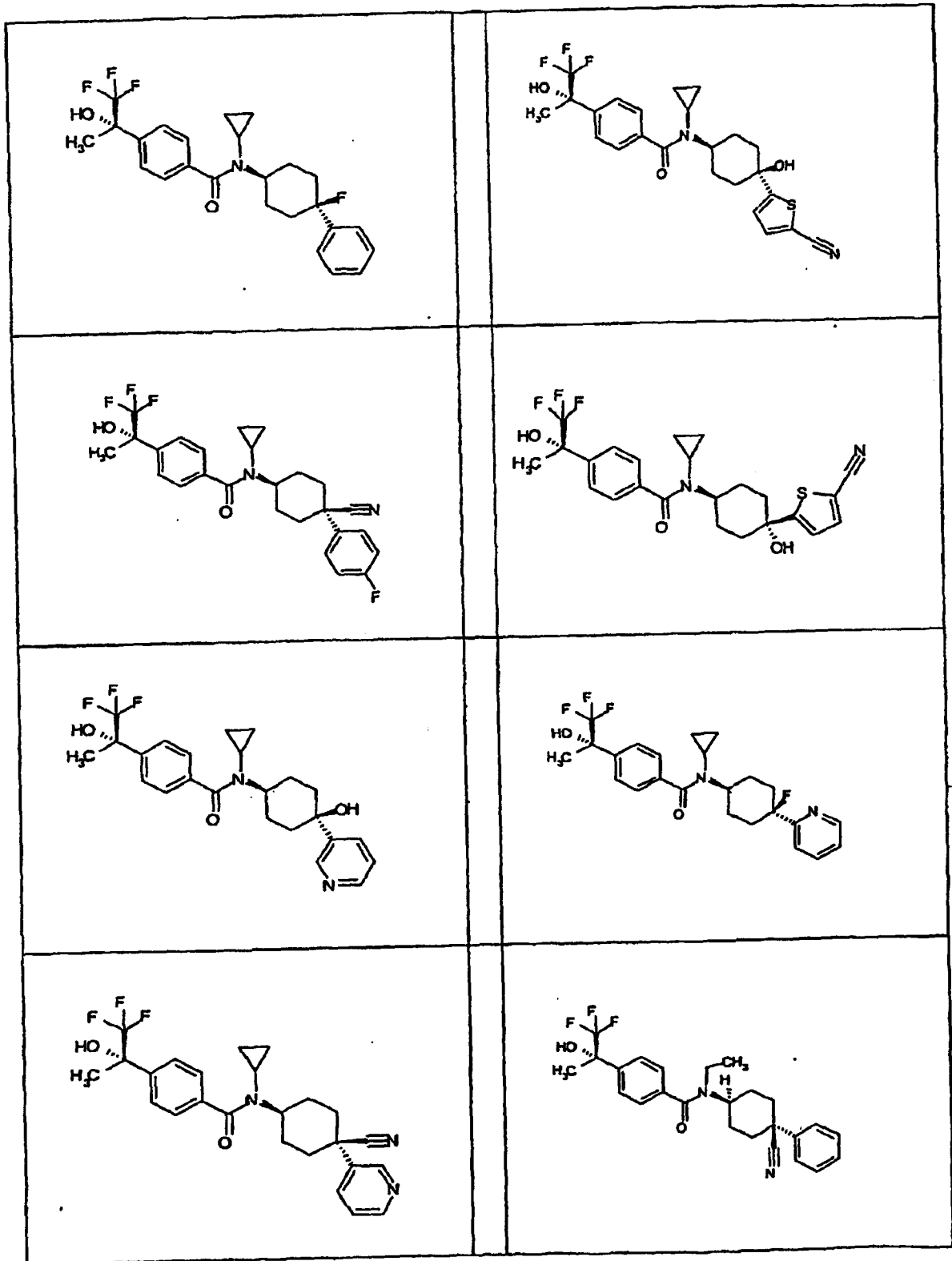


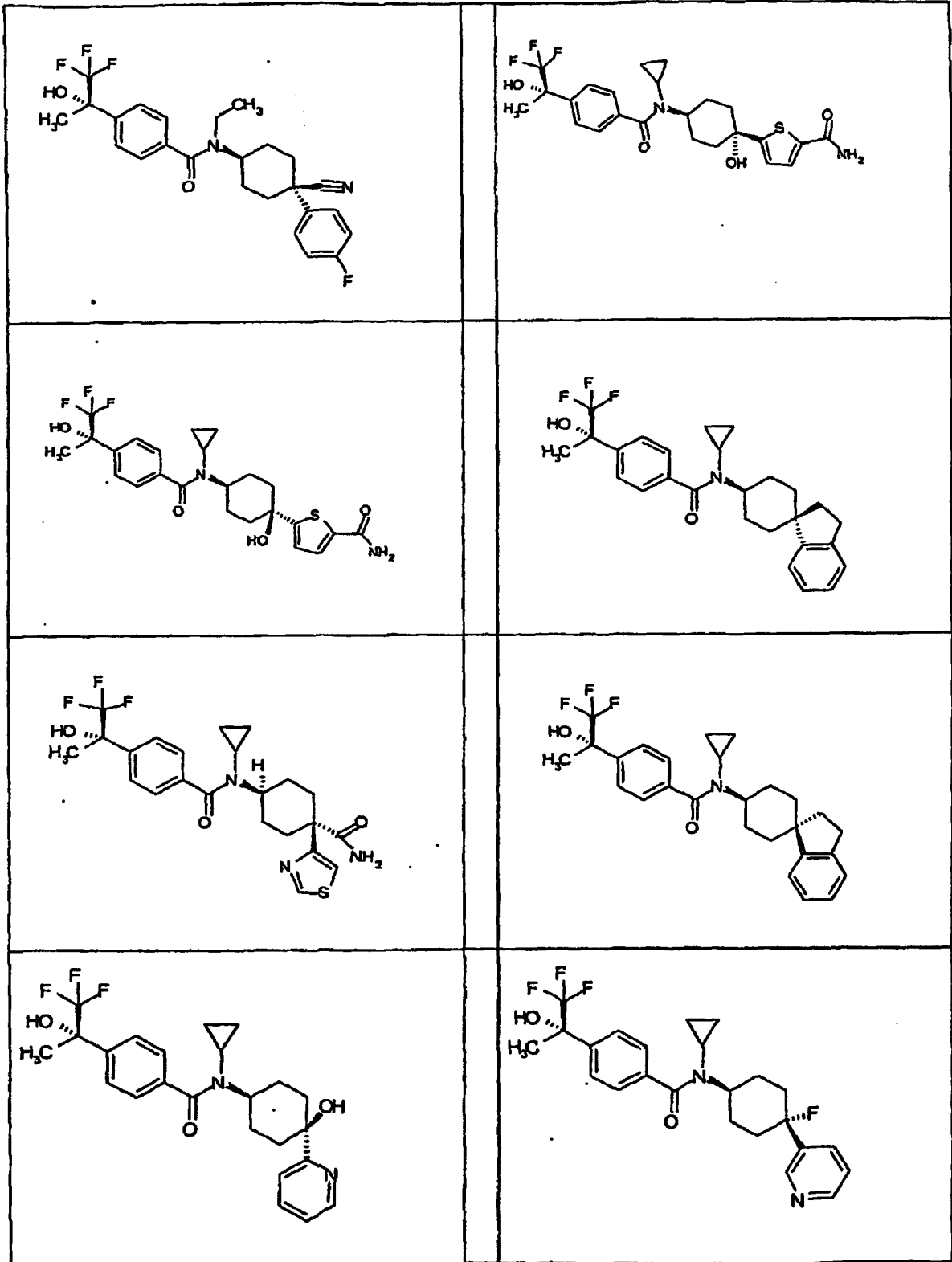


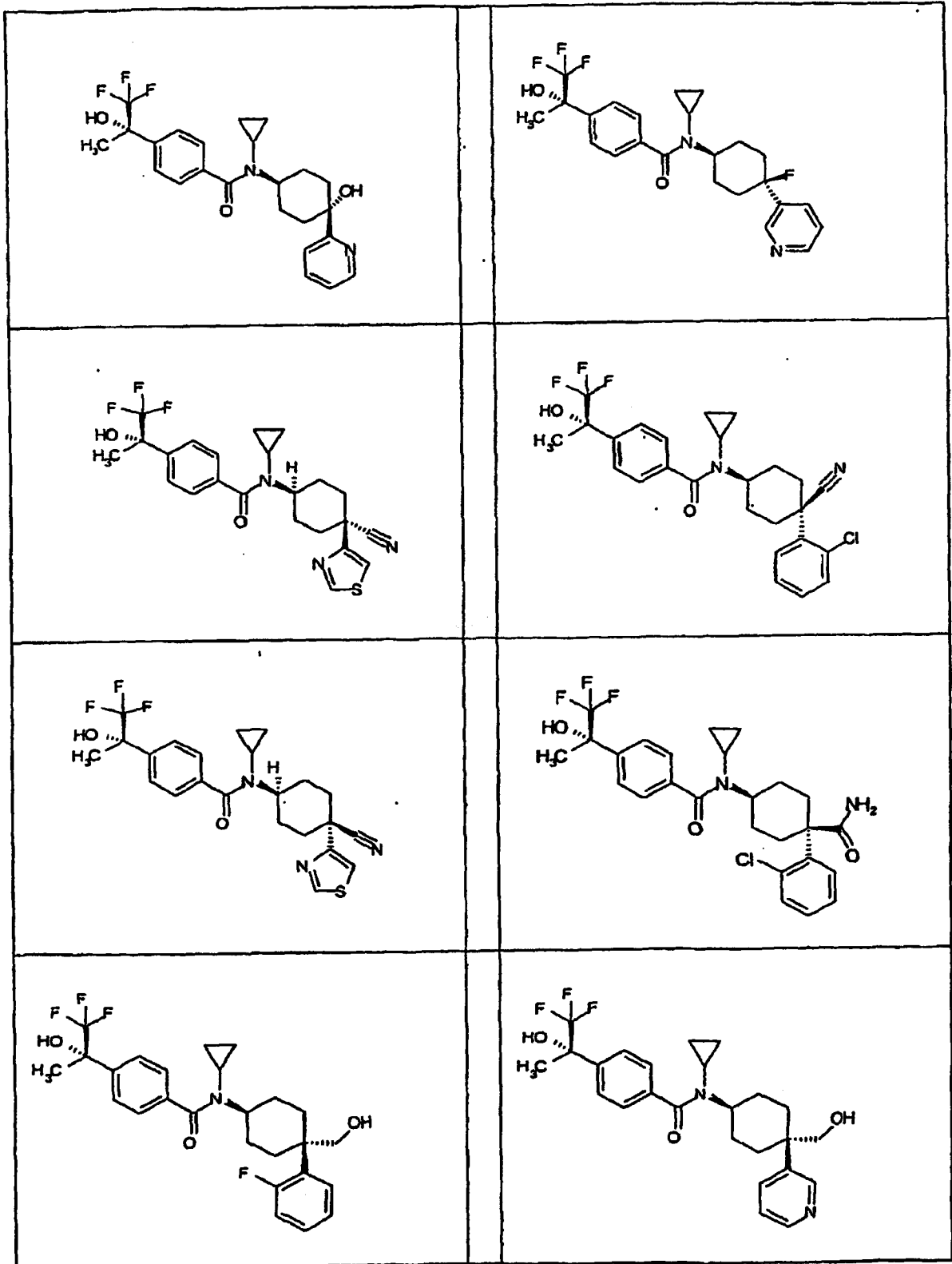


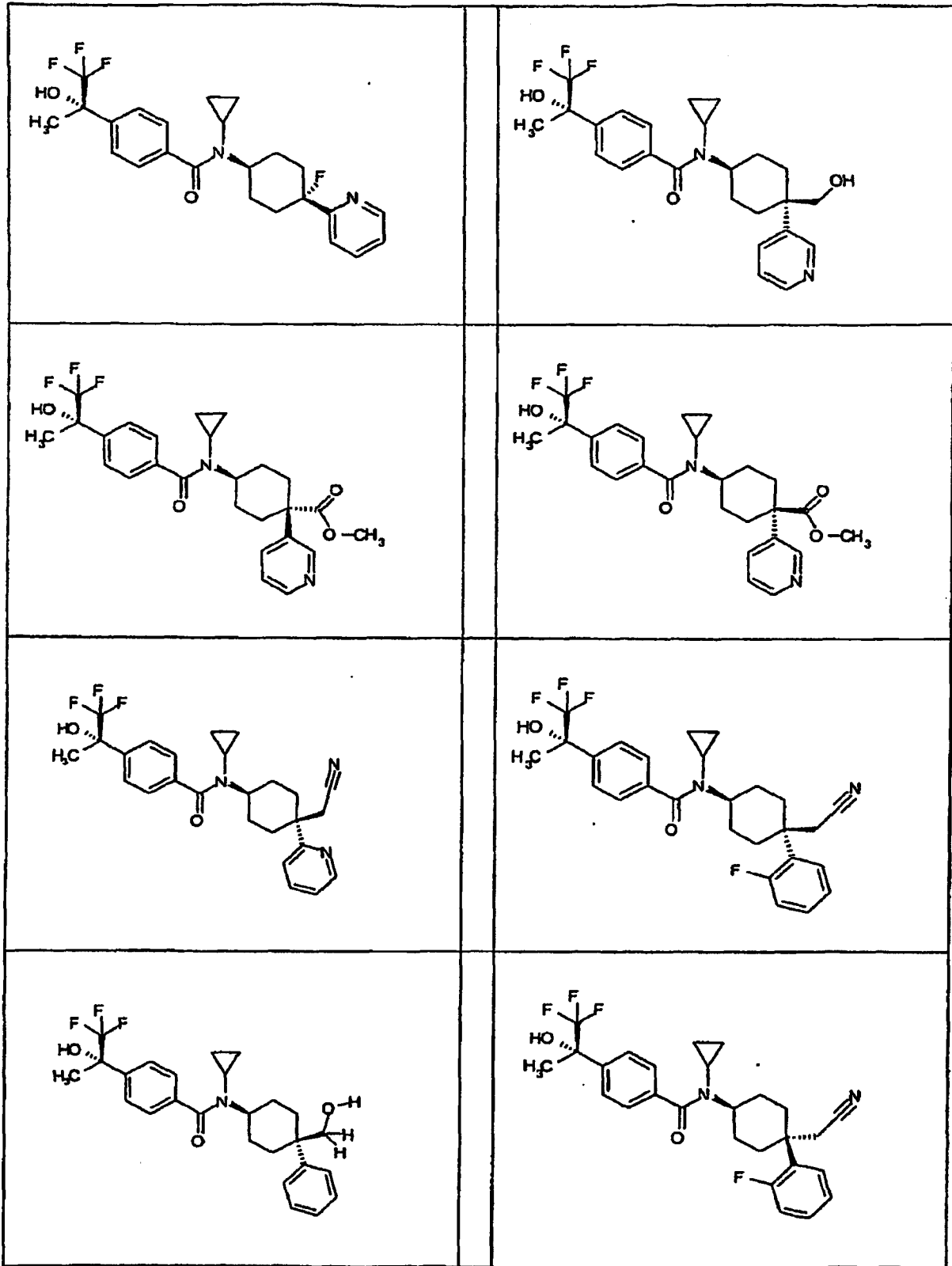


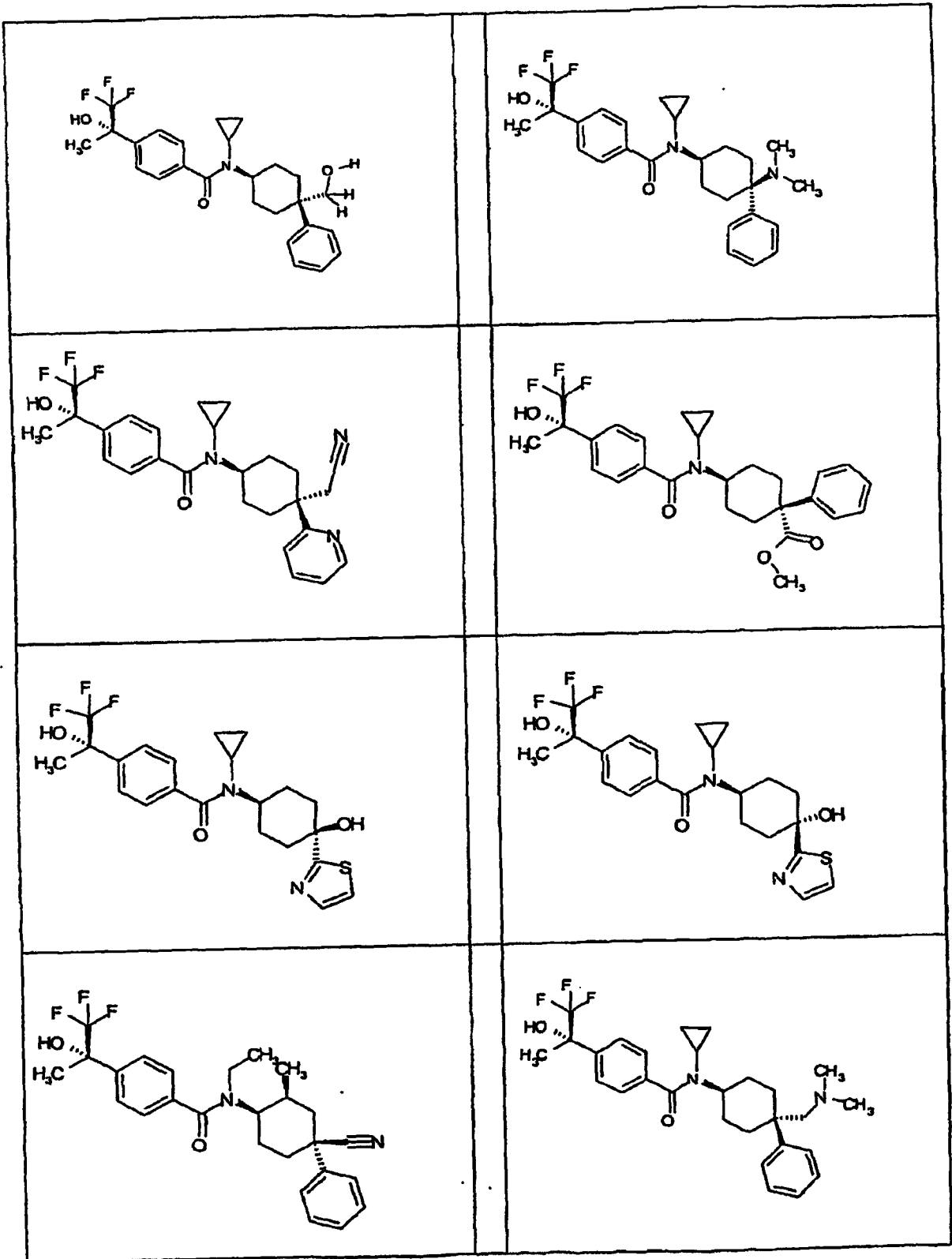


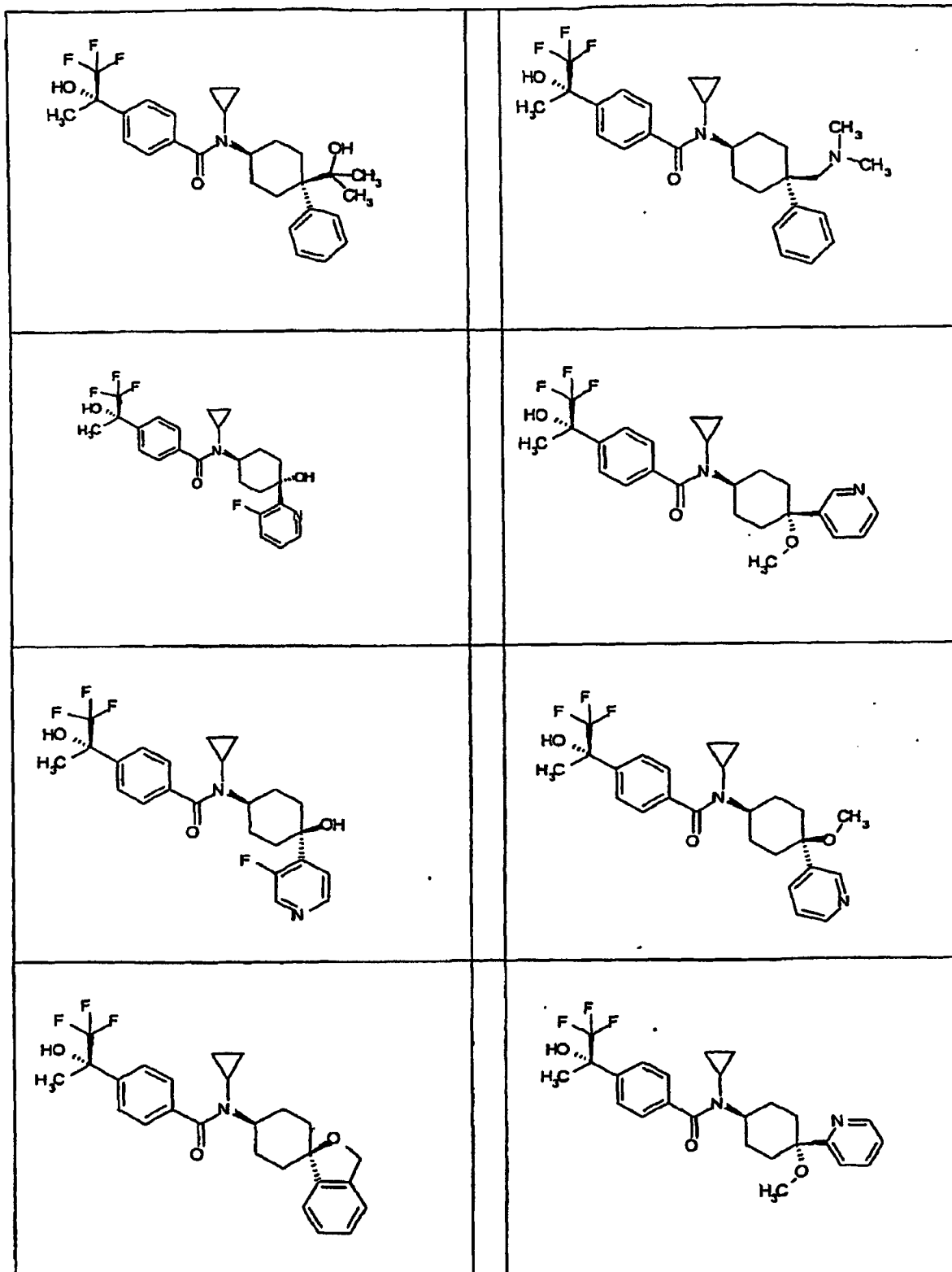


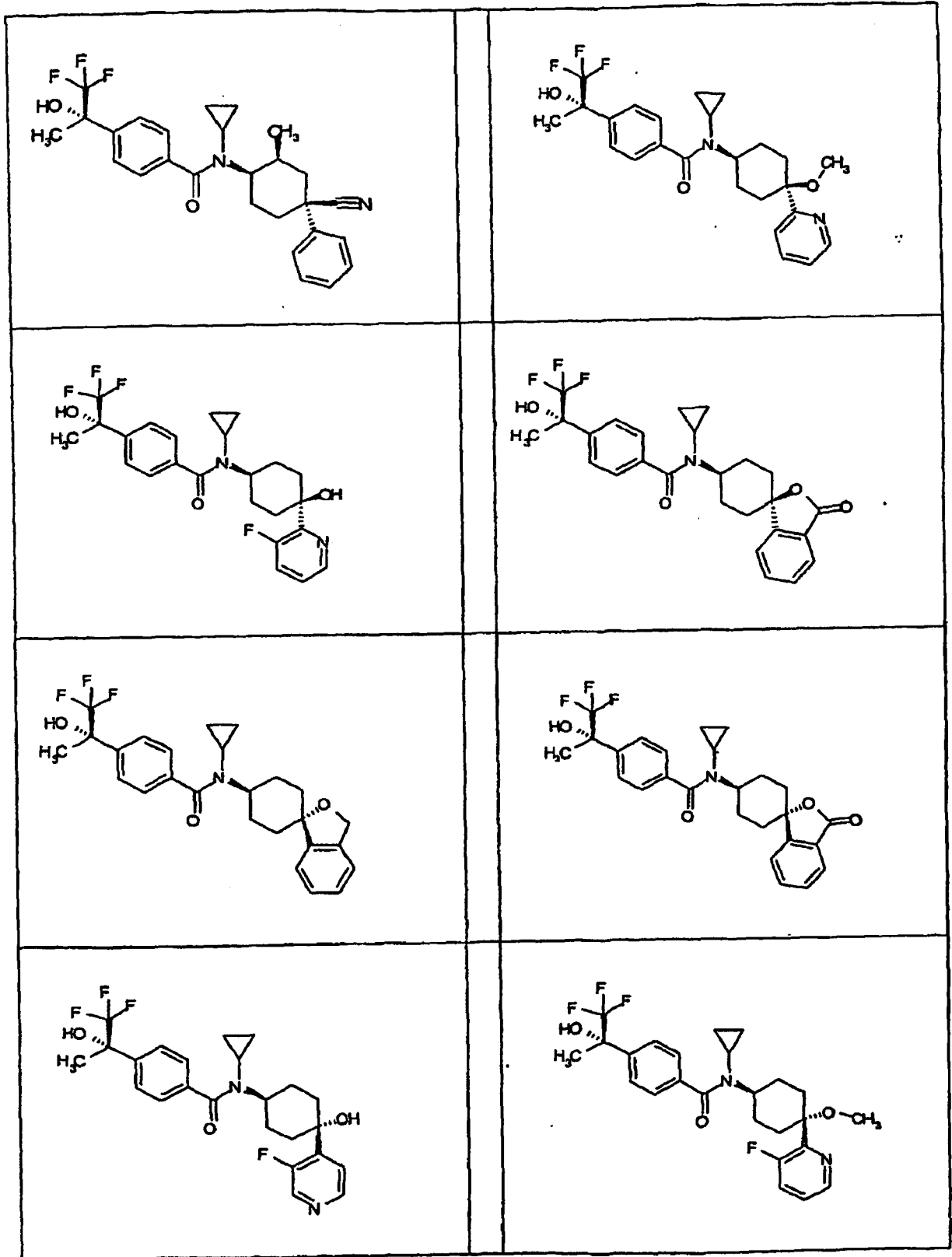


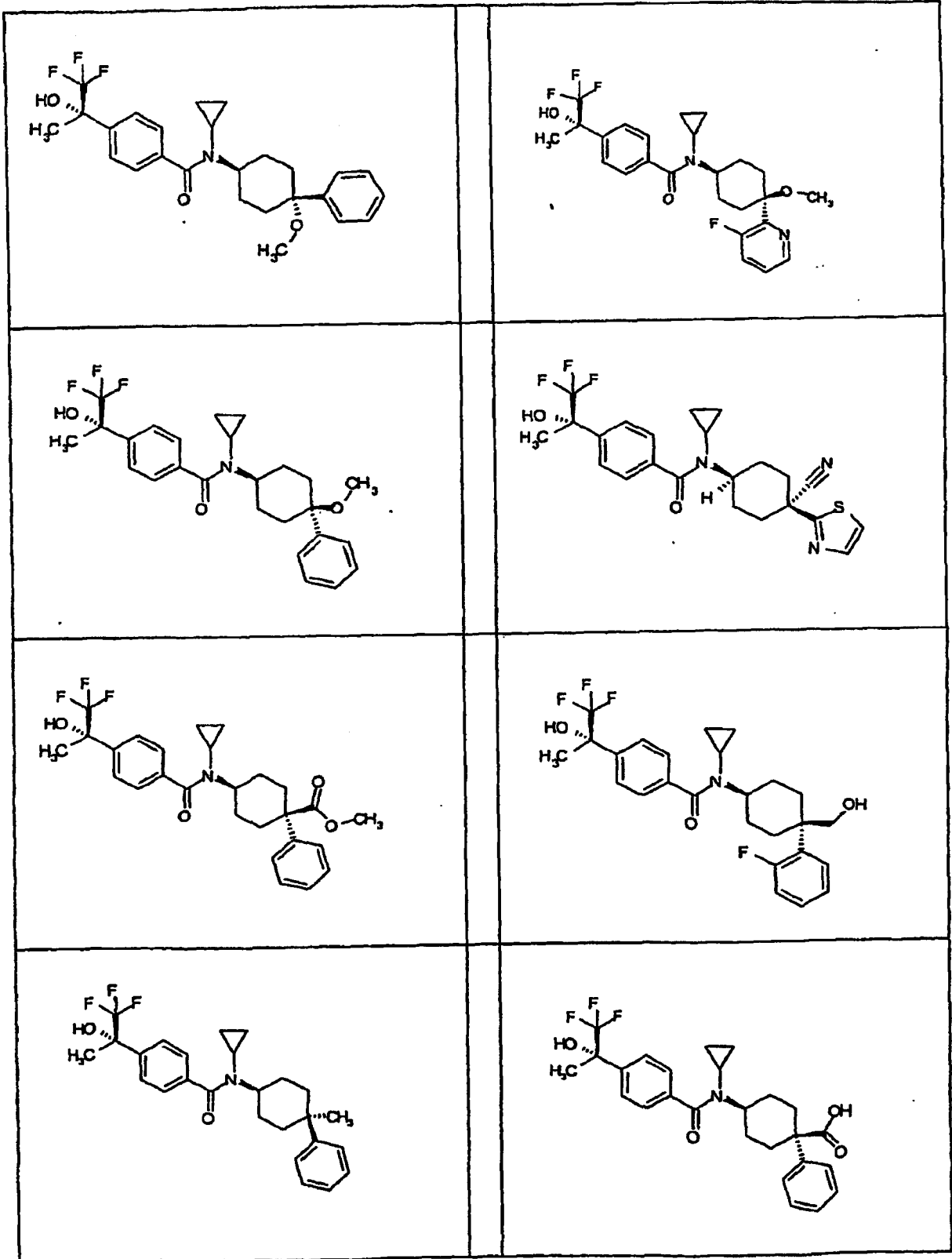


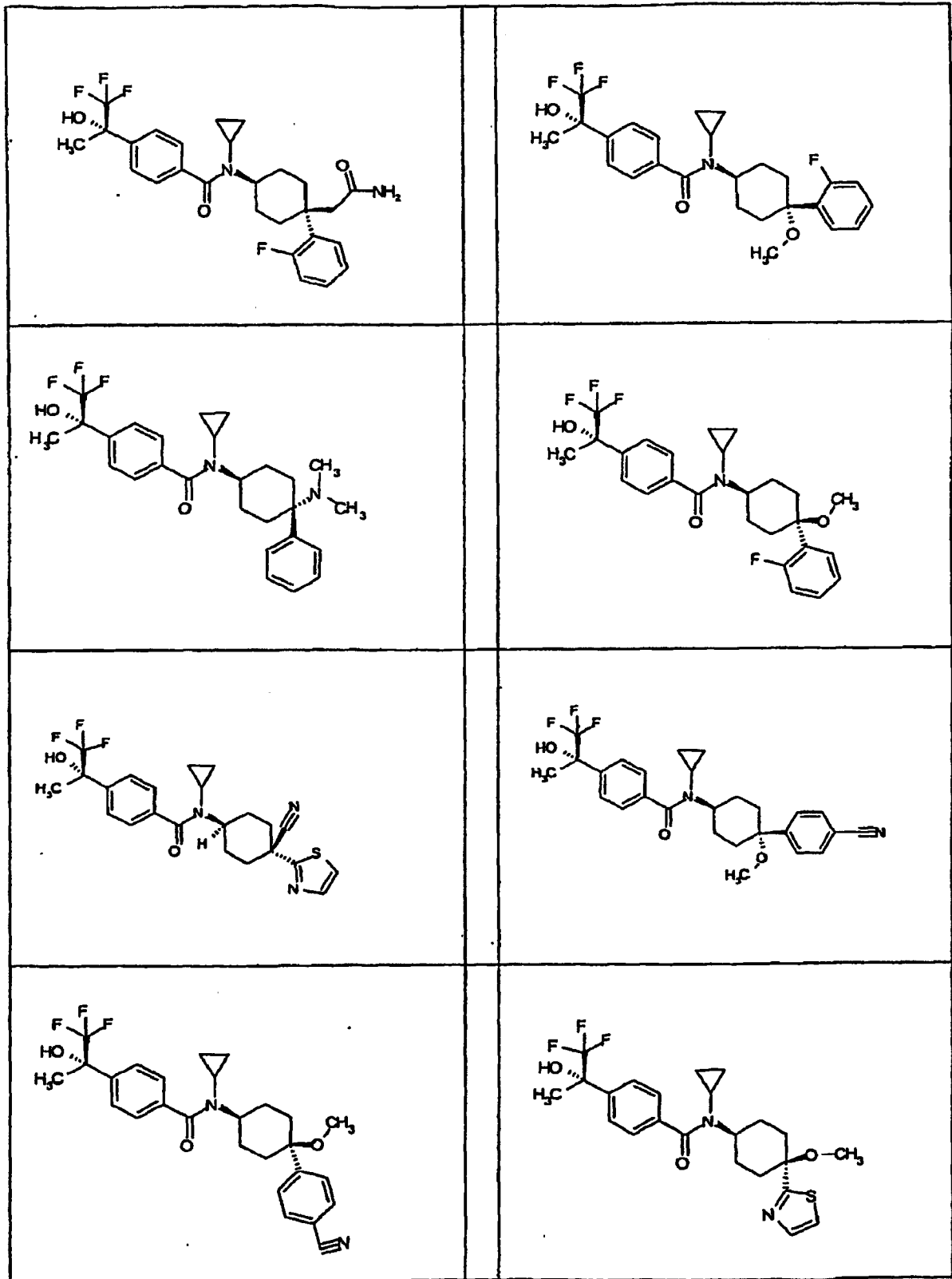


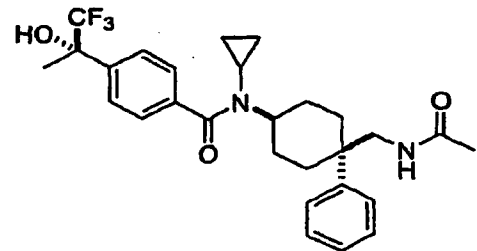
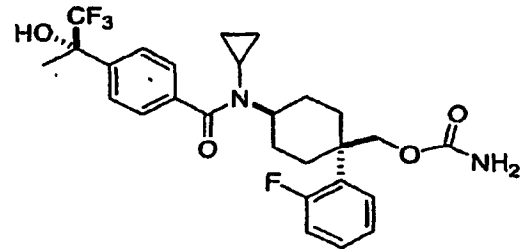
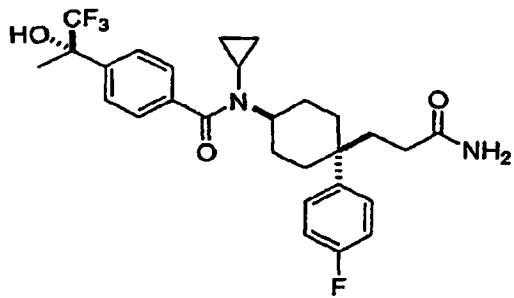
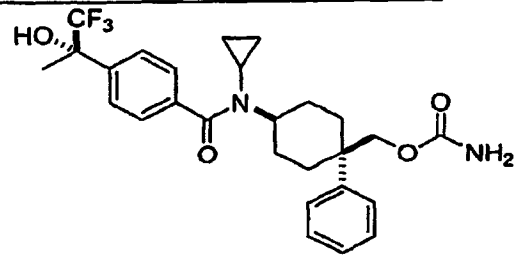
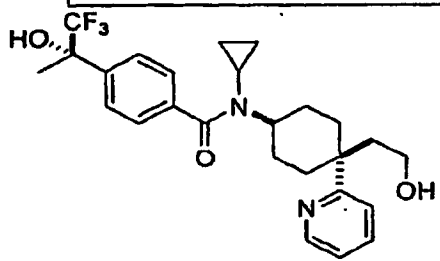
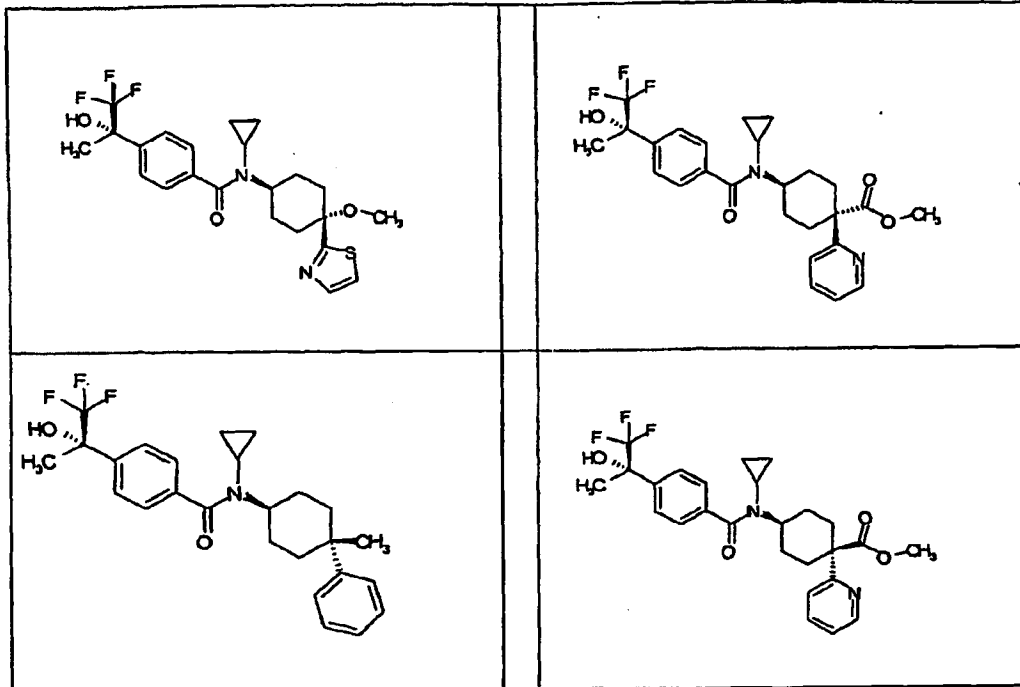


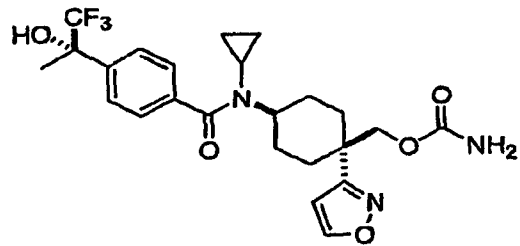
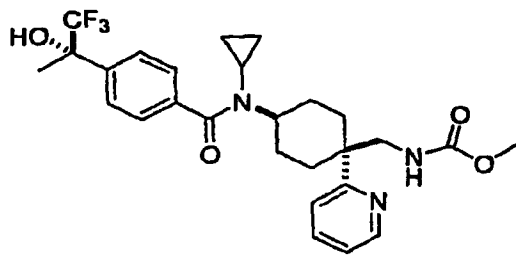
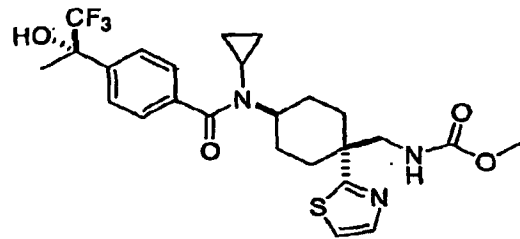
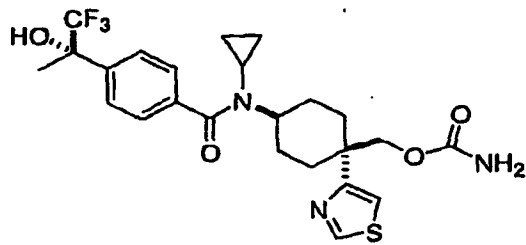
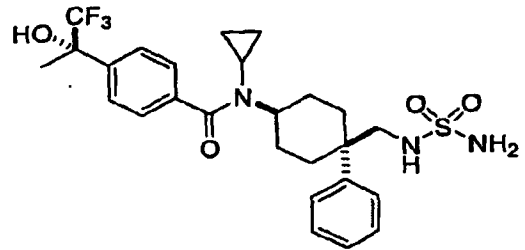
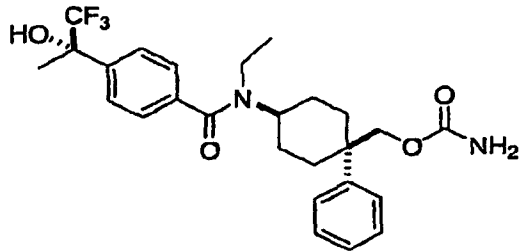
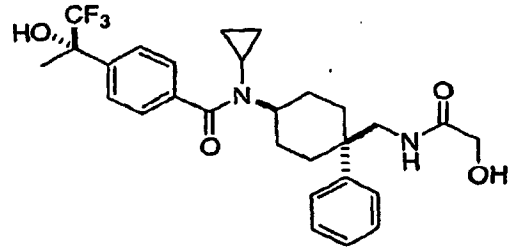
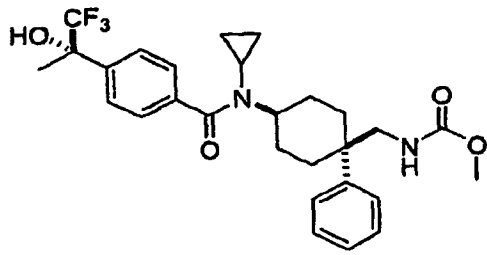
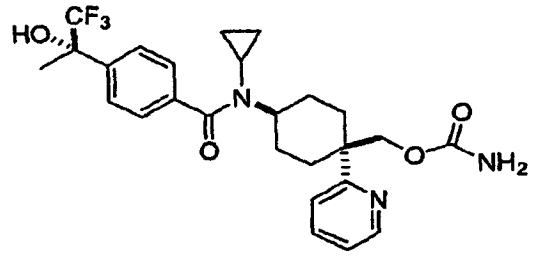
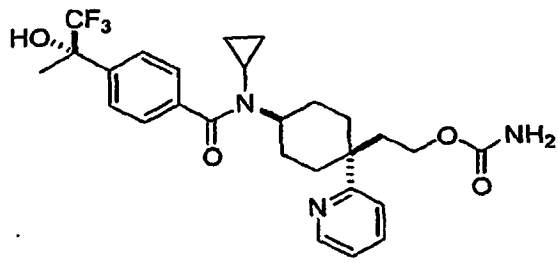


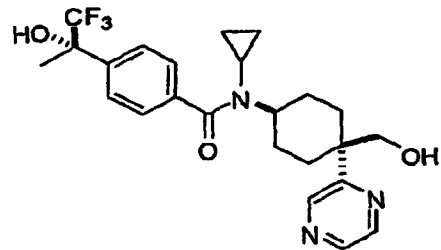
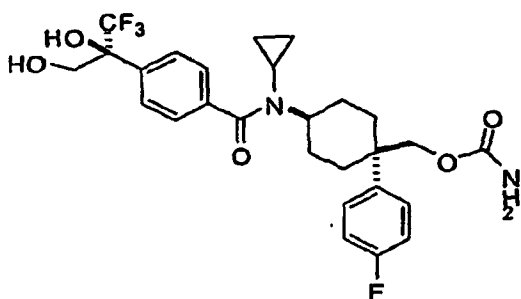
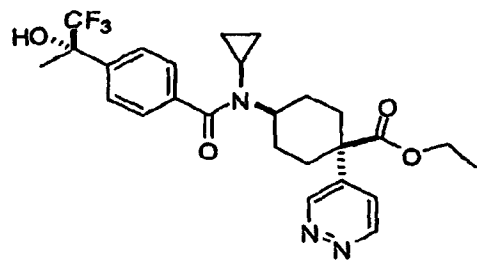
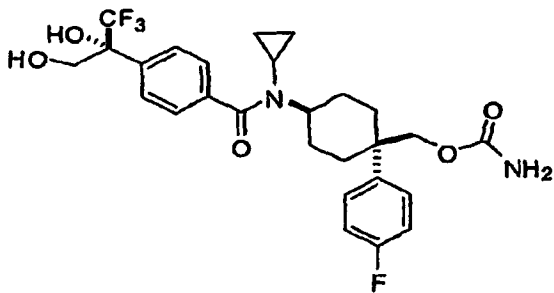
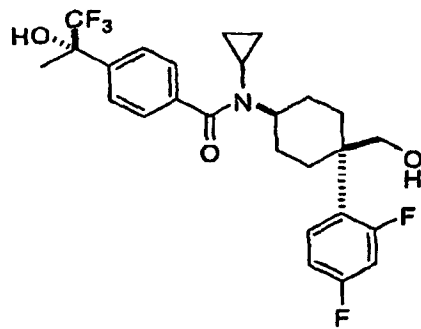
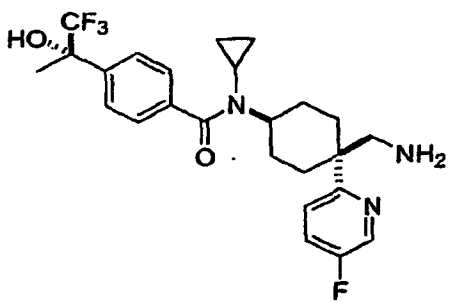
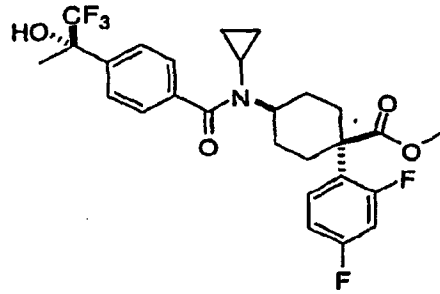
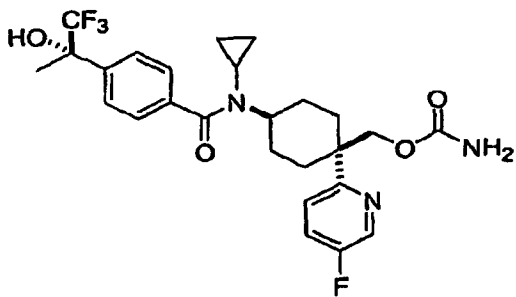
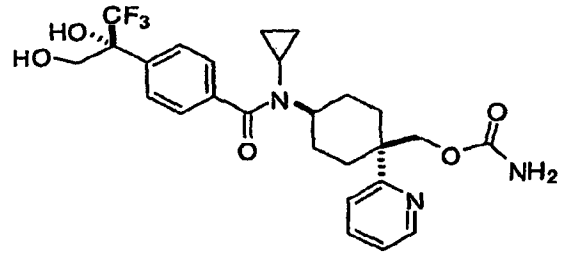
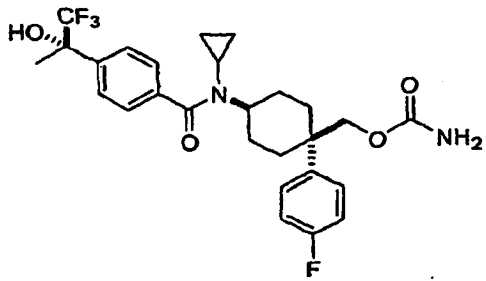


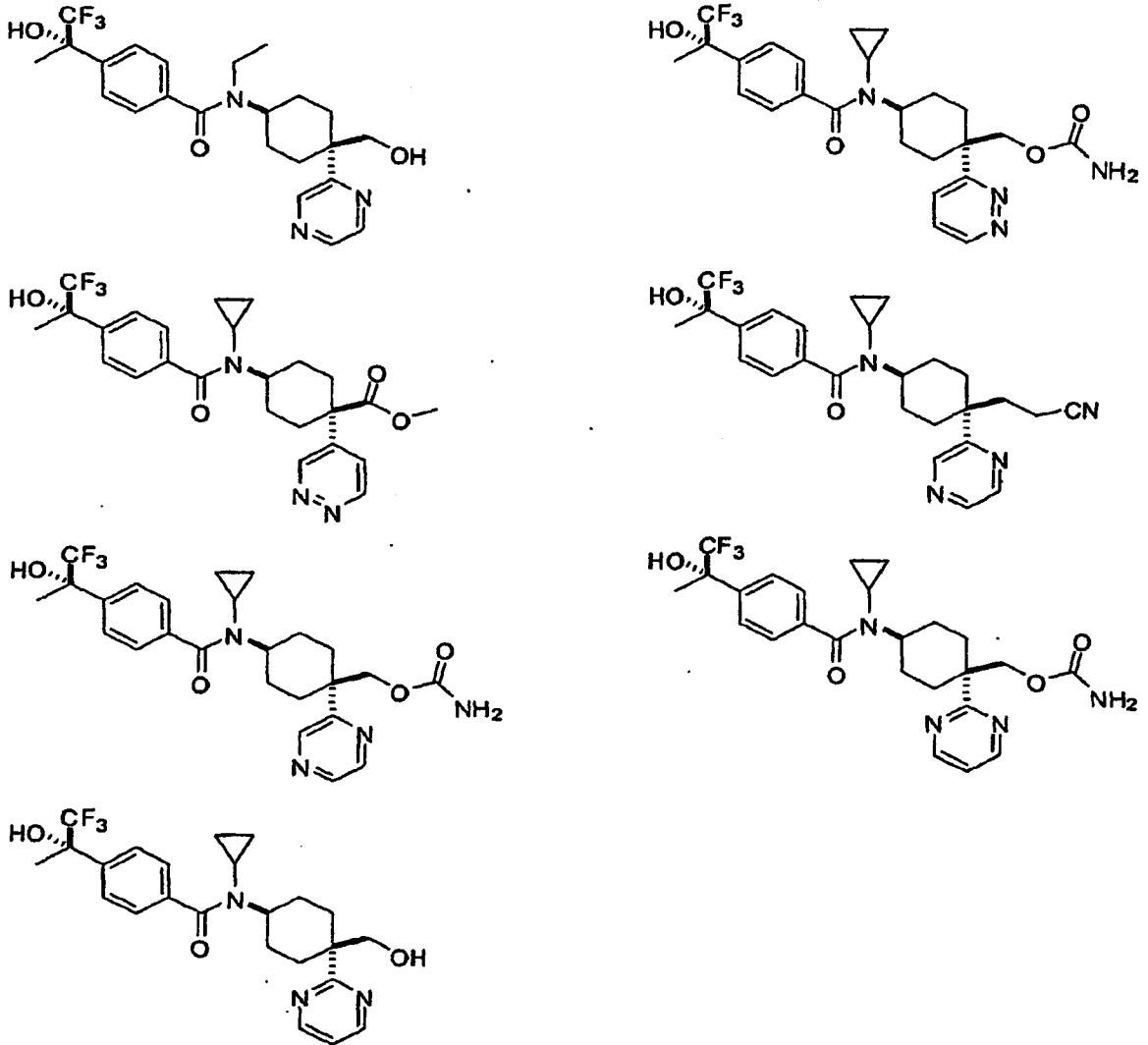




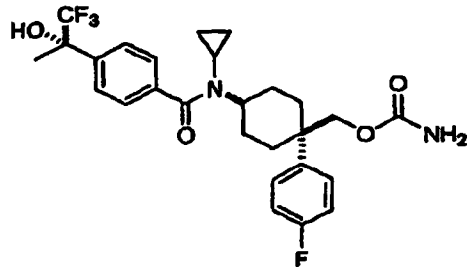






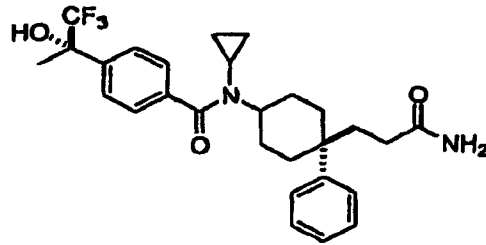


En una realización, opcionalmente en combinación con cualquier otra realización descrita en el presente documento, el compuesto es



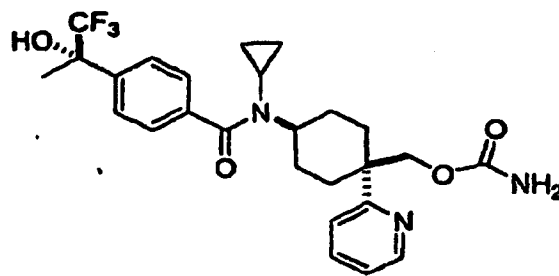
5 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, opcionalmente en combinación con cualquier otra realización descrita en el presente documento, el compuesto es



o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo

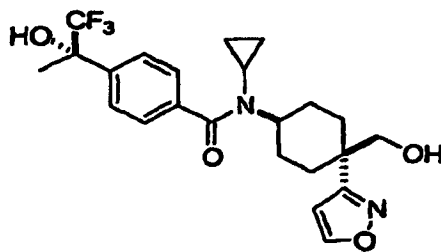
Aún en otra realización, opcionalmente en combinación con cualquier otra realización descrita en el presente documento, el compuesto es



5

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo

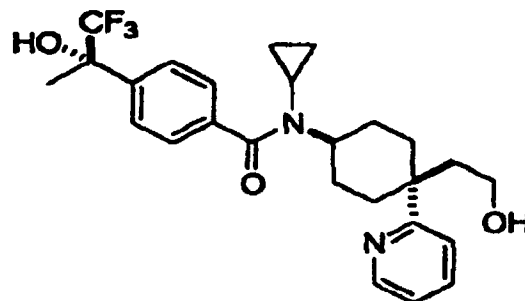
Todavía en otra realización, opcionalmente en combinación con cualquier otra realización descrita en el presente documento, el compuesto es



10

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo

Todavía en otra realización, opcionalmente en combinación con cualquier otra realización descrita en el presente documento, el compuesto es



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

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

aceptable.

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

5 La invención proporciona un derivado de benzamida para su uso en métodos para tratar diabetes que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida tal como se da a conocer en el presente documento, tal como de fórmula (I).

La invención también proporciona un derivado de benzamida para su uso en métodos para tratar obesidad que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida tal como se da a conocer en el presente documento, tal como de fórmula (I).

10 La invención proporciona además un derivado de benzamida para su uso en métodos para tratar un estado o trastorno mediado por HSD por que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida tal como se da a conocer en el presente documento, tal como de fórmula (I).

15 La invención proporciona además un derivado de benzamida para su uso en métodos para tratar un estado o trastorno mediado por  $11\beta$ -HSD1 que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida tal como se da a conocer en el presente documento, tal como de fórmula (I).

20 La invención proporciona además un derivado de benzamida para su uso en métodos para tratar un estado o trastorno mediado por  $11\beta$ -HSD2 que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida tal como se da a conocer en el presente documento, tal como de fórmula (I).

25 La invención proporciona además un derivado de benzamida para su uso en métodos para tratar un estado o trastorno mediado por  $17\beta$ -HSD3 que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida tal como se da a conocer en el presente documento, tal como de fórmula (I).

La invención proporciona además un derivado de benzamida para su uso en métodos para tratar un estado o trastorno que responde a HSD que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida tal como se da a conocer en el presente documento, tal como de fórmula (I).

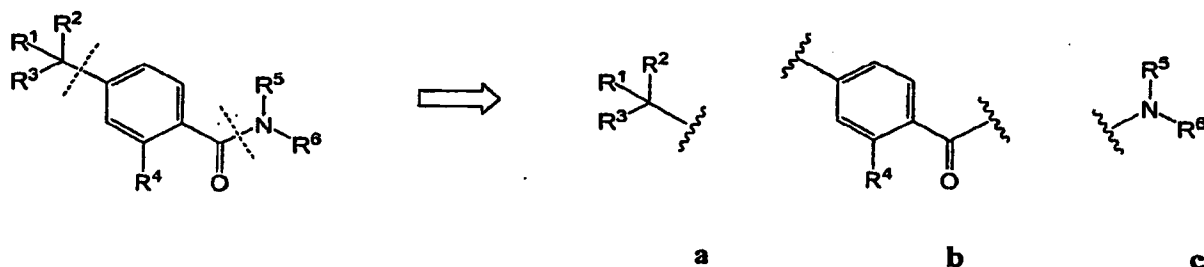
30 La invención proporciona además un derivado de benzamida para su uso en métodos para tratar un estado o trastorno que responde a  $11\beta$ -HSD1 que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida tal como se da a conocer en el presente documento, tal como de fórmula (I).

35 La invención proporciona además un derivado de benzamida para su uso en métodos para tratar un estado o trastorno que responde a  $11\beta$ -HSD2 que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida tal como se da a conocer en el presente documento, tal como de fórmula (I).

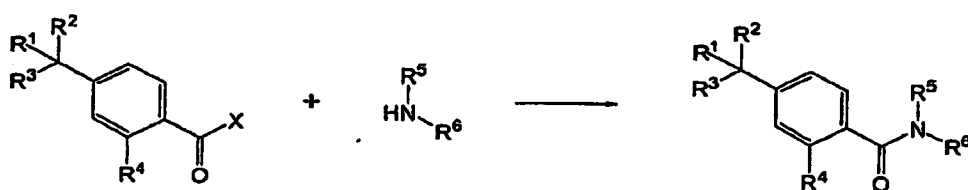
40 La invención proporciona además un derivado de benzamida para su uso en métodos para tratar un estado o trastorno que responde a  $17\beta$ -HSD3 que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida tal como se da a conocer en el presente documento, tal como de fórmula (I).

#### Preparación de los derivados de benzamida de fórmula I

45 Los expertos en la técnica reconocerán que existe una variedad de métodos disponibles para sintetizar las moléculas representadas en las reivindicaciones. En general, los métodos útiles para sintetizar los compuestos representados en las reivindicaciones consisten en tres partes, que pueden realizarse en cualquier orden: formación de un enlace amida, instalación de un grupo  $-CR^1R^2R^3$ , e instalación o modificación de grupos funcionales adjuntos al grupo  $-NR^5R^6$  y el anillo de arilo sustituido con  $R^4$ . La desconexión retrosintética de los compuestos de la invención en fragmentos a-c útiles para la construcción de los compuestos, se muestra a continuación:



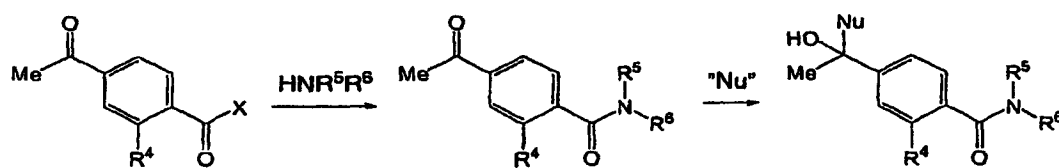
5 Varios métodos para la preparación de los compuestos reivindicados son a modo de ejemplo (ec. 1-3). La ecuación uno demuestra un método de formación de la unión amida. En el caso de la ec. 1, X puede elegirse de un grupo apropiado tal como OH, Cl y F, o de cualquier grupo que pueda activar un grupo carbonilo para el desplazamiento por una amina (por ejemplo, OSu, imidazol, etc.).



ec. 1

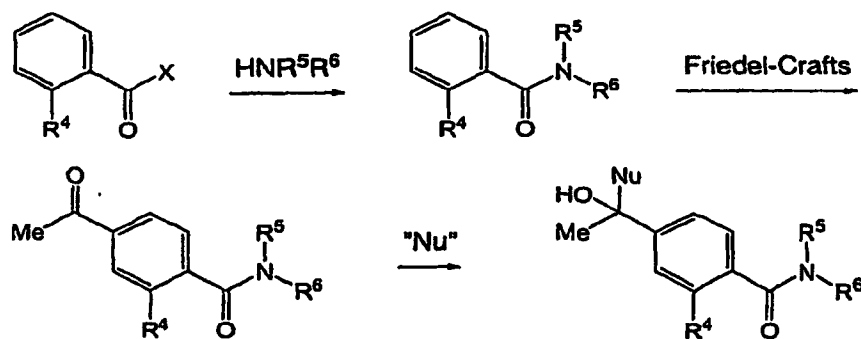
10 El acoplamiento al que se hace referencia en la ec. 1 puede verse ayudado por el uso de bases orgánicas o inorgánicas, agentes activantes tales como HBTU y también por catalizadores, en particular por aquellos catalizadores conocidos en la técnica que ayudan en la formación de enlaces amida, tales como DMAP, HOBT, etc. Las parejas de acoplamiento adecuadas incluyen un ácido carboxílico y una amina, un cloruro de acilo y una amina, un fluoruro de acilo y una amina, COOSu y una amina, etcétera. Los expertos en la técnica reconocerán que existen otras posibles combinaciones que también darán como resultado el producto deseado.

15 La instalación del grupo  $-CR^1R^2R^3$  puede producirse antes o después de la reacción de acoplamiento central, y el grupo puede modificarse además en diversos momentos durante la preparación de las moléculas reivindicadas. La ecuación 2 demuestra un método, en el que el grupo  $-CR^1R^2R^3$  puede instalarse en forma de una cetona antes de la reacción de acoplamiento central, seguido por modificación adicional para llegar a los compuestos de la invención. Tras el acoplamiento central, la adición de un nucleófilo ("Nu") tal como  $CF_3^-$  o  $CH_3^-$  mediante la adición de, por ejemplo,  $CF_3TMS$ , MeLi, MeMgBr o reactivo similar completa la instalación del grupo  $-CR^1R^2R^3$ . Esto puede estar seguido por la modificación adicional de sustituyentes para completar la preparación.



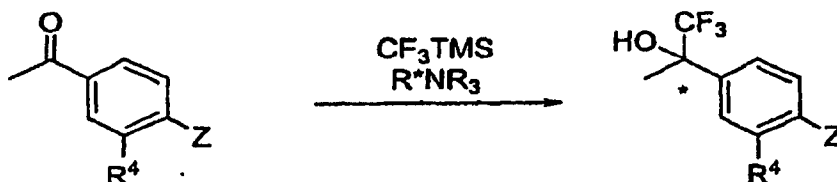
20 ec. 2

Alternativamente, el grupo  $-CR^1R^2R^3$  puede instalarse después del acoplamiento central mediante acilación de Friedel-Crafts, tal como se muestra en la ec. 3. Los expertos en la técnica entenderán que esto puede ser ventajoso o no dependiendo del patrón de sustituyentes. La modificación adicional como en las ec. 1 y 2 proporciona los compuestos de la invención.

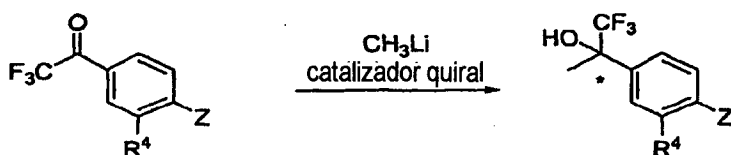


ec. 3

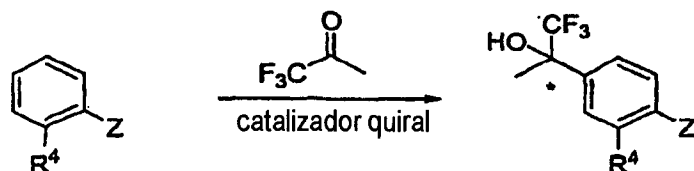
La introducción de un resto trifluorometil-carbinol puede lograrse mediante una variedad de métodos, algunos de los que se ejemplifican en las ec. 4-6. Puede introducirse en grupo  $\text{CF}_3$  mediante la adición a una cetona usando  $\text{CF}_3\text{TMS}$  y TBAF, o la base de amonio cuaternario de TBAF puede sustituirse por una base cuaternaria quiral, tal como en la ec. 4, para producir preferentemente un enantiómero en exceso (para un ejemplo, véase Caron *et al.* (2003) *Synthesis* 1693-1698). Otro método útil es la adición quiral de un nucleófilo tal como MeLi o MeMgBr mediado por un aditivo de amina o aminoalcohol (ec. 5) a una trifluorometilcetona (para un ejemplo, véase Thompson *et al.* (1995) *Tetrahedron Lett.* 49:8937-8940). Aún otro método útil es la alquilación de Friedel-Crafts (ec. 6), que puede realizarse de un modo que se proporcionen productos ópticamente activos mediante el uso de catalizadores quirales tales como catalizadores de titanio derivados de binaftol (Ishii *et al.* (2000) *J. Org. Chem.* 65:1597-1599), y catalizadores de cobre quirales (Zhuang *et al.* (2001) *J. Org. Chem.* 66:1009-1013). La dihidroxilación asimétrica de trifluorometil-estireno puede ser un método altamente selectivo para sintetizar este tipo de carbinol quiral. La dihidroxilación de Sharpless está bien establecida y habitualmente es altamente enantioselectiva. Tal como se muestra, se transfiere el diol al sulfato cíclico correspondiente. Entonces puede reducirse el sulfato, proporcionando la posterior hidrólisis el carbinol deseado (ec. 7). Un experto en la técnica entenderá que una variedad de métodos están disponibles para esta transformación. Para la preparación más eficaz de cualquier compuesto particular en las reivindicaciones, un experto en la técnica reconocerá que el momento de la introducción del grupo  $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^3$  puede variar, y puede ser la primera transformación, la última o una intermedia en la preparación de un compuesto dado.



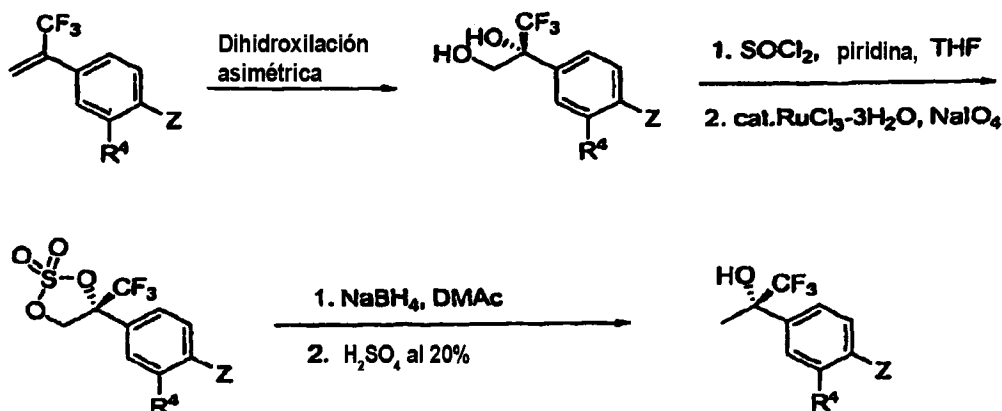
ec. 4



20 ec. 5



ec. 6



ec. 7

Una variedad de los métodos descritos anteriormente se han usado para preparar compuestos de la invención, algunos de los que se ejemplifican en los ejemplos.

#### Composiciones farmacéuticas

- 5 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria única que comprenden un derivado de benzamida, o un estereoisómero, sal, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, también están englobadas por la invención. Las formas de dosificación individuales de la invención pueden ser adecuadas para la administración oral, mucosa (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección en bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica.
- 10 Las formas de dosificación unitaria única de la invención son adecuadas para la administración oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular o intraarterial) o transdérmica a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; sellos para medicamentos; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; pomadas;
- 15 cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; escayolas; disoluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, inhaladores o pulverizadores nasales); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración oral o mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), disoluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por
- 20 ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de las formas de dosificación de la invención variará normalmente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de la inflamación o una enfermedad relacionada puede contener mayores cantidades de uno o más de los principios activos que comprende que una

25 forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener menores cantidades de uno o más de los principios activos que comprende que una forma de dosificación usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Éstas y otras maneras en que variarán las formas de dosificación englobadas por esta invención unas respecto a otras resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack

30 Publishing, Easton PA (1990).

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más portadores, excipientes o diluyentes. Se conocen bien excipientes adecuados por los expertos en la técnica de la farmacia, y se proporcionan ejemplos no limitativos de excipientes adecuados en el presente documento. Si un excipiente particular es adecuado

35 para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica incluyendo, pero sin limitarse a, la manera en que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, formas de dosificación orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para su uso 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 engloba además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras (por ejemplo, <1% de agua) que comprenden principios activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos

40 compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, el 5%) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como medio de simulación del almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características

- tales como el término de caducidad o la estabilidad de formulaciones con el tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran significación puesto que se encuentran comúnmente humedad y/o humedad ambiental durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.
- 5 Pueden prepararse composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención usando componentes anhidros o que contienen baja humedad o condiciones de baja humedad o baja humedad ambiental. 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 anhidras si se espera un contacto sustancial con
- 10 humedad y/o humedad ambiental durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento.
- Debe prepararse una composición farmacéutica anhidra y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras pueden envasarse usando materiales que se sabe que impiden la exposición a agua de manera que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envasado adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas metálicas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), paquetes de tipo blíster y paquetes de tiras.
- 15 La invención engloba además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompone un principio activo. Tales compuestos, que se denominan en el presente documento como "estabilizadores," incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sales.
- 20 Los derivados de benzamida pueden administrarse a un mamífero (ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, animal bovino, cerdo, mono, etc.) como modulador de 11 $\beta$ -HSD1, un fármaco profiláctico o terapéutico de diabetes, un fármaco profiláctico o terapéutico de complicación diabética (retinopatía, nefropatía, neuropatía, infarto cardiaco e infarto cerebral basado en arteriosclerosis, etc.), un fármaco profiláctico o terapéutico de hiperlipemia, un fármaco profiláctico o terapéutico de obesidad, enfermedad neurodegenerativa y similares, o un fármaco profiláctico o
- 25 terapéutico de enfermedades mediadas por 11 $\beta$ -HSD1.
- Los derivados de benzamida pueden administrarse a un mamífero de manera concurrente con un agente terapéutico adicional para el tratamiento de una enfermedad, tal como diabetes u obesidad, con el objetivo de la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad. Como tales, los derivados de benzamida de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de numerosas enfermedades, incluyendo, pero sin limitarse a, diabetes y obesidad.
- 30 Dependiendo de la enfermedad que va a tratarse y el estado del paciente, los compuestos de la invención pueden administrarse mediante vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección o implante subcutáneo), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica, local) y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos, convencionales apropiados para cada vía de administración. Los compuestos de la invención también son adecuados para la administración en una formulación de depósito, en la que el principio activo se libera a lo largo de un periodo de tiempo definido.
- 35 En el caso de una administración combinada, los derivados de benzamida pueden administrarse simultáneamente con otro agente terapéutico que es útil para el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad u otra enfermedad o pueden administrarse en un momento anterior a o posterior a otro agente terapéutico. En el caso de administración combinada, puede administrarse una composición farmacéutica que contiene el derivado de benzamida y un agente terapéutico adicional. Alternativamente, pueden administrarse por separado una composición farmacéutica que contiene el derivado de benzamida y una composición farmacéutica que contiene un agente terapéutico adicional.
- 40 Las vías de administración de las composiciones farmacéuticas respectivas pueden ser iguales o diferentes.
- En el caso de una administración combinada, los derivados de benzamida pueden administrarse a una dosis de 50 mg a 800 mg por administración, que se administra de una a varias veces al día, se contempla (por ejemplo, una vez a la semana). Además, el compuesto puede administrarse a una dosis más pequeña. El agente farmacéutico combinado puede administrarse a una dosis empleada generalmente para la profilaxis o el tratamiento de diabetes u
- 45 obesidad o a una dosis más pequeña que esa.
- Como las cantidades y los tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de principios activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitarse a, la vía por la que va a administrarse a los pacientes. Sin embargo, formas de dosificación típicas de la invención comprenden un derivado de benzamida, o una sal, solvato, clatrato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En el
- 55 tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunitarios, depresión u otros estados o trastornos asociados con la modulación de una hidroxesteroide deshidrogenasa, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del paciente al día que puede administrarse en dosis únicas o

múltiples. Un nivel de dosificación a modo de ejemplo será de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 25 mg/kg al día o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg al día. En otras realizaciones, un nivel de dosificación adecuado puede ser de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 25 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de desde aproximadamente 0,005 hasta aproximadamente 0,05, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 mg/kg al día, encontrarse dentro del intervalo de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 2000 mg al día, administrada como una dosis única una vez al día por la mañana pero normalmente como dosis divididas a lo largo de todo el día tomadas con alimentos. En una realización, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas equitativamente. Un intervalo de dosis diaria puede ser de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 500 mg al día, tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 300 mg al día. Al tratar al paciente, puede iniciarse la terapia a una menor dosis, quizás de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 25 mg, y aumentarse si es necesario hasta desde aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 2000 mg al día como o bien una dosis única o bien dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente.

Para terapia con múltiples fármacos, la razón en peso del compuesto de la invención con respecto al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la invención se combina con un AINE, la razón en peso del compuesto de la invención con respecto al AINE será generalmente de desde aproximadamente 1000:1 hasta aproximadamente 1:1000, tal como aproximadamente de 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la invención y otros principios activos también estarán generalmente dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad del estado particular y del huésped que esté sometiéndose a terapia.

#### Formas de dosificación orales

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como formas de dosificación diferenciadas, tales como, pero no se limitan a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de principios activos, y pueden prepararse mediante métodos de la farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase generalmente, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Se preparan formas de dosificación orales típicas de la invención combinando el/los principio(s) activo(s) en una mezcla íntima con al menos un excipiente según técnicas de combinación farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación en aerosol o líquidas orales incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación orales sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, pueden recubrirse comprimidos mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Tales formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de la farmacia. En general, se preparan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación mezclando uniforme e íntimamente los principios activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego conformando el producto en la presentación deseada, si es necesario.

Por ejemplo, puede prepararse un comprimido mediante compresión o moldeo. Pueden prepararse comprimidos sometidos a compresión mediante la compresión en una máquina adecuada de los principios activos en una forma fluida tal como polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un excipiente. Pueden prepararse comprimidos moldeados mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas de dosificación orales de la invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido

algínico, otros alginatos, goma tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etil-celulosa, acetato de celulosa, carboximetil-celulosa cálcica, carboximetil-celulosa sódica), polivinil-pirrolidona, metil-celulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetil-celulosa, (por ejemplo, n.ºs 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

5 Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación dadas a conocer en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, 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 la carga en composiciones farmacéuticas de la invención está presente normalmente en desde aproximadamente el 50 hasta aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

10 Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponible de 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 carboximetil-celulosa sódica vendida como AVICEL RC-581. Los aditivos o excipientes anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103<sup>TM</sup> y Starch 1500 LM.

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

20 Los disgregantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de los mismos.

30 Los lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, 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 siquiera, los lubricantes se usan normalmente en una cantidad inferior a aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

35 Para la administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 miligramos del principio activo. En otras realizaciones, las composiciones se proporcionan 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, 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 del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse. Los compuestos pueden administrarse 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

40 Los principios activos de la invención pueden administrarse mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que se conocen bien por los expertos habituales en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes estadounidenses n.ºs: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 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, cada una de las cuales se incorporan al presente documento como referencia. Tales formas de dosificación pueden usarse para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidropropilmetil-celulosa, otras matrices poliméricas, 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 habituales en la técnica, incluyendo las descritas en el presente documento, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los principios activos de la invención. La invención por tanto engloba formas de dosificación unitaria única adecuadas para la administración oral tal como, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que están adaptados para la liberación controlada.

Los productos farmacéuticos de liberación controlada pueden mejorar la terapia farmacológica con respecto a la conseguida por sus homólogos de liberación no controlada. De manera ideal, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de manera óptima en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia farmacológica que se emplea para curar o controlar el estado en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad extendida del fármaco, una frecuencia reducida de dosificación y un aumento del cumplimiento del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar al tiempo de inicio de acción u otras características, tales como niveles en sangre del fármaco, y por tanto pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayoría de formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que produce de inmediato el efecto terapéutico deseado, y la liberación de manera gradual y continua de otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo extendido. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el organismo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que sustituya la cantidad de fármaco que está metabolizándose y excretándose del organismo. La liberación controlada de un principio activo puede estimularse mediante diversas condiciones incluyendo, pero sin limitarse a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

#### Formas de dosificación parenterales

Las formas de dosificación parenterales pueden administrarse a pacientes por diversas vías incluyendo, pero sin limitarse a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración normalmente sortea las defensas naturales de los pacientes frente a los contaminantes, las formas de dosificación parenterales pueden ser estériles o pueden esterilizarse antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenterales incluyen, pero no se limitan a, disoluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones. Por ejemplo, composiciones estériles liofilizadas adecuadas para la reconstitución en formas de dosificación libres de partículas adecuadas para la administración a seres humanos.

Se conocen bien vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenterales de la invención por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio y inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles en agua, tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

También pueden incorporarse compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los principios activos dados a conocer en el presente documento, en las formas de dosificación parenterales de la invención.

Las formas de dosificación parenterales son a modo de ejemplo para los métodos de prevención, tratamiento o manejo de la enfermedad en un paciente con cáncer.

#### Formas de dosificación transdérmicas y tópicas

Las formas de dosificación transdérmicas y tópicas de la invención incluyen, pero no se limitan a, cremas, lociones, pomadas, geles, disoluciones, emulsiones, suspensiones, u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Véanse, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación transdérmica incluyen parches "de tipo reservorio" o "de tipo matriz", que pueden aplicarse a la piel y llevarse puestos durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de principios activos.

Se conocen bien excipientes (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales adecuados que pueden usarse para proporcionar las formas de dosificación transdérmicas y tópicas englobadas por esta invención por los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Teniendo en cuenta ese hecho, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o pomadas, que no son tóxicos y farmacéuticamente aceptables. También pueden añadirse hidratantes o humectantes

a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Ejemplos de tales componentes adicionales se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Dependiendo del tejido específico que vaya a tratarse, pueden usarse componentes adicionales antes de, junto con, o de manera posterior al tratamiento con principios activos de la invención. Por ejemplo, pueden usarse potenciadores de la penetración para ayudar en el suministro de los principios activos al tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleílo y tetrahidrofurilo; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; calidades Kollidon (povidona, polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitano).

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 puede ajustarse para mejorar el suministro de uno o más principios activos. De manera similar, la polaridad de un portador de disolvente, su fuerza iónica, o tonicidad pueden ajustarse para mejorar el suministro. También pueden añadirse compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más principios activos de modo que se mejore el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo, y como agente de potenciación del suministro o de potenciación de la penetración. Diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos pueden usarse para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

#### Formas de dosificación mucosas y suministro al pulmón

Las formas de dosificación mucosas de la invención incluyen, pero no se limitan a, disoluciones oftálmicas, pulverizaciones y aerosoles, u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Véanse, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad oral pueden formularse como colutorios o como geles orales. En una realización, el aerosol comprende un portador. En otra realización, el aerosol está libre de portador.

Un compuesto de la invención también puede administrarse directamente al pulmón mediante inhalación (véanse por ejemplo, Tong *et al.*, publicación internacional n.º WO 97/39745; Clark *et al.*, publicación internacional n.º WO 99/47196, que se incorporan al presente documento como referencia). Para la administración mediante inhalación, un derivado de benzamida puede suministrarse convenientemente al pulmón mediante varios dispositivos diferentes. Por ejemplo, pueden usarse un inhalador de dosis medida ("MDI", *metered dose inhaler*) que utiliza cartuchos que contienen un propelente de bajo punto de ebullición adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado para suministrar un derivado de benzamida directamente al pulmón. Los dispositivos MDI están disponibles varios proveedores tales como 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough y Vectura.

Alternativamente, puede usarse un dispositivo de inhalador de polvo seco (DPI, *dry powder inhaler*) para administrar un derivado de benzamida al pulmón (véase, por ejemplo, Raleigh *et al.*, Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting, 1999, 40, 397, que se incorpora al presente documento como referencia). Los dispositivos DPI usan normalmente un mecanismo tal como una ráfaga de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un recipiente, que entonces puede inhalarse por el paciente. Los dispositivos DPI también se conocen en la técnica y se adquieren de varios proveedores incluyendo, por ejemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose y Vectura. Una variación popular es el sistema DPI de múltiples dosis ("MDDPI", *multiple dose DPI*), que permite el suministro de más de una dosis terapéutica. Los dispositivos MDDPI están disponibles de empresas tales como AstraZeneca, Glaxo-Wellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma y Vectura. Por ejemplo, pueden formularse cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón para estos sistemas.

Otro tipo de dispositivo que puede usarse para suministrar un derivado de benzamida al pulmón es un dispositivo de pulverización líquida suministrado, por ejemplo, por Aradigm Corporation. Los sistemas de pulverización líquida usan orificios de boquilla extremadamente pequeños para aerosolizar formulaciones farmacológicas líquidas que pueden inhalarse entonces directamente hacia 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 farmacológicas líquidas usando, por ejemplo, energía de ultrasonidos para formar finas partículas que pueden inhalarse fácilmente (véase por ejemplo, Verschoile *et al.*, British J Cancer, 1999, 80, Supl. 2, 96, que se incorpora al presente documento como referencia). Los ejemplos de nebulizadores incluyen dispositivos suministrados por Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (véanse, Armer *et al.*, patente estadounidense n.º 5.954.047; van der Linden *et al.*, patente estadounidense n.º 5.950.619; van der Linden *et al.*, patente estadounidense n.º 5.970.974, que se incorporan al presente documento como referencia), Aventis y Batelle Pulmonary Therapeutics. Los compuestos inhalados, suministrados mediante dispositivos nebulizadores, están actualmente en investigación como tratamientos para el cáncer de las vías aerodigestivas

(Engelke *et al.*, póster 342 en la Asociación Americana de Investigación sobre el Cáncer, San Francisco, Calif., 1-5 de abril de 2000) y cáncer de pulmón (Dahl *et al.*, póster 524 en la Asociación Americana de Investigación sobre el Cáncer, San Francisco, Calif., 1-5 de abril de 2000).

5 En una realización, se usa un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD", *electrohydrodynamic*) para suministrar un derivado de benzamida al pulmón. Los dispositivos de aerosol EHD usan energía eléctrica para aerosolizar suspensiones o disoluciones farmacológicas líquidas (véanse por ejemplo, Noakes *et al.*, patente estadounidense n.º 4.765.539; Coffee, patente estadounidense n.º 4.962.885; Coffee, publicación internacional n.º WO 94/12285; Coffee, publicación internacional n.º WO 94/14543; Coffee, publicación internacional n.º WO 95/26234, Coffee, publicación internacional n.º WO 95/26235, Coffee, publicación internacional n.º WO 95/32807, que se incorporan al presente documento como referencia). Las propiedades electroquímicas de la formulación de compuesto de la invención pueden ser parámetros importantes a optimizar cuando se suministra este fármaco al pulmón con un dispositivo de aerosol EHD y tal optimización se realiza de manera rutinaria por un experto en la técnica. Los dispositivos de aerosol EHD pueden suministrar de manera más eficaz fármacos al pulmón que las tecnologías de suministro pulmonar existentes. Otros métodos de suministro intrapulmonar de un derivado de benzamida los conocerá el experto y están dentro del alcance de la invención.

10 Las formulaciones farmacológicas líquidas adecuadas para su uso con nebulizadores y dispositivos de pulverización líquida y los dispositivos de aerosol EHD incluirán normalmente un derivado de benzamida con un portador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el portador farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, puede añadirse otro material para alterar las propiedades de aerosol de la disolución o suspensión de un derivado de benzamida. En algunas realizaciones, este material es líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Otros métodos de formulación de una suspensión o disoluciones farmacológicas líquidas adecuadas para su uso en dispositivos de aerosol se conocen por los expertos en la técnica (véanse, por ejemplo, Biesalski, patentes estadounidenses n.ºs 5.112.598; Biesalski, 5.556.611, que se incorporan al presente documento como referencia). Un compuesto de la invención también puede formularse en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

20 Además de las formulaciones descritas previamente, un derivado de benzamida también puede formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como sal moderadamente soluble.

#### Otros sistemas de suministro

35 Alternativamente, pueden emplearse otros sistemas de suministro farmacéuticos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de suministro que pueden usarse para suministrar un derivado de benzamida. Determinados disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido también pueden emplearse, aunque habitualmente a costa de una mayor toxicidad. Un compuesto de la invención también puede suministrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (Sefton, CRC Crit. Ref Biomed Eng., 1987, 14, 201; Buchwald *et al.*, Surgery, 1980, 88, 507; Saudek *et al.*, N. Engl. J Med, 1989, 321, 574). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véanse Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, J Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; véanse también Levy *et al.*, Science 1985, 228, 190; During *et al.*, Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard *et al.*, 1989, J. Neurosurg. 71, 105). Aún en otra realización, puede colocarse un sistema de liberación controlada en las proximidades de la diana de los compuestos de la invención, por ejemplo, el pulmón, sólo requiriendo por tanto una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, citado anteriormente, vol. 2, págs. 115 (1984)). Puede usarse otro sistema liberación de controlada (véase por ejemplo, Langer, Science, 1990, 249, 1527).

50 Se conocen bien excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación mucosas englobadas por esta invención por los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del sitio o método particular con que se administrará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Teniendo este hecho en cuenta, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de los mismos, que no son tóxicos y son farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales componentes adicionales se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990).

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 puede ajustarse para mejorar el suministro de uno o más principios activos. De manera similar, la polaridad de un portador de disolvente, su fuerza iónica o tonicidad pueden ajustarse

para mejorar el suministro. También pueden añadirse compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más principios activos de modo que se mejore el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo, y como agente de potenciación del suministro o de potenciación de la penetración. Diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos pueden usarse para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

#### **Usos terapéuticos de los derivados de benzamida**

En una realización, la invención proporciona un compuesto o una composición para su uso en métodos de tratamiento o prevención de un estado o trastorno asociado con la modulación de hidroxisteroide deshidrogenasas mediante la administración a un paciente que tiene un estado o trastorno de este tipo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención. Pueden tratarse estados y trastornos, incluyendo enfermedades crónicas de seres humanos u otras especies, con moduladores, estimuladores o inhibidores de hidroxisteroide deshidrogenasas, tales como 11 $\beta$ -HSD1.

#### Tratamiento o prevención de diabetes

La diabetes y los estados diabéticos pueden tratarse o prevenirse mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida.

Los tipos de diabetes que pueden tratarse o prevenirse mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida incluyen diabetes mellitus tipo I (diabetes juvenil, diabetes mellitus insulino dependiente o DMID), diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente o DMNID), insulino patías, diabetes asociada con trastornos pancreáticos, diabetes asociada con otros trastornos (tales como síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma, aldosteronismo primario y somatostatino ma), síndromes de resistencia a la insulina tipo A y tipo B, diabetes lipoatrófica y diabetes inducida por toxinas de células  $\beta$ .

En una realización, el tipo de diabetes que se trata es diabetes tipo II.

#### Tratamiento o prevención de obesidad

Puede tratarse o prevenirse la obesidad mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida.

La obesidad puede tener determinantes genéticos, ambientales (por ejemplo, el gasto de menos energía de la que se consume) y reguladores. La obesidad incluye obesidad exógena, hiperinsulinaria, hiperplásmica, hipotiroidea, hipotalámica, sintomática, infantil, de la parte superior del cuerpo, alimentaria, hipogonadal, simple y central, adiposidad hipofisaria e hiperfagia. Trastornos metabólicos, tales como hiperlipidemia y diabetes, y trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión y enfermedad de la arteria coronaria, están asociados comúnmente con la obesidad.

También pueden tratarse o prevenirse complicaciones debidas a la obesidad mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida. Tales complicaciones incluyen, pero no se limitan a, apnea del sueño, síndrome de Pickwick, alteraciones ortopédicas de soporte de peso y articulaciones que no soportan peso, y trastornos de la piel que resultan de un aumento de las secreciones de la piel o el sudor.

#### Tratamiento o prevención de otros estados

Otros estados que pueden tratarse o prevenirse mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida incluyen, pero no se limitan a cualquier estado que responda a la modulación, tal como inhibición, de hidroxisteroide deshidrogenasas o isoformas específicas de las mismas, y que se beneficia de ese modo de la administración de un modulador de este tipo. Los estados representativos a este respecto incluyen, pero no se limitan a, trastornos metabólicos y factores de riesgo cardiovascular relacionados tales como síndrome X, enfermedad de ovario poliquístico, trastornos de la alimentación (por ejemplo, anorexia y bulimia), craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de HDL, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y síndrome de Cushing; enfermedades asociadas con los mismos tal como hipertensión, aterosclerosis, reestenosis vascular, retinopatía y nefropatía; trastornos neurológicos tales como enfermedad neurodegenerativa, neuropatía y emaciación 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 van desde los sujetos afectados gravemente (por ejemplo, demencia asociada a enfermedad de Parkinson o Alzheimer) a los afectados levemente (por ejemplo, deterioro de la memoria asociado a la edad, alteración cognitiva inducida por fármacos) hasta los sujetos no afectados (por ejemplo, potenciadores cognitivos para la población general) (véase, Sandeep, *et al.*, PNAS, disponible de forma electrónica en [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0306996101](http://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 ovarios, cáncer uterino y pseudohermafroditismo masculino; endometriosis, demencia, depresión, psoriasis, glaucoma, osteoporosis, infecciones virales, trastornos inflamatorios y trastornos inmunitarios.

Agentes terapéuticos adicionales

- 5 En una realización, los presentes compuestos para su uso en métodos para tratamiento o prevención comprenden además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico útil para tratar o prevenir las enfermedades o los trastornos dados a conocer en el presente documento. En esta realización, el tiempo en que se ejerce el efecto terapéutico del otro agente terapéutico se solapa con el tiempo en que se ejerce el efecto terapéutico del derivado de benzamida.
- 10 Los compuestos de la invención pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, la prevención, supresión o mejora de los estados o trastornos para los que son útiles los compuestos de la invención, incluyendo diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunitarios, depresión y las patologías indicadas anteriormente.
- 15 Tales otros agentes, o fármacos, pueden administrarse, por un vía y en una cantidad usadas comúnmente para los mismos, simultáneamente o de manera secuencial con un derivado de benzamida. En una realización, una composición farmacéutica contiene tales otros fármacos además del compuesto de la invención cuando un derivado de benzamida se usa de manera contemporánea con uno o más de otros fármacos. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las que contienen también uno o más de otros principios activos o agentes terapéuticos, además de un derivado de benzamida.
- 20 En una realización, puede administrarse un derivado de benzamida para su uso en un método de tratamiento o prevención de diabetes, con otro agente terapéutico, incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antidiabéticos tales como insulina, insulina inhalada (Exubera<sup>®</sup>), insulino miméticos, insulino secretagogos, sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, meglitinida, glimepirida, gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropresnivemida, tolbutamida, acetohexamida, glicopiramida, carbutamida, glibonurida, glixoxepida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolcilamida y tolazamida), biguanidas (por ejemplo, metformina (Glucophage<sup>®</sup>)), inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa y miglitol), compuestos de tiazolidinona (por ejemplo, rosiglitazona (Avandia<sup>®</sup>), troglitazona (Rezulin<sup>®</sup>), ciglitazona, pioglitazona (Actos<sup>®</sup>) y englitazona), reguladores de la glucosa prandial (por ejemplo, repaglinida y nateglinida) y antagonistas de los receptores de glucagón.
- 30 En otra realización, puede administrarse un derivado de benzamida para su uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad, con otro agente terapéutico, incluyendo, pero sin limitarse a, agonistas de los receptores  $\beta$ 3-adrenérgicos, leptina o derivados de la misma, antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, NPY5), y mazindol.
- Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un derivado de benzamida, administrados o bien por separado o bien en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a: (i) agentes hipocolesterolémicos tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina, simvastatina (Zocor<sup>®</sup>), pravastatina, fluvastatina, atorvastatina (Lipitor<sup>®</sup>) y otras estatinas), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), vitamina B<sub>3</sub> (también conocida como ácido nicotínico o niacina), vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina), vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina), derivados de ácido fíbrico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), probucol, nitroglicerina, e inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo, 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 sintetasa; (ii) agentes antitrombóticos, tales como agentes trombolíticos (por ejemplo, estreptocinasa, alteplasa, anistreplasa y reteplasa), derivados de warfarina, heparina e hirudina,  $\beta$ -bloqueantes (por ejemplo, atenolol), agonistas  $\beta$ -adrenérgicos (por ejemplo, isoproterenol), antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la ACE y vasodilatadores (por ejemplo, nitroprusiato de sodio, clorhidrato de nicardipina, nitroglicerina y enalaprilato); (iii) agonistas de PPAR, por ejemplo, agonistas de PPAR $\gamma$  y PPAR $\delta$ ; (iv) antagonistas de DP; (v) lubricantes o emolientes tales como vaselina y lanolina, agentes queratolíticos, derivados de la vitamina D<sub>3</sub> (por ejemplo, calcipotrieno y calcipotriol (Dovonex<sup>®</sup>)), PUVA, antralina (Drithrocreme<sup>®</sup>), etretinato (Tegison<sup>®</sup>) e isotretinoína; (vi) terapias para el glaucoma tales como agonistas colinérgicos (por ejemplo, pilocarpina y carbacol), inhibidores de la colinesterasa (por ejemplo, fisostigmina, neostigmina, demecario, isofluorofato y yoduro de ecotiofato), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, etoxzolamida y dorzolamida), agonistas adrenérgicos no selectivos (por ejemplo, epinefrina y dipivefrina), agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos selectivos (por ejemplo, apraclonidina y brimonidina),  $\beta$ -bloqueantes (por ejemplo, timolol, betazolol, levobunolol, carteolol y metipranolol), análogos de prostaglandinas (por ejemplo, latanoprost) y diuréticos osmóticos (por ejemplo, glicerina, manitol e isosorbida); (vii) corticoesteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, dexametasona, fluticasona e hidrocortisona, y análogos de corticoesteroides tales como budesonida; (viii) inmunosupresores tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune<sup>®</sup>, Neoral<sup>®</sup>), tacrolimus (FK-506, Prograf<sup>®</sup>), rapamicina (sirolimus, Rapamune<sup>®</sup>) y otros inmunosupresores de tipo FK-506, y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetilo (CellCept<sup>®</sup>); (viii) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados de

ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxido, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico), derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclózico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacin y zomepirac), derivados de ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y sulfasalazina) y las pirazonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (ix) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>) y rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>); (xi) inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); (xii) analgésicos opioides 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.

La razón en peso del compuesto de la invención con respecto al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada componente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando un derivado de benzamida con un AINE, la razón en peso del compuesto de la invención con respecto al AINE oscilará generalmente de desde aproximadamente 1000:1 hasta aproximadamente 1:1000, tal como por ejemplo aproximadamente de 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un derivado de benzamida y otros principios activos también estarán generalmente dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

### Kits

La invención engloba kits que pueden simplificar la administración de los derivados de benzamida o composición de la invención a un paciente.

Un kit típico de la invención comprende una dosificación unitaria de un derivado de benzamida. En una realización, la forma de dosificación unitaria está en un recipiente, que puede ser estéril, 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 recipiente que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida como liofilizado o sal farmacéuticamente aceptable. En este caso, el kit puede comprender además otro recipiente 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 una realización adicional, el kit comprende una forma de dosificación unitaria de una composición de la invención.

Los kits de la invención pueden comprender además uno o más dispositivos que son útiles para administrar las formas de dosificación unitarias de los derivados de benzamida o una composición de la invención. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, una jeringuilla, una bolsa de goteo, un parche o un enema, que contienen opcionalmente las formas de dosificación unitarias.

Debe observarse que uno o más átomos de hidrógeno o grupos metilo pueden omitirse de las estructuras dibujadas de forma acorde a la notación abreviada aceptada de tales compuestos orgánicos, y que un experto en la técnica de la química orgánica apreciaría fácilmente su presencia.

### Ejemplos

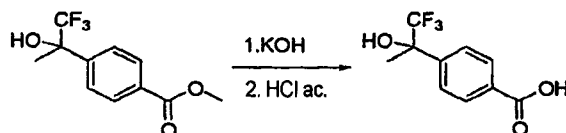
**Ejemplo 1:** Preparación de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico

4-(1,1,1-Trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoato de metilo



A una mezcla de 4-acetilbenzoato de metilo (5,0 g, 28,1 mmol) y  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  (12,5 ml, 84,2 mmol) en THF (150 ml) se le añadió gota a gota TBAF (1,0 M, 78,6 ml, 78,6 mmol) a 0°C. Entonces se agitó la mezcla durante 2,5 h a temperatura ambiente, se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml). Se lavó la disolución con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y salmuera, se secó, y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando EtOAc-hexanos 2:8, proporcionó 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoato de metilo:  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07(d, J= 8,5 Hz, 2 H),  $\delta$  7,67(d, J= 8,5 Hz, 2 H), 3,93(s, 3 H), 2,70(a, 1H), 1,80(s, 3H); m/z 249,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico



Se puso a reflujo una mezcla de 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-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 H<sub>2</sub>O (50 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para eliminar el 1,4-dioxano. Se acidificó el residuo acuoso con HCl 2 N y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron los extractos con salmuera y se secaron. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando EtOAc-hexano 3:7, proporcionó ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico: <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,0(a, 1H), 7,95(d, J= 6,8 Hz, 2 H), 7,71(d, J= 6,8 Hz, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 1,71(s, 3H); m/z 235,0 (M-H<sup>+</sup>).

## 10 Síntesis de ácido carboxílico ópticamente activo

## (a) 4-(1,1,1-Trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoato de metilo

A un matraz de 3 l que contenía 4-acetilbenzoato de metilo (60 g, 0,34 mol, 1,0 equiv.) en 1,0 l de THF se le añadieron 96,6 g de TMS-CF<sub>3</sub> (0,68 mol, 2,0 equiv.) a 0°C. Se permitió que se agitase la disolución durante 30 min., seguido por la adición gota a gota de 680 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 0,68 mol, 2,0 equiv.) mediante un embudo de adición a lo largo de un periodo de 3 h. Tras completarse la adición, se permitió que se agitase la disolución durante unos 30 min. adicionales y se calentara hasta temperatura ambiente. Luego se concentró la disolución a presión reducida. Luego se diluyó la mezcla con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo (4 x MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 15%/hexanos) proporcionó el producto como un aceite de color naranja.

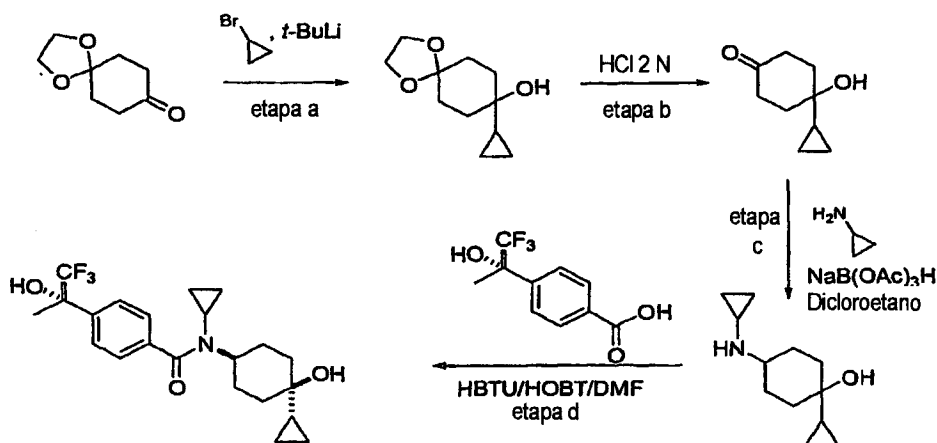
## (b) 4-((S)-1,1,1-Trifluoro-2-(((S)-1-(naftalen-1-il)etil)carbamoiloxi)-propan-2-il)benzoato de metilo

A un matraz de 500 ml de que contenía una porción del producto obtenido anteriormente (25 g, 0,1 mol, 1,0 equiv.) en 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadieron 19,7 g de DMAP (0,16 mol, 1,6 equiv.) a 0°C. Luego se añadieron en porciones 28,5 g de cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,14 mol, 1,4 equiv.). Se permitió que se agitase la mezcla resultante durante 15 min. a 0°C y 3,0 h a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se le añadieron en porciones 34,2 g de (S)-1-(1-naftalenil)etanamina (0,2 mol, 2,0 equiv.). Tras la adición, se permitió que se agitase la disolución a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con 6 x NaOH 1 M, HCl 1 N y salmuera. Se secaron las fases orgánicas y se concentraron a presión reducida. Se purificaron los dos diastereómeros y se separaron mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, metil-t-butil éter al 15%/hexanos). Se recogió la primera porción de las dos manchas cercanas y se concentró a presión reducida proporcionando el diastereómero puro como un aceite incoloro.

## (c) Ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico

A un matraz de 250 ml de que contenía el producto obtenido anteriormente (13,5 g, 30 mmol, 1,0 equiv.) se le añadieron 70 ml de THF, 30 ml de H<sub>2</sub>O, 30 ml de MeOH y 0,73 g de LiOH (0,3 mol, 10,0 equiv.). Se agitó la mezcla resultante a 45°C durante la noche. Se extrajo la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se acidificó luego la fase acuosa con HCl 2 N hasta pH ~ 4 y se extrajo (5 x MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se secaron las fases orgánicas (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto como un sólido de color blanco.

**Ejemplo 2:** Preparación de N-ciclopropil-N-(trans-4-ciclopropil-4-hidroxiciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



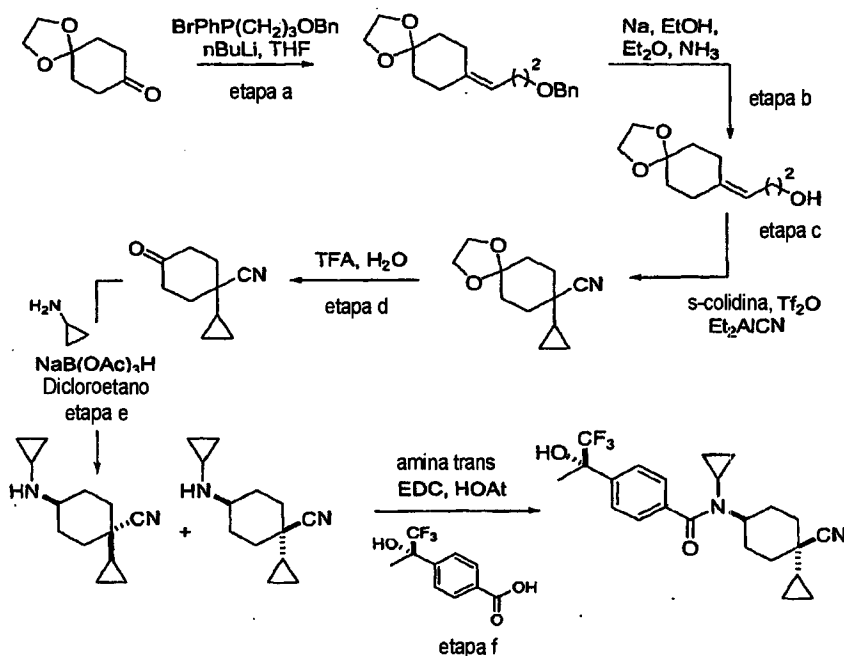
5 a). A bromuro de ciclopropilo (0,325 ml, 4,06 mmol) en Et<sub>2</sub>O (6,5 ml) enfriado hasta -78°C (hielo seco/acetona) se le añadió gota a gota t-butil-litio (2,35 ml, 1,7 M en pentano). Se le añadió Et<sub>2</sub>O adicional (5 ml) gota a gota a la reacción. Tras 1 h de agitación a -78°C, se le añadió gota a gota una disolución de monoetilen-cetal de 1,4-ciclohexanodiona en Et<sub>2</sub>O (5 ml). Se agitó la disolución durante 1,25 h luego se permitió que alcanzase la temperatura ambiente a lo largo de 1,5 h. Una extinción con agua (5 ml) estuvo seguida por la separación y el secado de la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>. La CCF (2 x elución con acetato de etilo al 15% en hexanos, mancha de PMA) mostró formación de producto con R<sub>f</sub> ligeramente menor (aproximadamente de 0,25) con relación al material de partida. La cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en escalones del 15, 20, 30% en hexanos) produjo el ciclopropil-carbinol. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,37-0,40 (m, 4H), 0,847 (sa, 1H), 0,926-0,97 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 6H), 1,85-1,95 (m, 2H), 3,95-4,0 (m, 4 H).

15 b). Al alcohol preparado anteriormente en la etapa a (0,323 g, 1,63 mmol) en THF (3,5 ml) se le añadió HCl 2 N (1,75 ml). Se agitó la disolución durante 6 h. Se diluyó la reacción con agua (10 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío produciendo la cetona. Se llevó el material a la siguiente etapa sin purificación.

20 c). A la cetona preparada anteriormente en la etapa b (0,200 g, 1,29 mmol) en dicloroetano (4 ml) se le añadió ciclopropilamina (0,0900 ml, 1,29 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0°C (baño de hielo), y se le añadieron NaB(OAc)<sub>3</sub> (0,410 g, 1,94 mmol) y AcOH (0,0200 ml, 1,29 mmol). Tras 5 minutos se retiró el baño de hielo. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó el contenido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) se vertió en agua (10 ml) y se llevó a pH 2 con HCl 5 N. Tras la eliminación de la fase orgánica, se llevó la fase acuosa a pH 12 con NaOH 5 N y se extrajo con MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminaron a vacío produciendo la amina como un aceite transparente viscoso. Se llevó la amina en bruto a la siguiente etapa sin purificación.

25 d). A una disolución de ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (0,117 g, 0,500 mmol), HBTU (0,228, 0,600 mmol) y HOBT (0,0840 g, 0,625 mmol) en DMF (1,25 ml) se le añadió base de Hünig (0,210 ml, 1,2 mmol). Se agitó la disolución durante 5 minutos antes de la adición de la amina preparada en la etapa c (0,17 g, 0,872 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 h seguido por extinción con 3-(dimetilamino)propilamina (0,1 ml). Se vertió el contenido de la reacción en HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Se lavó la fase orgánica con NaOH 1 N (10 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo a del 30 al 60% en hexanos) separó los isómeros cis y trans, eluyendo en primer lugar el isómero trans. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, isómero trans): δ 0,37-0,41 (m, 4H), 0,49 (sa, 2 H), 0,55-0,62 (m, 2H), 0,91-0,93 (m, 2H), 1,51-1,62 (m, 3H), 1,68-1,75 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 5H), 2,16-2,28 (m, 2 H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,71 (s, 1H), 4,15 (sa, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

35 **Ejemplo 3:** Preparación de N-(trans-4-ciano-4-ciclopropilciclohexil)-N-ciclopropil-4((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

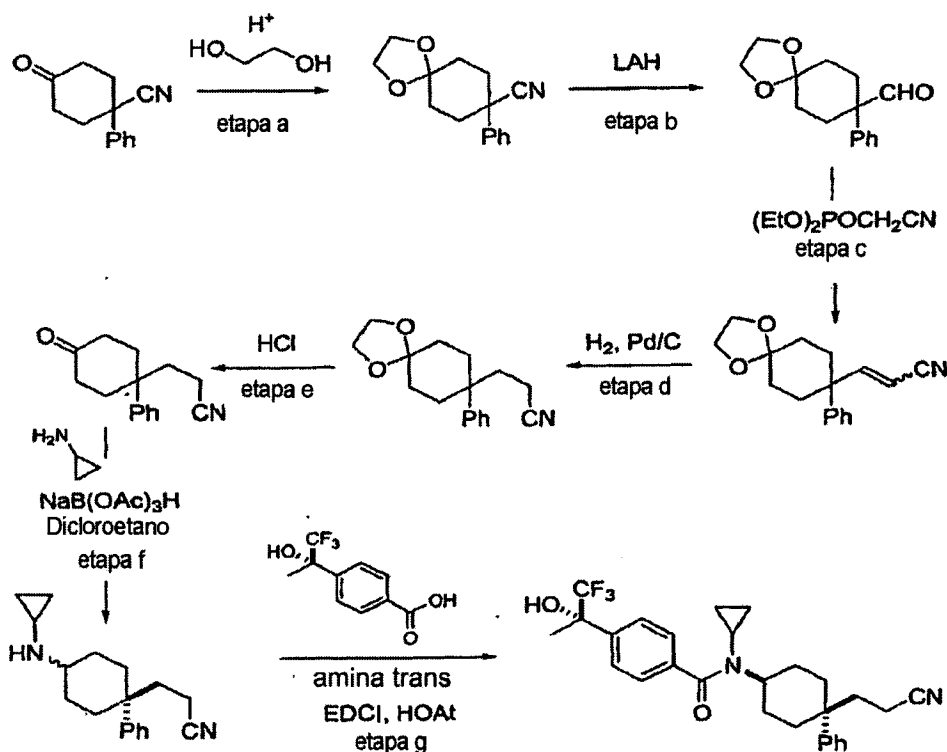


- 5 a). A bromuro de (3-benciloxipropil)trifenilfosfonio (1 g, 2,0 mmol) en THF (5 ml) enfriado hasta 0°C se le añadió gota a gota a lo largo de un periodo de 30 min. nBuLi 1,6 M en THF (1,2 ml, 1,9 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min. seguido por la adición gota a gota de una disolución de mono-etilen-cetal de 1,4-ciclohexanodiona (0,32 g, 2,0 mmol) en THF (1 ml). Se permitió que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Se vertió la reacción en agua (25 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente de acetato de etilo al 5-15% en hexanos) produjo el bencil éter. <sup>1</sup>H-RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,65-1,72 (m, 4 H), 2,24-2,32 (m, 4H), 2,34-2,39 (m, 2H), 3,48 (t, J= 7,1 Hz, 2 H), 3,99 (s, 4H), 4,54 (s, 2 H), 5,20 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 4H).
- 10 b). A una disolución del bencil éter preparado anteriormente en la etapa a (15,5 g, 53,7 mmol) en EtOH (50 ml), Et<sub>2</sub>O (225 ml) y NH<sub>3</sub> (1000 ml) bajo una atmósfera de argón a -78°C se le añadió en pequeños trozos metal de sodio (total 3,20 g, 139 mmol). Se agitó la disolución durante 30 min. a -78°C luego se permitió que se evaporase durante la noche tras la retirada del baño de hielo seco/acetona. Se disolvió el residuo en agua (300 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 150 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se aplicó el material en bruto a un lecho corto de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 35% en hexanos para proporcionar el alcohol deseado. <sup>1</sup>H-RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,65-1,72 (m, 4 H), 2,27-2,35 (m, 6H), 3,64 (t, J= 6,3 Hz, 2 H), 3,99 (s, 4H), 5,18 (t, J= 7,3 Hz, 1H),
- 15 c). Al alcohol preparado en la etapa b (0,242 g, 1,22 mmol) y s-colidina (0,240 ml, 1,80 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27 ml) a -78°C se le añadió gota a gota una disolución de anhídrido trifílico (0,316 ml, 1,93 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). Se agitó la disolución resultante durante 15 min. seguido por la adición gota a gota de Et<sub>2</sub>AlCN 1 M en tolueno (3,66 ml). Se permitió que la reacción alcanzase la temperatura ambiente a lo largo de 1 h. Luego se vertió la disolución de reacción en NaHCO<sub>3</sub> saturado (60 ml) y se agitó durante 5 min. Se filtró la mezcla a través de un lecho de celita, y el agente de filtración se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 0,2 M HCl (50 ml), se lavaron de nuevo con NaHCO<sub>3</sub> saturado (60 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío. La purificación vía la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente de acetato de etilo al 5-60% en hexanos) produjo el producto. <sup>1</sup>H-RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,50-0,57 (m, 4 H), 0,83-0,90 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 4H), 1,88-1,95 (m, 2 H), 2,00-2,09 (m, 2 H), 3,93-4,03 (m, 4H).
- 20 d). Al ciclopropilciano-acetal preparado anteriormente (7,28 g, 35,1 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (100 ml) y agua (4 ml). Se agitó la disolución durante 1 h luego se vertió en NaHCO<sub>3</sub> saturado (1500 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío produciendo la cetona. Se llevó este material a la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (500 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,62-0,69 (m, 4 H), 0,88-0,94 (m, 1H), 1,88-1,94 (m, 2H), 2,35-2,39 (m, 2H), 2,47-2,51 (m, 2H), 2,68-2,74 (m, 2 H).
- 30 e). A la cetona preparada en la etapa d (6,0 g, 37 mmol) en dicloroetano (110 ml) se le añadió ciclopropilamina (3,1 ml, 44 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0°C (baño de hielo), y se le añadieron NaBH(OAc)<sub>3</sub> (12 g, 55 mmol) y AcOH (2,8 ml, 48 mmol). Tras 5 minutos se retiró el baño de hielo. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó el contenido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se vertió en agua (100 ml). Se llevó la fase acuosa a pH 2
- 35

con HCl 5 N. Tras la eliminación de la fase orgánica, se llevó la fase acuosa a pH 12 con NaOH 5 N y se extrajo con MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 35 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo a del 5 al 10% en hexanos con un aditivo de trietilamina al 25%) proporcionó la amina cis seguida por la amina trans. <sup>1</sup>H-RMN (500 Hz, CDCl<sub>3</sub>, isómero trans): δ 0,15-0,17 (m, 2 H), 0,25-0,29 (m, 2 H), 0,34-0,37 (m, 4H), 0,58-0,63 (m, 1 H), 1,22-1,31 (m, 4H), 1,84-1,90 (m, 4H), 1,96-2,00 (m, 1H), 2,38-2,40 (m, 1 H).

f). A una disolución de ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (5,7 g, 24 mmol), EDC (5,5, 29 mmol), y HOAt (3,9 g, 29 mmol) en DMF (52 ml) se le añadieron NaHCO<sub>3</sub> (4,1 g, 49 mmol) y la amina trans preparada en la etapa e (4,5 g, 22 mmol). Se agitó la disolución durante 5 h a 55°C seguido por extinción con 3-(dimetilamino)-propilamina (22 mmol). Se vertió el contenido de la reacción en NaOH 1 N (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N (500 ml) luego NaHCO<sub>3</sub> saturado (500 ml). En este punto, se inició cierta precipitación del producto deseado y se revertió mediante la adición de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente de 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de MeOH a del 2 al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó el producto de benzamida. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,50-0,53 (m, 4H), 0,58-0,62 (m, 4 H), 0,95-0,97 (m, 1H), 1,67-1,72 (m, 2 H), 1,77 (s, 3H), 2,05-2,15 (m, 4 H), 2,20-2,29 (m, 2 H), 2,79-2,81 (m, 1 H), 4,07-4,17 (m, 1H), 7,55 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,71 (d, J= 8,0 Hz, 2H).

**Ejemplo 4:** -Preparación de N-trans-4-(2-cianoetil)-4-fenilciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

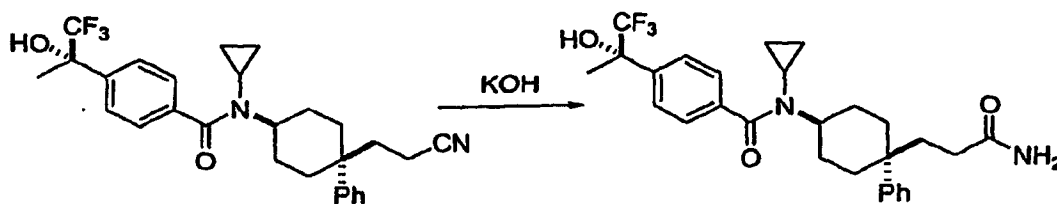


a). Etilen-cetal de 4-ciano-4-fenilciclohexanona: se calentó a reflujo una mezcla de 4-ciano-4-fenil-ciclohexanona (40 g, 200 mmol, 1,0 equiv.), 12 g de etilenglicol y 0,8 g de ácido p-toluenosulfónico en 320 ml de benceno en una trampa Dean-Stark durante 3 horas. Luego se permitió que se enfriase la disolución y se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron proporcionando el producto como un sólido de color blanco.

b). Etilen-cetal de 4-formil-4-fenilciclohexanona: a una suspensión con buena agitación de LiAlH<sub>4</sub> (1,56 g, 41,15 mmol, 0,5 equiv.) en 25 ml de THF seco, se le añadió una disolución de etilen-cetal de 4-ciano-4-fenilciclohexanona (preparado en la etapa a, 20 g, 82,3 mmol, 1,0 equiv.) en 125 ml de THF a 10-15°C a lo largo de un periodo de 20 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se enfrió en un baño de hielo y se trató sucesivamente con 5 ml de NaOH 2 N y 10 ml de agua. Se recogió el gel inorgánico resultante sobre un filtro y se aclaró con éter. Luego se evaporaron los filtrados combinados hasta sequedad. Se agitó una disolución del residuo en THF (150 ml) y HCl 3 N (20 ml) durante 20 minutos, se trató con 10 g de NaHCO<sub>3</sub> y luego se evaporó hasta sequedad. Se le añadió diclorometano al residuo, se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se concentró a presión reducida produciendo el aldehído deseado.

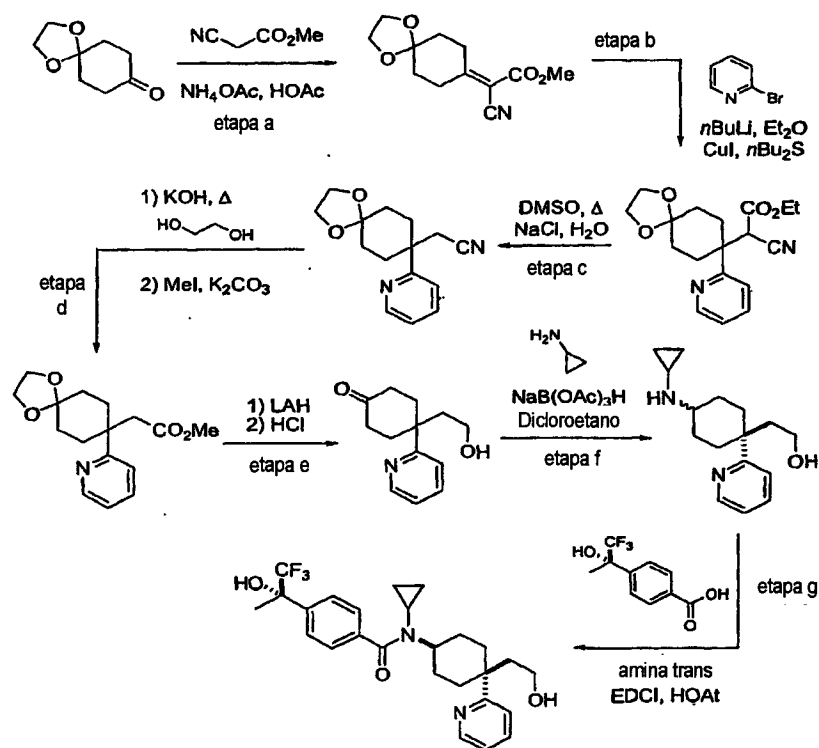
- c). Etilen-cetal de 4-(2-cianovinil)-4-fenilciclohexanona: a una suspensión con buena agitación de NaH (4,52 g, 178,9 mmol, 1,1 equiv.) en 100 ml de THF seco, se le añadió una disolución de (cianometil)fosfonato de dietilo (30,6 ml, 195,12 mmol, 1,2 equiv.) y DMPU (40 ml) en 100 ml de THF a 0°C en un periodo de 20 minutos. Se agitó la mezcla durante 30 minutos, y luego se trató con una disolución de etilen-cetal de 4-formil-4-fenilciclohexanona preparado en la etapa b (40 g, 162,6 mmol, 1,0 equiv.) en 80 ml de THF. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se extinguió la reacción con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 30%/n-hexano) produjo el producto como un sólido de color blanco.
- d). Etilen-cetal de 4-(2-cianoetil)-4-fenilciclohexanona: se hidrogenó una disolución de compuesto de cianovinilo preparado anteriormente (18 g, 66,9 mmol) en acetato de etilo (300 ml) y etanol (400 ml) que contenía Pd al 10%/C (2,5 g) a presión atmosférica a temperatura ambiente durante 24 h. Tras la filtración del catalizador, se concentró la disolución a vacío proporcionando el producto como un líquido incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 400 MHz) δ 7,38 (m, 4 H), 7,25 (m, 1 H), 3,88 (m, 4 H), 2,29 (m, 2 H), 2,03 (m, 2 H), 1,83 (m, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 1,60 (m, 2 H), 1,35 (m, 2 H).
- e). 3-(4-Oxo-1-fenilciclohexil)propanonitrilo: se añadió HCl 3 N (45 ml) a una disolución del cetal preparado anteriormente (18 g) en THF (100 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h y luego se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (100 ml). Se extrajo la disolución resultante con EtOAc (100 ml de X 2), se secó, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 40%/hexano) proporcionando la cetona producto como un sólido de color blanco.
- f). 3-(4-(Ciclopropilamino)-1-fenilciclohexil)propanonitrilo: se trató una disolución de 3-(4-oxo-1-fenilciclohexil)propanonitrilo preparado en la etapa e (11,5 g, 50,67 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (100 ml) a 0°C con ciclopropilamina (7,1 ml, 101,3 mmol, 2 equiv.), ácido acético (0,9 ml, 1,0 equiv.) y NaBH(QAc)<sub>3</sub> (21,5 g, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó cuidadosamente la mezcla de reacción (NaHCO<sub>3</sub> sat.), se extrajo (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 40%/hexano que contenía trietilamina al 2,5%) proporcionó la amina cis seguido por la amina trans.
- g). N-(trans-4-(2-cianoetil)-4-fenilciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida: se trató una disolución de amina trans preparada como en la etapa f (4,8 g, 17,98 mmol, 1,0 equiv.) y de ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (4,21 g, 1,0 equiv.) en DMF (60 ml) a 0°C con EDCI (4,58 g, 1,3 equiv.), HOAt (3,18 g, 1,3 equiv.) y NaHCO<sub>3</sub> (3,02 g, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la reacción (EtOAc), se lavó (NaOH 1 N y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 50%/n-hexano) produjo el producto como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,61 (d, J= 7,9 Hz, 2 H), 7,51 (d, J= 7,9 Hz, 2 H), 7,40-7,27 (m, 5 H), 4,08 (m, 1 H), 2,76 (m, 1 H), 2,68 (s, 1 H), 2,31-2,07 (m, 6 H), 1,96 (m, 4 H), 1,82 (s, 3 H), 1,79 (m, 2 H), 0,58 (m, 4 H).

35 **Ejemplo 5:** Preparación de N-trans-4-(3-amino-3-oxopropil)-4-fenilciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



40 Se añadieron 2 g de hidróxido de potasio a una disolución de 2 g de N-(trans-4-(2-cianoetil)-4-fenilciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida en 20 ml de terc-BuOH. Se calentó la mezcla a 90°C durante 1,5 h y luego se diluyó con MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó la disolución resultante (1 x salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó el producto como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,58 (d, J= 7,9 Hz, 2 H), 7,46 (d, J= 7,9 Hz, 2 H), 7,35 (m, 4 H), 7,23 (m, 1 H), 5,31 (s, 1 H), 5,23 (s, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 2,66 (m, 1 H), 2,40-2,17 (m, 6 H), 2,00-1,71 (m, 6 H), 1,75 (s, 3 H), 0,58 (m, 4 H).

45 **Ejemplo 6:** Preparación de N-ciclopropil-N-(trans-4-(2-hidroxietil)-4-(piridin-2-il)ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida

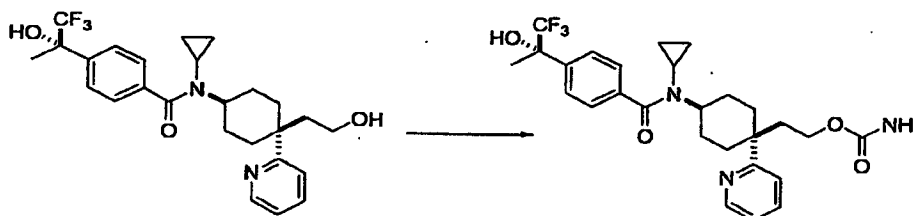


- 5 a). A una mezcla de monoetilen-cetal de 1,4-ciclohexanodiona (100,0 g, 640 mmol) y cianoacetato de etilo (76,0 ml, 706 mmol) en tolueno (400 ml) se le añadió ácido acético (5,8 ml, 102 mmol) y acetato de amonio (2,4 g, 32 mmol). Se conectaron una trampa Dean-Stark y refrigerante de reflujo al matraz de reacción y se calentó la mezcla hasta reflujo. Tras agitarse a 120°C durante 15 h, se enfrió la reacción hasta 23°C y se extinguió con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (400 ml). Se extrajo la fase acuosa con  $\text{EtOAc}$  (250 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío. Se recrystalizó el sólido de color amarillo en bruto con  $\text{EtOAc}$  a ~20% en hexanos produciendo el enoato producto como un sólido de color amarillo claro.
- 10 b). Se cargó  $\text{CuI}$  (91,0 g, 478 mmol) en un matraz de 3 l y se le añadió  $n\text{Bu}_2\text{S}$  (145 ml, 829 mmol). Se diluyó la disolución viscosa resultante con  $\text{Et}_2\text{O}$  (750 ml) y se enfrió hasta 0°C. En un matraz independiente, se enfrió una disolución de  $n\text{BuLi}$  (2,5 M en hexanos, 382 ml, 956 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (250 ml) hasta -78°C, y se le añadió 2-bromopiridina (91,0 ml, 956 mmol) pura. Tras agitarse durante 10 min., se canuló la mezcla de color rojo oscuro resultante en un matraz de reacción de 3 l. Se agitó la mezcla durante 20 min. a 0°C antes de la adición de enoato 2 (80,0 g, 319 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (400 ml) mediante cánula y se agitó la mezcla de reacción de color verde oliva resultante durante 20 h, mientras se calentaba lentamente hasta 23°C. Tras este tiempo, se enfrió la mezcla hasta 0°C, se extinguió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado acuoso, se diluyó con  $\text{EtOAc}$ , y se burbujeó aire a través de la mezcla durante 6 h. Se extrajo la fase acuosa con  $\text{EtOAc}$  (250 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con  $\text{H}_2\text{O}$  (2x400 ml) y salmuera (400 ml), se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío produciendo un aceite de color marrón. Se filtró el material en bruto a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con  $\text{EtOAc}$  al 10%→50% en hexanos produciendo el producto de adición de piridina como un aceite de color marrón.
- 15 c). Se calentó una mezcla del compuesto de piridilo preparado en la etapa b (51,0 g, 154 mmol),  $\text{NaCl}$  (2,7 g, 46 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (3,0 ml), y  $\text{DMSO}$  (300 ml) hasta 160°C durante 3 h. Se enfrió luego la reacción hasta 23°C y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (500 ml) y  $\text{EtOAc}$  (300 ml). Se extrajo la fase acuosa con  $\text{EtOAc}$  (3x300 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (400 ml), se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío. Se filtró el material en bruto a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con  $\text{EtOAc}$  a del 10%->50% en hexanos produciendo el acetonitrilo descarboxilado como un aceite de color amarillo.
- 20 d). Se calentó una mezcla del acetonitrilo descarboxilado preparado anteriormente (-44,0 g, 170 mmol), se pulverizó  $\text{KOH}$  (38,0 g, 680 mmol), y etilenglicol (250 ml) hasta 170°C. Tras agitarse durante 18 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta 23°C y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (300 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml). Se separó la fase orgánica de la fase acuosa y se desechó. Se acidificó la fase acuosa hasta pH 2-3 con  $\text{HCl}$  3 N y se extrajo con  $\text{MeOH}$  al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7x200 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío produciendo el ácido (40 g) como un sólido de color blanco. A una disolución del ácido en bruto (40,0 g, 144 mmol) en  $\text{DMF}$  (300 ml) a 0°C se le añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (60,0 g, 432 mmol), y yodometano (14,0 ml, 217 mmol). Tras agitarse durante 1,5 h, se extinguió la reacción con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (500 ml) y se diluyó con  $\text{EtOAc}$  (300 ml). Se extrajo la fase acuosa con  $\text{EtOAc}$  (300 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con  $\text{H}_2\text{O}$  (2x500 ml) y salmuera (500 ml),
- 25 e). Se calentó una mezcla del compuesto de piridilo preparado en la etapa b (51,0 g, 154 mmol),  $\text{NaCl}$  (2,7 g, 46 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (3,0 ml), y  $\text{DMSO}$  (300 ml) hasta 160°C durante 3 h. Se enfrió luego la reacción hasta 23°C y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (500 ml) y  $\text{EtOAc}$  (300 ml). Se extrajo la fase acuosa con  $\text{EtOAc}$  (3x300 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (400 ml), se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío. Se filtró el material en bruto a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con  $\text{EtOAc}$  a del 10%->50% en hexanos produciendo el acetonitrilo descarboxilado como un aceite de color amarillo.
- 30 f). Se calentó una mezcla del compuesto de piridilo preparado en la etapa b (51,0 g, 154 mmol),  $\text{NaCl}$  (2,7 g, 46 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (3,0 ml), y  $\text{DMSO}$  (300 ml) hasta 160°C durante 3 h. Se enfrió luego la reacción hasta 23°C y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (500 ml) y  $\text{EtOAc}$  (300 ml). Se extrajo la fase acuosa con  $\text{EtOAc}$  (3x300 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (400 ml), se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío. Se filtró el material en bruto a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con  $\text{EtOAc}$  a del 10%->50% en hexanos produciendo el acetonitrilo descarboxilado como un aceite de color amarillo.
- 35 g). Se calentó una mezcla del compuesto de piridilo preparado en la etapa b (51,0 g, 154 mmol),  $\text{NaCl}$  (2,7 g, 46 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (3,0 ml), y  $\text{DMSO}$  (300 ml) hasta 160°C durante 3 h. Se enfrió luego la reacción hasta 23°C y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (500 ml) y  $\text{EtOAc}$  (300 ml). Se extrajo la fase acuosa con  $\text{EtOAc}$  (3x300 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (400 ml), se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío. Se filtró el material en bruto a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con  $\text{EtOAc}$  a del 10%->50% en hexanos produciendo el acetonitrilo descarboxilado como un aceite de color amarillo.

se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío produciendo el éster como un aceite de color amarillo. Se usó el material en bruto en la reacción posterior sin purificación adicional.

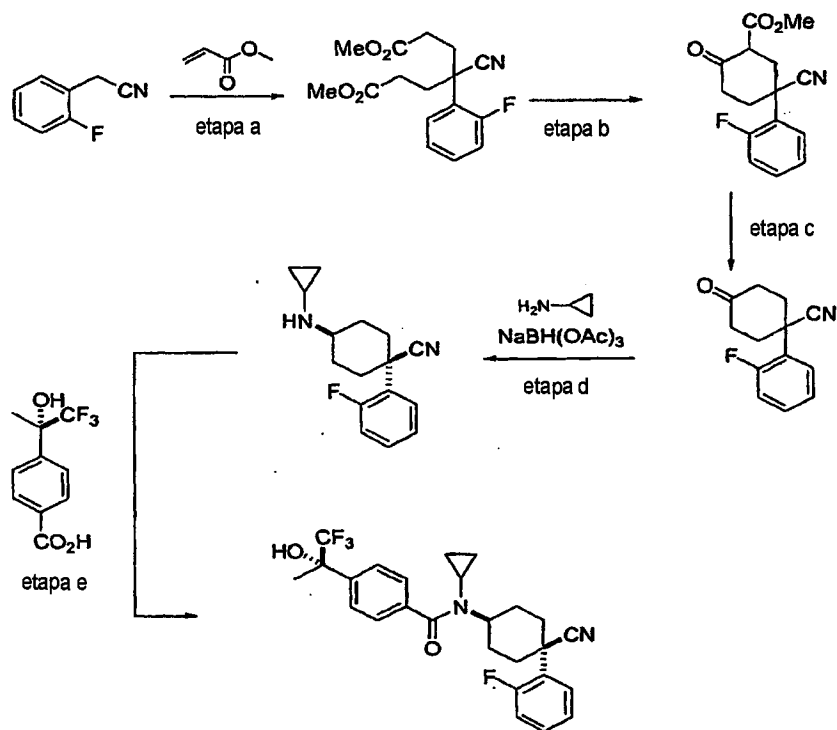
- 5 e). A una mezcla de LAH (11,5 g, 302 mmol) en THF (600 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se le añadió una disolución del éster metílico preparado anteriormente (40,0 g, 137 mmol) en THF (200 ml) mediante cánula a lo largo de un periodo de 30 min. Tras agitarse durante 35 min., se extinguió cuidadosamente la mezcla de reacción con MeOH y  $\text{H}_2\text{O}$ , y se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 ml) y EtOAc (200 ml). Se añadió sal de Rochelle acuosa saturada (50 ml) a la mezcla y se agitó durante unos 30 min. adicionales, mientras que se calentaba hasta  $23^\circ\text{C}$ . Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x200 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (400 ml), se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío produciendo el alcohol como un aceite de color amarillo. Se disolvió el alcohol en bruto en THF (400 ml) y HCl 2 N (200 ml). Tras agitarse durante 15 h a  $23^\circ\text{C}$ , se extinguió cuidadosamente la mezcla de reacción con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se diluyó con EtOAc (300 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (200 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x200 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (300 ml), se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío produciendo la cetona. Se usó el material en bruto en la reacción posterior sin purificación adicional.
- 15 f). Se añadió ciclopropil amina (12,4 ml, 185 mmol) a una disolución de la cetona preparada anteriormente (27,0 g, 123 mmol) en dicloroetano (600 ml) y ácido acético (14,0 ml, 246 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción hasta  $0^\circ\text{C}$  y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (52 g, 246 mmol) se le añadió en porciones. Tras agitarse durante 2,75 h a  $23^\circ\text{C}$ , se volvió a enfriar la reacción hasta  $0^\circ\text{C}$  y se extinguió con NaOH 1 M (200 ml). Se extrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x200 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (300 ml), se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó la mezcla en bruto de aminas cis y trans mediante cromatografía en columna ultrarrápida EtOAc al 75%/hexanos (TEA al 2,5%)-> EtOAc al 100% (TEA al 2,5%)->MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>4</sub>OH al 1%) para proporcionar la amina trans como un sólido de color hueso.
- 20 g). Se combinaron la amina trans preparada anteriormente (5,5 g, 21,4 mmol), ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (5,0 g, 21,4 mmol), EDCI (5,3 g, 27,8 mmol), HOAt (3,8 g, 27,8 mmol), y  $\text{NaHCO}_3$  (3,6 g, 42,8 mmol) y se disolvieron en DMF (70 ml). Tras agitarse durante 15 h a  $23^\circ\text{C}$ , se extinguió la reacción con NaOH 1 M (150 ml) y se diluyó con EtOAc (300 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (100 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con  $\text{H}_2\text{O}$  (400 ml) y salmuera (400 ml), se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío proporcionando una mezcla de la amida deseada y (N,O)-éster-amida bisacilada. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 2%→10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) produciendo 3,5 g de la amida deseada y 5,0 g de (N,O)-éster-amida bisacilada. Se disolvió la (N,O)-éster-amida en MeOH (50 ml) y NaOH 1 M (20 ml) y se agitó durante 2 h a  $23^\circ\text{C}$ . Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml). Se extrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x200 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (200 ml), se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío. Se combinó el material en bruto con la benzamida deseada aislada directamente de la reacción, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 2%→10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) produciendo la benzamida deseada como un sólido de color blanco: <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,51 (dd, J= 4,8, 1,34 Hz, 1H), 7,77 (td, J= 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,53 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,46 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, J= 6,7, 4,8 Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,24 (t, J= 10,0 Hz, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,28 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 0,54 (m, 2H).

40 Ejemplo 7: Preparación de carbamato de 2-(trans-4-(N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(piridin-2-il)ciclohexil)etilol



- 45 a). A una disolución de N-ciclopropil-N-(trans-4-(2-hidroxiethyl)-4-(piridin-2-il)ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida preparada en el ejemplo E (48 mg, 0,1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 ml) se le añadió isocianato de tricloroacetilo (14  $\mu\text{l}$ , 0,12 mmol) Tras agitarse durante 20 min. a  $23^\circ\text{C}$ , se le añadió alúmina neutra activada a la reacción y se dejó en reposo durante unas 2 h adicionales. Se lavó la alúmina con MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución en gradiente de MeOH al 3%→10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) produciendo el producto de carbamato como un sólido de color hueso. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8,53 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 7,78 (t, J= 7,5 Hz, 1H) 5 7,70 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,53 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,48 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J= 7,3, 4,9 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,73 (t, J= 7,2 Hz, 2H) 2,84 (m, 1H), 2,37 (m, 6H), 1,95 (d a, J= 10,7 Hz, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 0,54 (m, 2H).

**Ejemplo 8:** Preparación de N-(trans-4-ciano-4-(2-fluorofenil)ciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



5 a). Se combinaron 9,5 g de 2-(2-fluorofenil)acetonitrilo (0,07 mol) con 33 ml de acrilato de metilo en 35 ml de alcohol t-butílico. Se calentó hasta reflujo la mezcla resultante. Se retiró el calor y se le añadieron 11 ml de Triton B metanólico al 40% (hidróxido de tetrametilamonio) en 16 ml de alcohol t-butílico. Tras 4 horas de calentamiento a reflujo, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lavaron las fases orgánicas sucesivamente con ácido clorhídrico 2,5 N, agua y salmuera. Luego se secaron las fases orgánicas ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EA al 20%/hexanos) proporcionó el producto como un aceite de color marrón claro.

15 b). A un matraz de 2 l que contenía el diéster obtenido anteriormente (21,0 g, 68,4 mmol, 1,0 equiv.) y 400 ml de tolueno se le añadieron 4,92 g de hidruro de sodio (205,1 mmol, 3,0 equiv.). Tras 5 horas de calentamiento a reflujo, se enfrió la mezcla en hielo. Se añadió lentamente ácido acético 2,5 N hasta que resultó una disolución bifásica transparente. Se separó la fase orgánica, se lavó sucesivamente con agua,  $\text{NaHCO}_3$  sat. y salmuera. Luego se secaron las fases orgánicas ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto de cetoéster como un sólido de color amarillo.

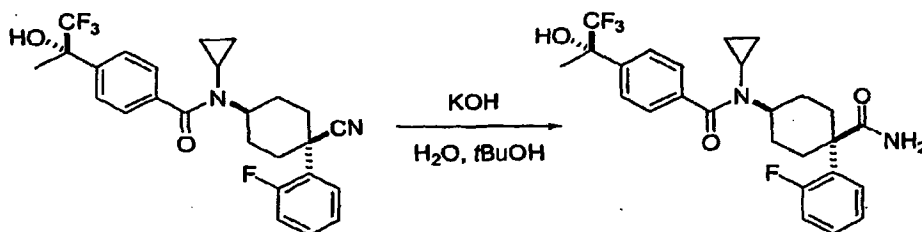
20 c). Se combinaron 10,0 g del cetoéster obtenido anteriormente con 250 ml de ácido acético y 125 ml de ácido sulfúrico al 10%. Tras 24 horas de calentamiento a  $105^\circ\text{C}$ , se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo (4 x EA al 50%/hexanos). Luego se secaron las fases orgánicas ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EA al 30%/hexanos, EA al 35%/hexanos) proporcionó el producto de cetona como un sólido de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)  $\delta$  7,53 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,35-7,29 (m, 2 H), 2,74-2,67 (m, 2 H), 2,51-2,40 (m, 6 H).

25 d). Se trató una disolución de trans-4-(ciclopropilamino)-1-(2-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo (4,4 g, 20,2 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (40 ml) a  $0^\circ\text{C}$  con ciclopropilamina (2,31 g, 40,4 mmol, 2,0 equiv.) y  $\text{NaBH(OAc)}_3$  (8,56 g, 40,4 mmol, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a  $25^\circ\text{C}$  durante 12 h, se diluyó la mezcla de reacción (EtOAc), se lavó (1 x  $\text{NaOH}$  1 N y 2 x salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc al 20%/n-hexano que contenía TEA al 2,5%) proporcionó la amina trans como un aceite incoloro.

30 e). Se trató una disolución de amina obtenida anteriormente (210 mg, 0,82 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (190 mg, 0,82 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (5,0 ml) con EDCI (205 mg, 1,06 mmol, 1,3 equiv.), HOAt (145 mg, 1,06 mmol, 1,3 equiv.), y  $\text{NaHCO}_3$  (138 mg, 1,64 mmol, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a  $25^\circ\text{C}$  durante 12 h, se diluyó la reacción (EtOAc), se lavó (2 x  $\text{HCl}$  1 N, 2 x  $\text{NaOH}$  1 N, y 1 x salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc al 30-35%/n-hexano) proporcionó el producto como un sólido de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO}$ , 500 MHz)  $\delta$  7,63 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,56-7,53 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 2,82

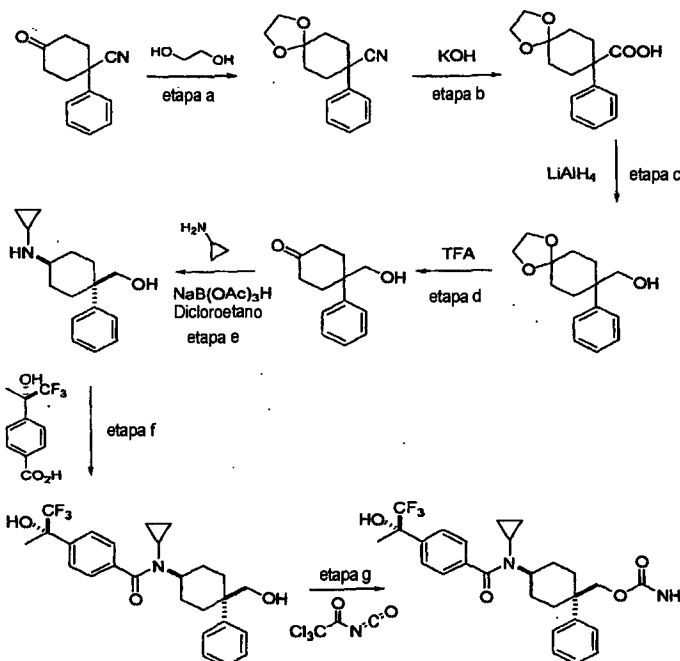
(m, 1H), 2,38-2,27 (m, 4H), 2,11-2,03 (m, 4H), 1,72 (s, 3H), 0,53-0,52 (m, 2H), 0,43 (m, 2H), m/z (ESI) 475,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 9:** Preparación de N-(trans-4-carbamoil-4-(2-fluorofenil)ciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



- 5 Se hidrolizó la N-(trans-4-ciano-4-(2-fluorofenil)ciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida preparada en el ejemplo anterior (50 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv.) en 1 ml de terc-butanol en presencia de KOH (100 mg) a 100°C durante la noche. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiental, se diluyó con agua, se extrajo (3 x MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 50-55%/n-hexano) proporcionó el producto como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz,) δ 7,61 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (dd, J= 8,1, 12,5 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,07 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,72 (m, 5H), 0,46-0,45 (m, 2H), 0,35 (m, 2H); m/z (ESI) 493,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10:** Preparación de carbamato de trans-4-(N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-fenilciclohexil)metilo



15

- a). Se calentó a reflujo una mezcla de 20,0 g de 4-ciano-4-fenilciclohexanona (0,1 mol), 5,5 ml de etilenglicol (6,2 g, 0,1 mol, 1,0 equiv.) y 0,24 g de ácido p-toluenosulfónico en 180 ml de benceno en una trampa Dean-Stark durante 6 horas. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente y se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua y salmuera. Luego se secaron las fases orgánicas (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. Se recristalizó el residuo en ciclohexano proporcionando el producto como un sólido de color blanco.

- b). Se calentó una mezcla de 21,0 g de etilen-cetal de 4-ciano-4-fenilciclohexanona preparado en la etapa a y 21,0 g de KOH en 180 ml de etilenglicol a 170°C durante 16 horas. Luego se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se lavó con éter. Luego se acidificó la fase acuosa hasta pH ~ 4. Se extrajo la fase acuosa (2 x éter), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto como un sólido de color blanco. Se usó el producto durante la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

- c). Se añadió una disolución de 12,0 g de etilen-cetal de 4-carboxi-4-fenilciclohexanona preparado en la etapa b

(45,8 mol, 1,0 equiv.) en 200 ml de THF a 4,35 g de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de THF. Tras 6 horas de calentamiento a reflujo, se enfrió la mezcla en hielo y se trató sucesivamente con 3,5 ml de agua, 3,5 ml de disolución de NaOH al 15% y 10,5 ml de agua. Se recogió el gel inorgánico resultante sobre un filtro y se aclaró con éter. Se secaron los filtrados combinados (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto de alcohol en bruto como un sólido de color blanco. Se usó el producto durante la siguiente etapa sin purificación adicional.

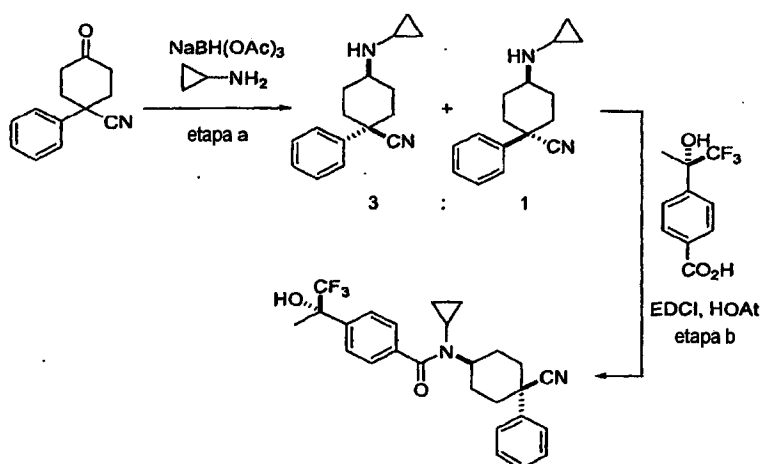
d). Se agitó una disolución de 9,5 g de etilen-cetal de 4-(hidroximetil)-4-fenilciclohexanona preparado en la etapa c en 20 ml de ácido trifluoroacético y 1 ml de H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente durante 0,5 h. Luego se diluyó la mezcla con NaHCO<sub>3</sub> sat.. Se extrajo la disolución resultante (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se usó el producto de cetona durante la siguiente etapa sin purificación adicional.

e). Se trató una disolución de 4-(hidroximetil)-4-fenilciclohexanona (5,0 g, 24,5 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (50 ml) a 0°C con ciclopropilamina (4,2 g, 74,0 mmol, 3,0 equiv.), 1 ml de ácido acético y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (15,6 g, 74,0 mmol, 3,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la mezcla de reacción (EtOAc), se lavó (1 x NaOH acuoso 1 N y 2 x salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 50%/n-hexano con 5% de TEA) proporcionó el isómero de amina trans (la mancha inferior en la CCF).

f). Se trató una disolución de amina trans obtenida anteriormente (440 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (420 mg, 1,8 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (6,0 ml) con EDCI (449 mg, 2,3 mmol, 1,3 equiv.), HOAt (319 mg, 2,3 mmol, 1,3 equiv.), y NaHCO<sub>3</sub> (302 mg, 3,6 mmol, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la reacción (EtOAc), se lavó (2 x HCl acuoso 1 N, 2 x NaOH 1 N, y 1 x salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró a presión reducida. Se purificó la mezcla mediante HPLC acetonitrilo al 50-70% /agua con 0,1% de TFA 20 min. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 500 MHz) δ 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,46 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,77 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 4H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,58-1,47 (m, 2H), 0,54-0,48 (m, 2H), 0,43 (m, 2H), m/z (ESI) 462,2 [M+H]<sup>+</sup>.

g). Se trató una disolución de producto obtenido anteriormente (50,0 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) en cloroformo (1,5 ml), con 23,0 mg de isocianato de tricoloaceto (0,12 mmol, 1,2 equiv.) en 1 ml de benceno. Tras agitarse a 25°C durante 0,5 h, se empapó la mezcla de reacción en una almohadilla de óxido de aluminio neutro (actividad II) durante 10 min. Luego se lavó la almohadilla con MeOH al 10%/DCM. Se diluyeron las fases orgánicas con NaHCO<sub>3</sub> sat., se extrajo (2 x MeOH al 10%/DCM), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. Se purificó la mezcla mediante HPLC acetonitrilo al 50-70%/agua con 0,1% de TFA 20 min. proporcionando el producto. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 500 MHz) δ 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,01 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 4H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,75-1,65 (m, 2H), 0,60-0,54 (m, 2H), 0,47 (m, 2H), m/z (ESI) 505,2 [M+H]<sup>+</sup>.

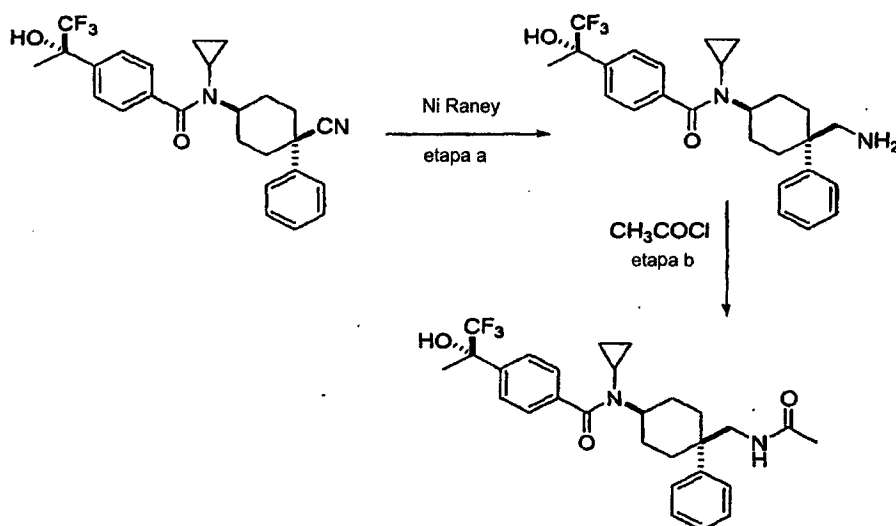
**Ejemplo 11:** Preparación de N-(trans-4-ciano-4-fenilciclohexil)-N-ciclopropil-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida



a). Se trató una disolución de 4-ciano-4-fenilciclohexanona (572 mg, 2,87 mmol) en 1,2-dicloroetano (16 ml) a 0°C con ciclopropilamina (298 mg, 4,31 mmol, 1,5 equiv.), ácido acético (329 mg, 5,74 mmol, 2,0 equiv.), y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,22 g, 5,74 mmol, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la mezcla de reacción (EtOAc) y se lavó (1 x NaOH acuoso 1 N y 2 x salmuera). Se secaron las fases orgánicas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto (mezcla 3:1 de aminas trans y cis) como un líquido incoloro. Se usó el producto durante la siguiente etapa sin purificación adicional.

b). Se trató una disolución de N-ciclopropil-4-ciano-4-fenilciclohexanamina preparada anteriormente en la etapa a (608 mg, 2,53 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (592 mg, 2,53 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (8,5 ml) a 0°C con EDCI (630 mg, 3,29 mmol, 1,3 equiv.), HOAt (448 mg, 3,29 mmol, 1,3 equiv.), y NaHCO<sub>3</sub> (425 mg, 5,06 mmol, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la reacción (EtOAc) y se lavó (1 x ácido cítrico acuoso al 10%, 1 x NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y 1 x salmuera). Se secaron las fases orgánicas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 30-40%/hexanos, elución en gradiente) proporcionó el producto deseado como un sólido de color blanco: <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,60 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,50 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,45-2,25 (m, 4H), 2,18-2,12 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 0,68-0,64 (m, 2H), 0,56-0,52 (m, 2H); m/z (ESI) 457 [M+H]<sup>+</sup>.

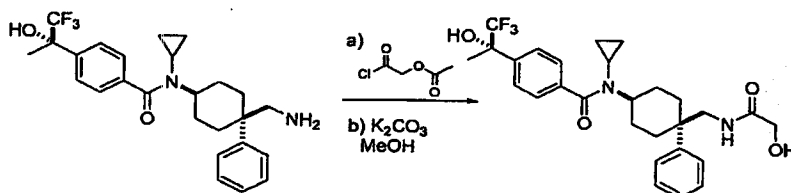
**Ejemplo 12:** Preparación de N-(trans-4-(acetamidometil)-4-fenilciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida.



a). A N-(trans-4-ciano-4-fenilciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (1,0 g, 2,2 mmol, preparada como en el ejemplo J) en MeOH (70 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadieron NH<sub>4</sub>OH al 28% (0,56 ml) y una suspensión acuosa de Ni Raney (catalizador activo de Ni Raney 2800, 2,8 ml). Se evacuó el recipiente de reacción y se purgó con H<sub>2</sub> tres veces. Luego se agitó la reacción durante 12 h bajo H<sub>2</sub> (1 atm). Tras la sustitución de H<sub>2</sub> por N<sub>2</sub>, se decarató la disolución. Se lavó el residuo de níquel con MeOH y se decantó (4 x 10 ml). Se redujo la disolución metanólica combinada a 20 ml a vacío, se diluyó con agua (100 ml), se acidificó hasta pH 2 con HCl 5 N, y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Se llevó la fase acuosa a pH 12 con NaOH 5 N y se extrajo con MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 70 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminaron a vacío para proporcionar N-(trans-4-(aminometil)-4-fenilciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida.

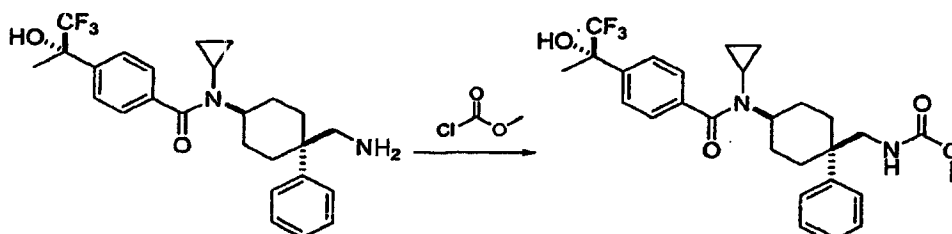
b). A una disolución de N-(trans-4-(aminometil)-4-fenilciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (0,10 g, 0,22 mmol) en DMF (1,5 ml) y base de Hünig (0,30 ml, 1,7 mmol) se le añadió cloruro de acetilo (0,020 ml, 0,26 mmol). Tras agitación durante la noche a temperatura ambiente, se vertió la disolución de reacción en agua (15 ml). Se acidificó la mezcla resultante hasta pH 2 con HCl 5 N y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminaron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de MeOH a del 2 al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) produjo N-(trans-4-(acetamidometil)-4-fenilciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,57 (sa, 2H), 0,68 (sa, 2H), 1,68-1,75 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,27-2,34 (m, 2H), 2,37-2,50 (m, 2H), 2,83 (sa, 1H), 3,77 (a, 2H), 7,23 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 7,43 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J= 10 Hz, 2H), 7,71 (d, J= 10 Hz, 2H).

**Ejemplo 13:** Preparación de N-ciclopropil-N-(trans-4-((2-hidroxiacetamido)metil)-4-fenilciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



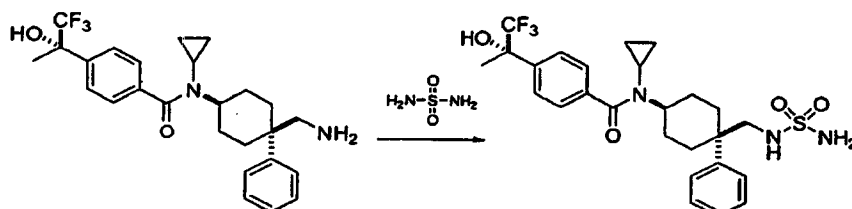
- 5 a). A una disolución de N-(trans-4-(aminometil)-4-fenilciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (85 mg, 0,184 mmol, preparada como en el ejemplo K) en DMF (3 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,30 ml, 1,7 mmol) se le añadió cloruro de acetoxiacetilo (0,024 ml, 0,221 mmol). Se agitó la reacción durante 18 h a temperatura ambiente, luego se vertió en acetato de etilo (60 ml). Se lavó la mezcla resultante con agua (2 X 40 ml) y NaCl saturado (40 ml), se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó proporcionando un sólido de color blanco. La cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo al 0-100%) produjo acetato de 2-((trans-4-(N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-fenilciclohexil)metilamino)-2-oxoetilo como un sólido de color blanco.
- 10 b). A una disolución de acetato de 2-((trans-4-(N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-fenilciclohexil)metilamino)-2-oxoetilo (79 mg, 0,144 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (300 mg, 2,2 mmol). Tras agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h, se vertió la disolución de reacción en agua (50 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 X 50 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> y luego se redujeron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo al 0-100%) produjo N-ciclopropil-N-trans-4-((2-hidroxiacetamido)metil)-4-fenilciclohexil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,58 (sa, 2H), 0,65 (sa, 2H), 1,67-1,73 (m, 2 H), 1,75 (s, 3H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,24-2,30 (m, 2H), 2,37-2,50 (m, 2H), 2,80 (sa, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,24 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 7,37 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J= 7,5 Hz, 2 H), 7,52 (d, J= 8,6 Hz, 2 H), 7,69 (d, J= 8,1 Hz, 2 H).

20 Ejemplo 14; Preparación de (trans-4-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-fenilciclohexil)metilcarbamato de metilo



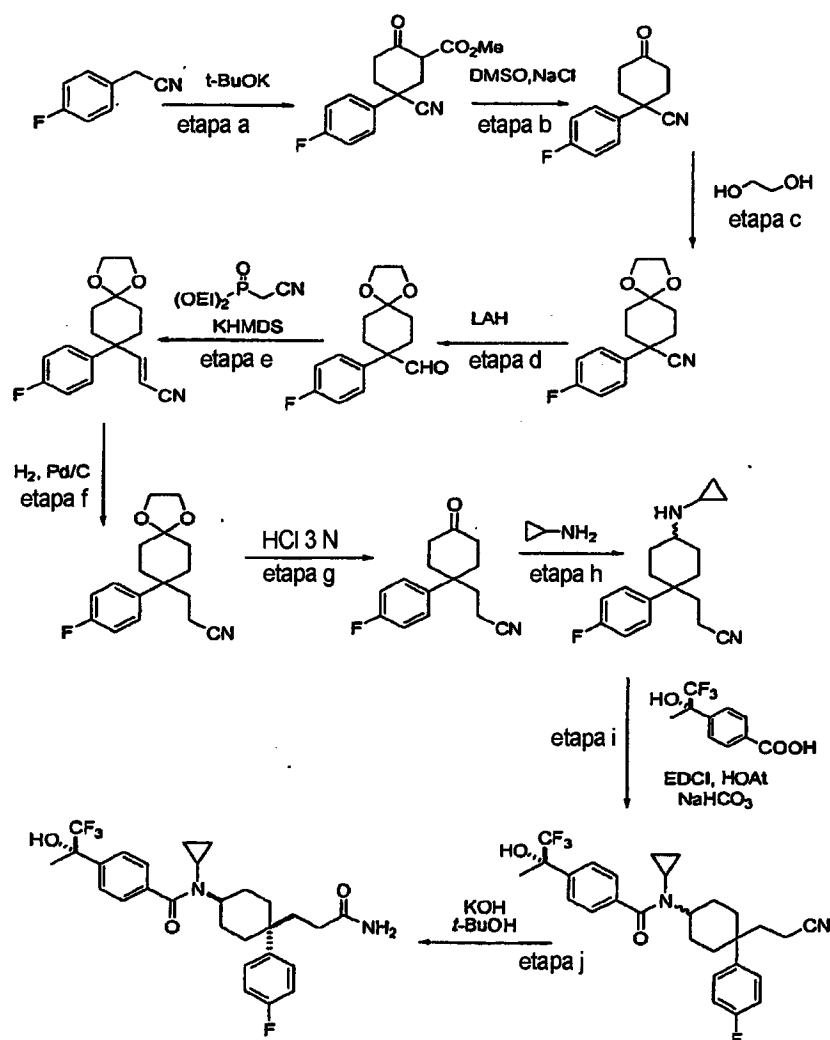
- 25 A una disolución de N-(trans-4-(aminometil)-4-fenilciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (85 mg, 0,184 mmol, preparada como en el ejemplo K) en DMF (2,5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,4 mmol) se le añadió cloroformato de metilo (0,017 ml, 0,221 mmol). Se agitó la reacción durante 19 h a temperatura ambiente, luego se vertió en acetato de etilo (40 ml). Se lavó la mezcla resultante con agua (2 X 40 ml) y NaCl saturado (40 ml), se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó proporcionando un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo al 0-70%) produjo (trans-4-(N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-fenilciclohexil)metilcarbamato de metilo como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,55 (sa, 2H), 0,64 (sa, 2H), 1,69-1,72 (m, 2 H), 1,75 (s, 3H), 1,83 (s, 3 H), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,26-2,30 (m, 2H), 2,36-2,43 (m, 2H), 2,80 (sa, 1H), 3,54 (s, 3H) 3,65 (s, 2H), 7,20 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 7,32 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J= 7,5 Hz, 2 H), 7,52 (d, J= 8,6 Hz, 2 H), 7,69 (d, J= 8,0 Hz, 2 H).

30 Ejemplo 15: Preparación de N-(trans-4-(sulfamidometil)-4-fenilciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida.



35 Se disolvieron N-(trans-4-(aminometil)-4-fenilciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-

- il)benzamida (135 mg, 0,293 mmol, preparada como en el ejemplo K) y sulfamida (169 mg, 1,8 mmol) en agua (1,5 ml) y metanol (1,5 ml). Se calentó la disolución a reflujo durante 16 h, luego se añadieron otros 80 mg de sulfamida, seguido por 6 h más a reflujo. Se añadió la disolución resultante a agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 60 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ) y se redujeron a vacío proporcionando un sólido de color blanco. La cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo al 0-100%) produjo N-(trans-4-
- 5 (sulfamidometil)-4-fenilciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida como un sólido de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,53 (sa, 2H), 0,62 (sa, 2H), 1,69-1,72 (m, 2 H), 1,75 (s, 3H), 1,91-1,93 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 2H), 2,37-2,50 (m, 2H), 2,80 (sa, 1H), 3,51 (s, 2H), 7,22 (t,  $J=7,2$  Hz, 1H), 7,35 (t,  $J=7,6$  Hz, 2H), 7,43 (d,  $J=7,5$  Hz, 2 H), 7,52 (d,  $J=8,1$  Hz, 2 H), 7,69 (d,  $J=8,1$  Hz, 2 H).
- 10 **Ejemplo 16:** Preparación de N-(trans-(3-amino-3-oxopropil)-4-(4-fluorofenil)ciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida.

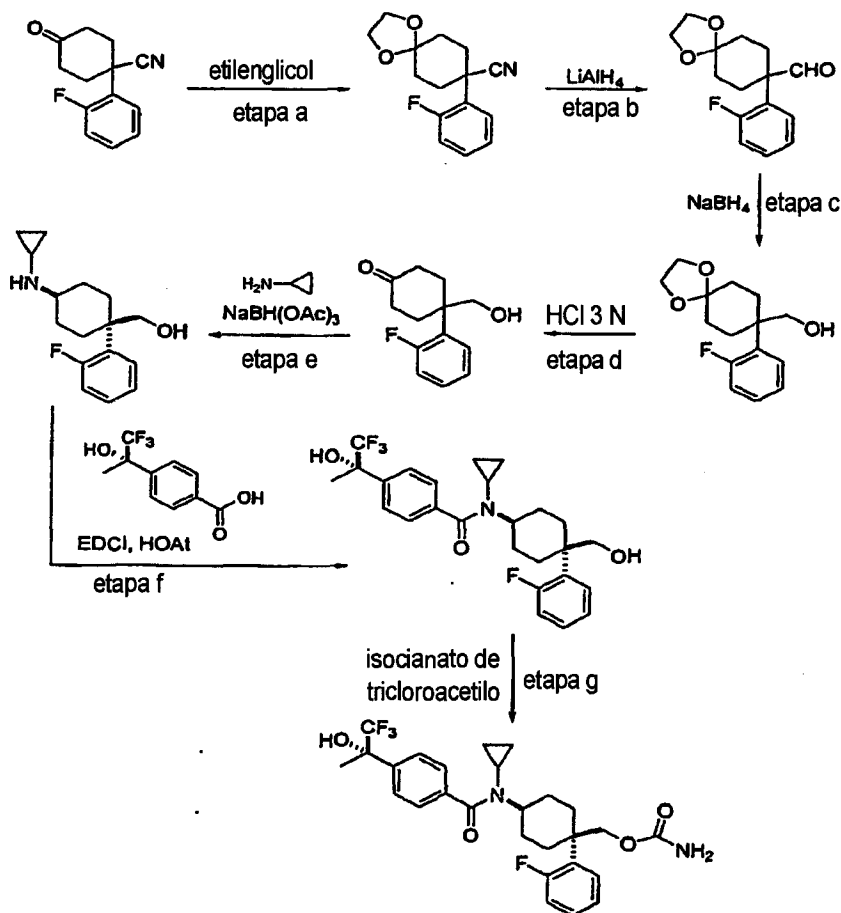


- a). A una disolución con agitación de 4-fluorofenilacetronitrilo (50 g, 370 mmol, 1 equiv.) y acrilato de metilo (66 ml, 740 mmol, 2 equiv.) en 1000 ml de THF seco enfriado hasta  $0^\circ\text{C}$  en un baño de hielo se le añadió t-BuOK sólido (50 g, 446 mmol, 1,2 equiv.). Tras la adición, la mezcla cambió a un color naranja y se calentó ligeramente. Tras 15 minutos se diluyó la reacción con 1,5 l de HCl 3 N, se extrajo 3 x MeOH al 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó 1 x salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró proporcionando el producto como un sólido de color naranja.
- 15

- b). A una disolución con agitación del producto de cetoéster de la etapa a (122 g, 443 mmol, 1 equiv.) en 600 ml de DMSO se le añadieron  $\text{H}_2\text{O}$  (32 ml) y NaCl (32 g, 542 mmol, 1,3 equiv.), y se calentó la mezcla hasta  $160^\circ\text{C}$  durante 7 horas. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiental durante la noche, se diluyó 1 l de salmuera, se extrajo 10 x éter y se concentró. Se llevaron los residuos resultantes a éter, se lavaron 3 x  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 x salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Se purificó el material sobre 1500 ml de sílice con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 100% proporcionando el producto como un sólido de color amarillo.
- 20

- 5 c). Se puso a reflujo el producto de cetona de la etapa b (35 g, 161 mmol, 1 equiv.) en benceno en presencia de etilenglicol (13,3 ml, 241 mmol, 1,5 equiv.) y una cantidad catalítica de p-TsOH bajo una trampa Dean-Stark durante la noche. Se permitió que se enfriase la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiental, se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo 3 x EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron proporcionando el producto como un aceite de color amarillo.
- 10 d). A una disolución con agitación del producto de cetal de la etapa c (43 g, 165 mmol, 1 equiv.) en 200 ml de THF seco a 0°C en un baño de hielo bajo N<sub>2</sub> se le añadió LAH (82,5 ml, 1 M en THF, 0,5 equiv.) y se agitó la reacción durante 3 horas. Se extinguió cuidadosamente la mezcla con NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo 3x EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó la mezcla sobre 500 ml de sílice con DCM al 100% produciendo el aldehído esperado como un aceite de color naranja.
- 15 e). A una disolución con agitación de cianometilfosfonato de dietilo (3,08 g, 17,4 mmol, 2 equiv.) en 30 ml de tolueno seco se le añadió KHMDs (35 ml, 17,4 mmol, 0,5 M en tolueno, 2 equiv.) a 0 C en un baño de hielo. Se permitió que la mezcla se calentara hasta la temperatura ambiental y se agitó durante 1 hora, seguido por la adición del producto de aldehído de la etapa d (2,3 g, 8,71 mmol, 1 equiv.) en 10 ml de tolueno seco. Se permitió que se agitase la reacción durante la noche, y luego se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo 3x 100 ml de Et<sub>2</sub>O, se lavó 1 x bicarb, 1 x salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purgó a través de un lecho de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100%. Se concentraron las fases orgánicas recuperadas proporcionando el producto como un aceite de color amarillo.
- 20 f). Se redujo el producto de alqueno de la etapa e (2,49 g, 8,71 mmol, 1 equiv.) bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> en presencia de un exceso de Pd al 10%/C (~ 100 mg) en 20 ml de EtOH durante la noche. Se filtró la mezcla a través de celita para eliminar Pd/C, se concentró y se purificó sobre 100 ml de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100% proporcionando el producto como un aceite de color amarillo.
- 25 g). Se desprotegió el producto de cetal de la etapa f (2,3 g, 7,72 mmol, 1 equiv.) en 10 ml de THF: HCl 3 N 1:1 a 80°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, se diluyó con disolución saturada de bicarbonato, y se extrajo 3x MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron produciendo la cetona deseada.
- 30 h). Se hizo reaccionar el producto de cetona de la etapa g (1 g, 394 mmol, 1 equiv.) con ciclopropilamina (246 mg, 4,33 mmol, 1,1 equiv.) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,58 g, 5,99 mmol, 1,5 equiv.) en 10 ml de THF/dicloroetano. Se agitó la reacción durante la noche, y luego se extinguió con H<sub>2</sub>O, se extrajo 3 x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó 1 x salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó sobre 100 ml de sílice con MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el producto de ciclopropilamina como una mezcla racémica.
- 35 i). Se calentó una disolución de ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (580 mg, 2,35 mmol, 1,2 equiv.) , HOAt (400 mg, 2,94 mmol, 1,5 equiv.), EDCI (565 mg, 2,94 mmol, 1,5 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (494 mg, 5,88 mmol, 3 equiv.) y el producto de ciclopropilamina de la etapa h (578 mg, 1,96 mmol, 1 equiv.) en 10 ml de DMF seca a 40°C bajo N<sub>2</sub> durante la noche. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiental, se diluyó con 10 ml de disolución de bicarbonato de sodio, se extrajo 3 x 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se concentró a presión reducida, y se purificó sobre sílice con MeOH al 10% : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando el producto como una mezcla de isómeros geométricos cis y trans.
- 40 j). Se hidrolizó el producto de nitrilo de la etapa i (250 mg, 0,480 mmol, 1 equiv.) a la carboxiamida en 3 ml de t-butanol con KOH a 80°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiental, se diluyó con 3 ml de H<sub>2</sub>O, se extrajo 3 x MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa de fase normal (acetonitrilo al 50-70%: agua, 35 minutos, 20 ml/min.) proporcionando el producto final como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (MeOD, 400 MHz) δ 7,63 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,32 (dd, J= 8,8 Hz 5,6 Hz, 2H), 6,98 (dd, J= 8,4 Hz, 8,4 Hz, 2H), 4,05-3,92 (m, 1H), 2,757 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 4H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,77-1,1,74 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,68-1,61 (m, 2H), 0,562 (m, 2H), 0,472 (m, 2H); m/z (ESI) 521 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 17:** Preparación de carbamato de (trans-4-(N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(2-fluorofenil)ciclohexil)metilo



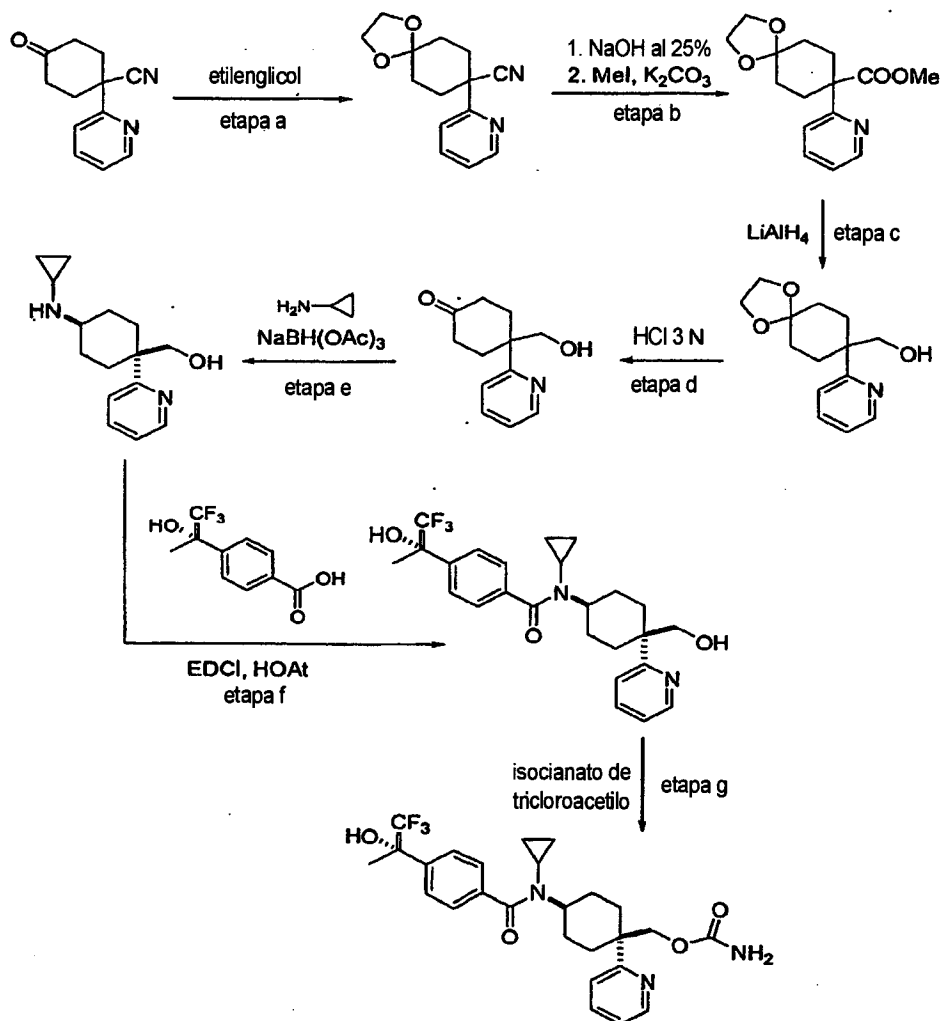
- 5 a). Se calentó una mezcla de 1-(2-fluorofenil)-4-oxociclohexanocarbonitrilo (20 g, 100 mmol, 1,0 equiv., preparado como en el ejemplo G), 6,2 g de etilenglicol y 0,6 g de ácido p-toluenosulfónico en benceno (150 ml) a reflujo bajo una trampa Dean-Stark durante 3 horas. Se enfrió la disolución y se lavó sucesivamente con  $\text{NaHCO}_3$  sat., agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron proporcionando el cetal como un sólido de color blanco.
- 10 b). A una suspensión con buena agitación de  $\text{LiAlH}_4$  (1,75 g, 46 mmol, 0,5 equiv.) en THF seco (25 ml) se le añadió una disolución de etilen-cetal de 4-ciano-4-(2-fluorofenil)ciclohexanona (24 g, 92 mmol, 1,0 equiv.) en THF (125 ml) a 10-15°C a lo largo de un periodo de 20 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se enfrió en un baño de hielo y se trató sucesivamente con  $\text{NaOH}$  2 N (5 ml) y agua (10 ml). Se recogió el gel inorgánico resultante sobre un filtro y se aclaró con éter. Se evaporaron los filtrados combinados hasta sequedad. Se agitó una disolución del residuo en THF (150 ml) y  $\text{HCl}$  3 N (20 ml) durante 20 minutos, se trató con 10 g de  $\text{NaHCO}_3$  y luego se evaporó hasta sequedad. Se le añadió diclorometano al residuo, se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y se evaporó proporcionando el producto deseado.
- 15 c). A una disolución de etilen-cetal de 4-(2-fluorofenil)-4-formil-ciclohexanona (21,3 g, 80,7 mmol) en metanol (150 ml) se le añadió  $\text{NaBH}_4$  (5,4 g, 142 mmol, 1,8 equiv.) a 0°C en un periodo de 15 min. Tras agitarse a 25°C durante 2 h, se concentró la disolución de reacción y se diluyó (EtOAc). Se lavaron las fases orgánicas (salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc al 40%/hexanos) produjo el alcohol como un sólido de color blanco.
- 20 d). Se añadió  $\text{HCl}$  3 N (75 ml) a una disolución de etilen-cetal de 4-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-ciclohexanona (24 g) en THF (150 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h y luego se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (100 ml). Se extrajo la disolución resultante (EtOAc) y se secaron las fases orgánicas y se concentraron proporcionando la cetona como un sólido de color blanco.
- 25 e). Se trató una disolución de 4-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)ciclohexanona (19 g, 85,5 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (150 ml) a 0°C con ciclopropilamina (12 ml, 171 mmol, 2,0 equiv.), ácido acético (1,2 ml) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (36,2 g, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó cuidadosamente la mezcla de reacción ( $\text{NaHCO}_3$  sat.), se extrajo ( $\text{MeOH}$  al 10%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), se lavó (salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a

presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc al 50%/hexanos que contenía trietilamina al 2,5%) proporcionó la amina cis y luego la elución adicional produjo la amina trans.

f). Se trató una disolución de la amina trans preparada anteriormente (5,3 g, 20,15 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (4,72 g, 1,0 equiv.) en DMF (70 ml) a  $0^\circ\text{C}$  con EDCI (4,74 g, 1,2 equiv.), HOAt (3,29 g, 1,2 equiv.) y  $\text{NaHCO}_3$  (3,39 g, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a  $25^\circ\text{C}$  durante 12 h, se diluyó la reacción (EtOAc), se lavó (NaOH 1 N y salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , desde EtOAc al 60%/n-hexano hasta MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó el producto como un sólido de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO, 400 MHz)  $\delta$  7,63 (d, J= 8,0 Hz, 2 H), 7,51 (d, J= 8,0 Hz, 2 H), 7,39 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,16-7,07 (m, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 4,56 (m, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 4,03 (m, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 2,34-2,11 (m, 4 H), 1,81-1,62 (m, 4 H), 1,73 (s, 3 H), 0,47 (m, 4 H).

g). Se añadió una disolución de isocianato de tricloroacetilo (147  $\mu\text{l}$ , 1,2 mmol, 1,2 equiv.) en benceno (5 ml) a otra disolución de N-ciclopropil-N-(trans-4-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (479 mg, 1,0 equiv.) en  $\text{CHCl}_3$  (15 ml) y DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente. Tras agitarse durante 0,5 h, se trató la mezcla de reacción con  $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutro, activado en exceso (se continúa añadiendo  $\text{Al}_2\text{O}_3$  hasta que el agitador detiene la agitación). Se retiró por filtración el  $\text{Al}_2\text{O}_3$  y se lavó con MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó el filtrado (salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EA al 70%/hexanos) proporcionó el producto como un sólido de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO, 400 MHz)  $\delta$  7,63 (d, J= 8,1 Hz, 2 H), 7,51 (d, J= 8,1 Hz, 2 H), 7,39 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,16-7,07 (m, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 6,34 (s, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 4,03 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,34-2,01 (m, 4 H), 1,86-1,73 (m, 4 H), 1,73 (s, 3 H), 0,47 (m, 4 H).

**Ejemplo 19:** Preparación de carbamato de (trans-4-(N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(piridin-2-il)ciclohexil)metilo



a). Se calentó mezcla de 4-oxo-1-(piridin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo (5,0 g, 25 mmol, 1,0 equiv., preparado como en

el ejemplo G pero sustituyendo el piridin-2-ilacetronitrilo por (2-fluorofenil)acetronitrilo), 1,8 g de etilenglicol y 120 mg de ácido p-toluenosulfónico en 50 ml de benceno, a reflujo bajo una trampa Dean-Stark durante 3 horas. Se enfrió la disolución y se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron proporcionando el producto como un sólido de color blanco.

5 b). Se cargó un matraz de 100 ml de con etilen-cetal de 4-ciano-4-(piridin-2-il)ciclohexanona (2,44 g, 10 mmol, 1 equiv.), disolución acuosa de NaOH al 25% (15 ml) y metanol (15 ml). El matraz se dotó de un condensador de reflujo, y luego se puso en un baño a 100°C precalentado. Tras agitación durante 12 h, se enfrió la mezcla de reacción, se ajustó hasta pH 7 con HCl con., y luego se concentró a presión reducida. Luego se trató el residuo seco con DMF (60 ml), carbonato de potasio (2,76 g, 20 mmol, 2 equiv.) y yoduro de metilo (0,89 ml, 6 mmol, 1,5 equiv.)  
10 sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 2 h, se extinguió la mezcla de reacción (NaHCO<sub>3</sub> sat.) y se extrajo (EtOAc). Se lavaron las fases orgánicas (salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 60%/hexanos) proporcionó el éster deseado como un sólido de color blanco.

15 c). A una disolución de carboxilato de metilo preparado anteriormente en la etapa b (1,28 g, 4,6 mmol, 1 equiv.) en THF seco (50 ml) se le añadió lentamente LiAlH<sub>4</sub> (1,0 M en dietil éter, 9,2 ml, 2 equiv.) a 0°C. Tras agitarse durante 2 h a 0°C, se extinguió la mezcla de reacción (H<sub>2</sub>O), se extrajo (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco.

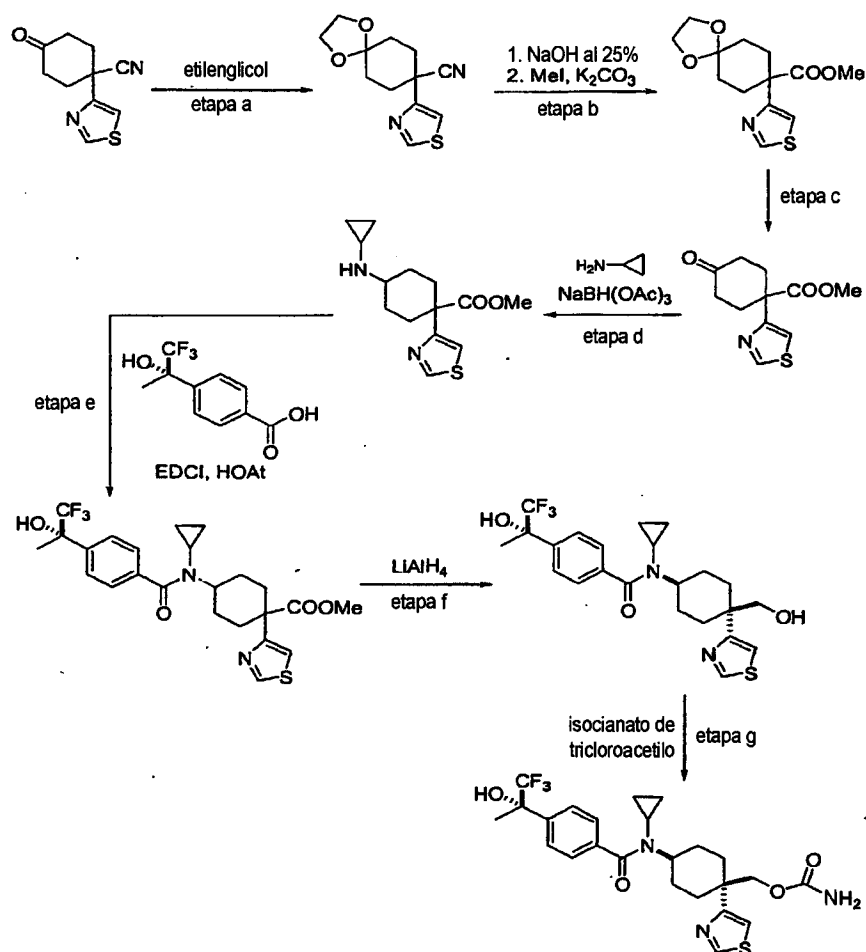
20 d). Se añadió HCl 3 N (5 ml) a una disolución de etilen-cetal de 4-(hidroximetil)-4-(piridin-2-il)ciclohexanona (600 mg, 2,4 mmol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h y luego se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. Se extrajo la disolución resultante (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y se secaron las fases orgánicas y se concentraron proporcionando el producto como un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 e). Se trató una disolución de 4-(hidroximetil)-4-(piridin-2-il)ciclohexanona (410 mg, 2,0 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (15 ml) a 0°C con ciclopropilamina (280 µl, 4,0 mmol, 2 equiv.), ácido acético (0,1 ml) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (848 mg, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó cuidadosamente la mezcla de reacción (NaHCO<sub>3</sub> sat.) y se extrajo (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se lavaron las fases orgánicas (salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contenía NH<sub>4</sub>OH al 2,5%) para proporcionar la amina trans. La elución  
30 adicional produjo la amina cis.

f). Se trató una disolución de amina trans preparada anteriormente en la etapa d (170 mg, 0,69 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (162 mg, 1,0 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C con EDCI (176 mg, 1,3 equiv.), HOAt (122 mg, 1,3 equiv.) y NaHCO<sub>3</sub> (168 mg, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la reacción (EtOAc), se lavó (NaOH 1 N y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó el producto. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8,53 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 4,58 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,00 (m, 1 H), 3,90 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 2,79 (m, 1 H), 2,18 (m, 4 H), 1,86-1,63 (m, 4 H), 1,73 (s, 3 H), 0,47 (m, 4 H).

40 g). Se añadió una disolución de isocianato de tricloroacetilo (14 µl, 0,12 mmol, 1,2 equiv.) en benceno (1 ml) a otra disolución de N-ciclopropil-N-(trans-4-(hidroximetil)-4-(piridin-2-il)ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (46 mg, 1,0 equiv.) en 2 ml de CHCl<sub>3</sub> a temperatura ambiente. Tras agitarse durante 0,5 h, se trató la mezcla de reacción con Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutro, activado en exceso (se continúa añadiendo Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> hasta que el agitador detiene la agitación). Se retiró por filtración el Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se lavó con MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron los filtrados con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó el producto como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8,56 (s, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,35 (s, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 3,98 (m, 1 H), 2,79 (m, 1 H), 2,17 (m, 4 H), 1,86-1,73 (m, 4 H), 1,73 (s, 3 H), 0,48 (m, 4 H).

50 Ejemplo 20: Preparación de carbamato de (trans-4-(N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(tiazol-4-il)ciclohexil)metilo



5 a). se calentó una mezcla de 4-oxo-1-(tiazol-4-il)ciclohexanocarbonitrilo (4,2 g, 20,4 mmol, 1,0 equiv., preparado como en el ejemplo G pero sustituyendo tiazol-2-ilacetionitrilo por (2-fluorofenil)acetionitrilo), 1,6 g de etilenglicol y 120 mg de ácido p-toluenosulfónico en 50 ml de benceno a reflujo bajo una trampa Dean-Stark durante 3 horas. Se enfrió la disolución y se lavó sucesivamente con  $\text{NaHCO}_3$  sat., agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó proporcionando el producto como un sólido de color blanco.

10 b). Se cargó un matraz de 100 ml con etilen-cetal de 4-ciano-4-(tiazol-4-il)ciclohexanona (1 g, 4 mmol, 1 equiv.), disolución acuosa de NaOH al 25% (6 ml) y metanol (6 ml). El matraz se dotó de un condensador de reflujo, y luego se puso en un baño a 100°C precalentado. Tras agitación durante 12 h, se enfrió la mezcla de reacción, se ajustó hasta pH 7 con HCl con., y se concentró a presión reducida. Luego se trató el residuo seco con DMF (15 ml), carbonato de potasio (1,1 g, 8 mmol, 2 equiv.) y yoduro de metilo (852 mg, 6 mmol, 1,5 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 2 h, se extinguió la mezcla de reacción ( $\text{NaHCO}_3$  sat.), y se extrajo (EtOAc). Se lavaron las fases orgánicas (salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc al 60%/hexano) proporcionó el producto como un sólido de color blanco.

20 c). Se añadió HCl 3 N (75 ml) a una disolución de carboxilato de metilo preparado anteriormente en la etapa b (450 mg, 1,6 mmol) en THF (150 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h y luego se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. Se extrajo la disolución resultante (EtOAc) y se secaron las fases orgánicas y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto como un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

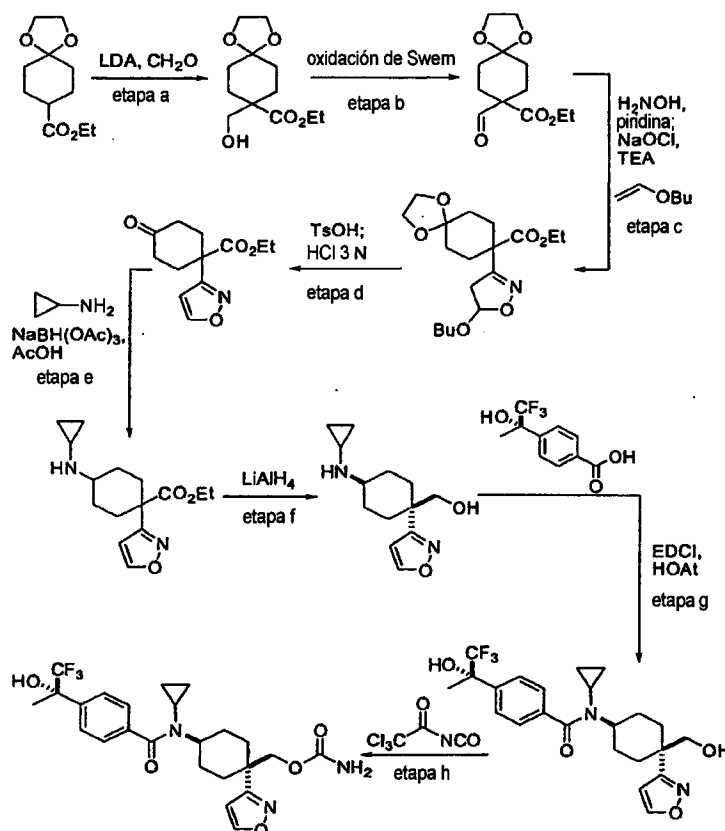
25 d). Se trató una disolución de 4-oxo-1-(tiazol-4-il)ciclohexanocarboxilato de metilo (382 mg, 1,6 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a 0°C con ciclopropilamina (224  $\mu\text{l}$ , 3,2 mmol, 2 equiv.), ácido acético (0,1 ml) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (678,4 mg, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó cuidadosamente la mezcla de reacción ( $\text{NaHCO}_3$  sat.) y se extrajo (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se lavaron las fases orgánicas (salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentraron a presión reducida proporcionando la mezcla en bruto de aminas cis y trans, que se usó en la siguiente etapa sin aislamiento adicional.

e). Se trató una disolución de aminas cis/trans preparadas anteriormente en la etapa d (420 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (351 mg, 1,5 mmol) en DMF (15 ml) a 0°C con EDCI (382 mg, 1,3 equiv.), HOAt (265 mg, 1,3 equiv.) y NaHCO<sub>3</sub> (252 mg, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la reacción (EtOAc), se lavó (NaOH 1 N y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 70% /n-hexano) proporcionó el producto como una mezcla de dos isómeros.

f). A una disolución de la amina preparada anteriormente en la etapa e (122 mg, 0,245 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió lentamente LiAlH<sub>4</sub> (1,0 M en dietil éter, 0,49 ml, 2 equiv.) a 0°C. Tras agitarse durante 2 h a 0°C, se extinguió la mezcla de reacción con agua, se extrajo (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron a vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>) para proporcionar el producto trans. La elución adicional produjo el producto cis.

g). Se añadió una disolución de isocianato de tricloroacetilo (20 ul, 0,22 mmol, 1,2 equiv.) en benceno (2 ml) a otra disolución de N-ciclopropil-N-(trans-4-(hidroximetil)-4-(tiazol-4-il)ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (isómero trans preparado anteriormente en la etapa f, 66 mg, 1,0 equiv.) en 4 ml de CHCl<sub>3</sub> a temperatura ambiente. Tras agitarse durante 0,5 h, se trató la mezcla de reacción con Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutro, activado en exceso (se continúa añadiendo Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> hasta que el agitador detiene la agitación). Se retiró por filtración el Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se lavó con MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron los filtrados con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EA al 80%/hexano) proporcionó el producto como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 400 MHz) δ 9,04 (s, 1 H), 7,63 (d, J= 8,0 Hz, 2 H), 7,52 (d, J= 8,0 Hz, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,37 (s, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 4,01 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,17 (m, 4 H), 1,83-1,73 (m, 4 H), 1,73 (s, 3 H), 0,47 (m, 4 H).

**Ejemplo 21:** Preparación de carbamato de ((trans)-4-(N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(isoxazol-3-il)ciclohexil)metilo



a). Se preparó una disolución de LDA (280 mmol) mediante la adición de n-BuLi (1,6 M en THF, 175 ml, 280 mmol) a una disolución de diisopropilamina (39,3 ml, 280 mmol) en THF (400 ml) a -40°C y la agitación de la disolución resultante a -15°C durante 30 min. Posteriormente se enfrió la disolución hasta -78°C y se le añadió gota a gota una disolución del material de partida (50,0 g, 233 mmol) en THF (400 ml). Tras 1 h, se hizo pasar formaldehído gaseoso (1,05 mol), que se preparó calentando paraformaldehído (31,5 g, 1,05 mol) en un matraz independiente conectado mediante un tubo de polietileno al matraz de reacción, a -78°C a través de esta disolución a lo largo de un periodo de 1 h. Tras agitarse a -78°C durante 30 min. adicionales y permitirse que alcanzase 25°C a lo largo de 3 h, se extinguió

la reacción ( $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado acuoso) y se extrajo (3 x EtOAc). Se lavaron las fases orgánicas combinadas (salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc al 30-60%/hexanos, elución en gradiente) proporcionó el producto como un aceite de color amarillo pálido.

5 b). Se le añadió gota a gota una disolución de DMSO (60,6 g, 776 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  a una disolución de cloruro de oxalilo (33,8 ml, 387 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 ml) a lo largo de un periodo de 45 min. Tras agitarse a  $-78^\circ\text{C}$  durante 5 min., se trató la reacción con una disolución del alcohol preparado anteriormente en la etapa a (79,0 g, 323 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  a lo largo de un periodo de 15 min. Se agitó la disolución resultante a  $-78^\circ\text{C}$  durante 15 min. y se permitió que alcanzase la temperatura ambiente a lo largo de 1 h. Se extinguió la reacción ( $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado acuoso) y se extrajo (3 x  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Se lavaron las fases orgánicas combinadas (salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc al 20-30%/hexanos, elución en gradiente) proporcionó el producto como un aceite de color amarillo pálido.

15 c). Se trató una disolución del aldehído preparado anteriormente en la etapa b (54,6 g, 225 mmol) en piridina (230 ml) con clorhidrato de hidroxilamina (17,2 g, 248 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . Tras agitarse a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h y a  $25^\circ\text{C}$  durante 12 h, se eliminó la piridina a presión reducida. Se vertió el residuo en ácido cítrico acuoso al 10% y se extrajo (4 x  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Se lavaron las fases orgánicas combinadas (salmuera), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentraron a presión reducida para proporcionar la oxima en bruto como un líquido de color marrón pálido. A una disolución de esta oxima en bruto, n-butil vinil éter (57,9 ml, 450 mmol), y TEA (3,14 ml, 22,5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (646 ml) se le añadió NaOCl (al 6% en  $\text{H}_2\text{O}$ , 646 ml) a  $0^\circ\text{C}$  a lo largo de un periodo de 15 min. Tras agitarse a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min. y  $25^\circ\text{C}$  durante 2 h, se extrajo la reacción (3 x  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), se lavó (salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc al 10-30%/hexanos, elución en gradiente) proporcionó el producto como un aceite viscoso de color amarillo pálido.

25 d). Se trató una disolución de la isoxazolina preparada anteriormente en la etapa c (51,9 g, 146 mmol) en tolueno (300 ml) con TsOH- $\text{H}_2\text{O}$  (2,78 g, 14,6 mmol). Tras ponerse a reflujo durante 1 h, se eliminó el tolueno a presión reducida y se disolvió el residuo en THF (320 ml). A una disolución del isoxazol en bruto en THF se le añadió HCl acuoso 3 N (320 ml) y se agitó la disolución resultante a  $25^\circ\text{C}$  durante 20 h. Tras eliminarse el THF a presión reducida, se neutralizó la reacción con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se extrajo (3 x  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Se lavaron las fases orgánicas combinadas (salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentraron a presión reducida produciendo la cetona en bruto como un aceite viscoso de color amarillo pálido. Se usó el producto durante la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 e). Se trató una disolución de la cetona en bruto preparada anteriormente en la etapa d (146 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (730 ml) a  $0^\circ\text{C}$  con ciclopropilamina (20,2 ml, 292 mmol), ácido acético (16,7 ml, 292 mmol), y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (46,4 g, 219 mmol), sucesivamente. Se agitó la reacción a  $25^\circ\text{C}$  durante 12 h y se eliminó el  $\text{CH}_3\text{CN}$  a presión reducida. Se vertió el residuo resultante en agua y se llevó a pH 2 con HCl acuoso 3 N enfriado con hielo. Tras la eliminación de impurezas orgánicas mediante extracción (2 x  $\text{Et}_2\text{O}$ ), se llevó la fase acuosa a pH 12 con NaOH acuoso 3 N enfriado con hielo y se extrajo (4 x  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida para proporcionar la amina en bruto como un aceite de color marrón pálido. Se usó el producto durante la siguiente etapa sin purificación adicional.

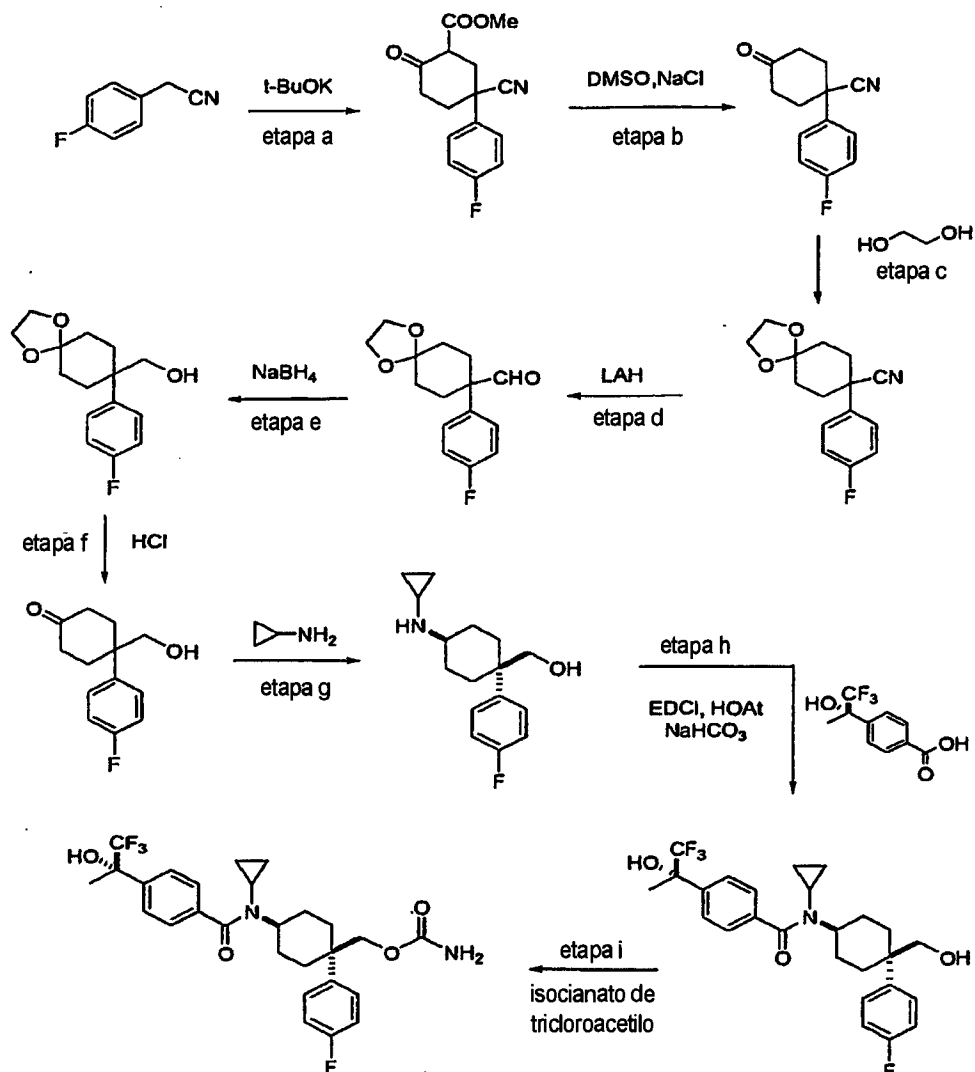
40 f). Se trató una disolución de la amina preparada anteriormente en la etapa e (35,5 g, 128 mmol) en THF (320 ml) a  $-40^\circ\text{C}$  con  $\text{LiAlH}_4$  (1 M en THF, 128 ml, 128 mmol). Tras agitarse a  $-40^\circ\text{C}$  durante 10 min. y a  $-20^\circ\text{C}$  durante 30 min., se extinguió la reacción añadiendo  $\text{H}_2\text{O}$  (5,0 ml), NaOH acuoso al 15% (5,0 ml), y  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml), sucesivamente. Se recogió el gel inorgánico resultante sobre un filtro y se aclaró con EtOAc. Se secó el filtrado ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc al 80%/hexanos que contenía  $\text{Et}_3\text{N}$  al 2,5%) proporcionó 14,6 g de la amina cis. La elución adicional con disolvente más polar (MeOH al 7%/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  que contenía  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 1%) produjo 10,1 g de la amina trans deseada como un sólido de color amarillo pálido.

45 g). Se trató una disolución de la amina trans preparada anteriormente en la etapa f (9,40 g, 40,0 mmol) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (9,13 g, 39,0 mol) en DMF (80 ml) a  $0^\circ\text{C}$  con EDCl (9,97 g, 52,0 mmol), HOAt (7,08 g, 52,0 mmol), y  $\text{NaHCO}_3$  (6,72 g, 80,0 mmol), sucesivamente. Tras agitarse a  $25^\circ\text{C}$  durante 12 h, se eliminó DMF a presión reducida. Se vertió el residuo en ácido cítrico acuoso al 10% y se extrajo (2 x EtOAc). Se lavaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc al 80%/hexanos) proporcionó el producto como un sólido de color blanco.

55 h). Se trató una disolución de la amida preparada anteriormente en la etapa g (9,39 g, 20,8 mmol) en DMF al 10%/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) a  $0^\circ\text{C}$  con isocianato de tricloroacetilo (2,98 ml, 25,0 mmol). Tras agitarse a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min. y  $25^\circ\text{C}$  durante 30 min., se trató la mezcla de reacción con alúmina neutra (actividad II) y se dejó en reposo a  $25^\circ\text{C}$  durante 1 h adicional. Se retiró por filtración la alúmina y se lavó (MeOH al 10%/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y se concentraron los filtrados a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , MeOH al 0-5%/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , elución en gradiente) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,78 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,66 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,50 (s, a, 1H), 6,50 (s, a, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,98-3,92 (m, 1H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 4H), 1,85-1,70 (m, 4H), 1,71 (s,

.3H), 0,51-0,47 (m, 2H), 0,42-0,38 (m, 2H); EM(ESI) 496 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 22:** Preparación de carbamato de ((trans)-4-(N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metilo.



5 a). A una disolución con agitación de 4-fluorofenilacetnitrilo (50 g, 370 mmol, 1 equiv.) y acrilato de metilo (66 ml, 740 mmol, 2 equiv.) en 1000 ml de THF seco enfriado hasta 0°C en un baño de hielo se le añadió t-BuOK sólido (50 g, 446 mmol, 1,2 equiv.). Tras la adición, la mezcla cambió a un color naranja y se calentó ligeramente. Tras 15 minutos se diluyó la reacción con 1,5 l de HCl 3 N, se extrajo 3 x MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó 1 x salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró proporcionando el producto como un sólido de color naranja.

10

b). A una disolución con agitación del producto de cetoéster de la etapa a (122 g, 443 mmol, 1 equiv.) en 600 ml de DMSO se le añadió H<sub>2</sub>O (32 ml) y NaCl (32 g, 542 mmol, 1,3 equiv.), y se calentó la mezcla hasta 160°C durante 7 horas. Se permitió que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiental durante la noche, y luego se diluyó (1 l de salmuera), se extrajo (10 x éter) y se concentró. Se llevaron los residuos resultantes a éter, se lavaron 3 x H<sub>2</sub>O, 1 x salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material sobre 1500 ml de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100% proporcionando el producto como un sólido de color amarillo.

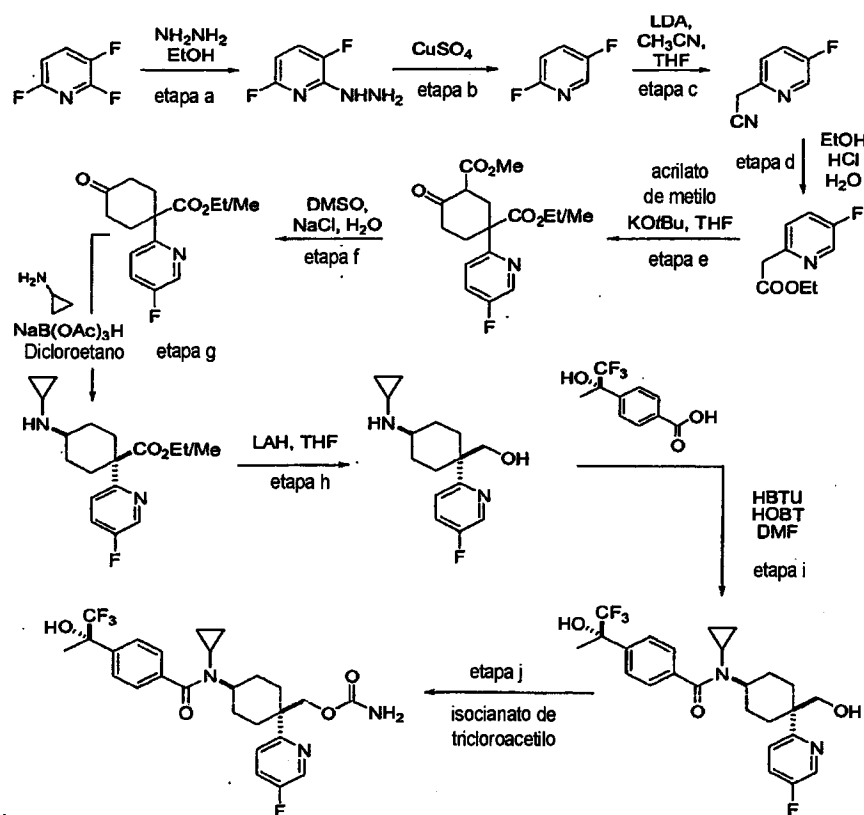
15

c). Se puso a reflujo el producto obtenido anteriormente en la etapa b (48 g, 220 mmol, 1 equiv.) en benceno en presencia de etilenglicol (13,6 ml, 220 mmol, 1,0 equiv.) y una cantidad catalítica de p-TsOH bajo una trampa Dean-Stark durante la noche. Se permitió que se enfriase la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiental, se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo (3 x EtOAc). Se secaron las fases orgánicas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó la mezcla en bruto mediante cristalización (EtOAc al 10%/hexanos) proporcionando el producto como un sólido de color amarillo claro.

20

- 5 d). A una disolución con agitación del producto obtenido anteriormente (43 g, 165 mmol, 1 equiv.) en 200 ml de THF seco a 0°C en un baño de hielo bajo N<sub>2</sub> se le añadió LAH (82,5 ml, 1 M en THF, 0,5 equiv.) y se agitó la reacción durante 3 horas. Se extinguió cuidadosamente la mezcla con (10 ml de H<sub>2</sub>O, 5 ml de NaOH 1 N). Se separó por filtración el sólido y se lavó con MeOH al 10%/DCM. Se lavaron las fases orgánicas (salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida.
- 10 e). A una disolución de producto en bruto obtenido anteriormente (165 mmol) en metanol (300 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (15,6 g, 412 mmol, 2,5 equiv.) a 0°C en un periodo de 15 min. Tras agitarse a 25°C durante 2 h, se extinguió la mezcla de reacción (NaHCO<sub>3</sub> sat.) y se extrajo (MeOH al 10%/DCM). Se lavaron las fases orgánicas (salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida.
- 15 f). Se disolvió el producto en bruto obtenido anteriormente en HCl 3 N (100 ml) y THF (300 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h y luego se le añadió NaOH ac. al 50% hasta pH ~7. Se extrajo la disolución resultante (MeOH al 10%/DCM) y se secaron las fases orgánicas y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 25-45%/hexanos) para proporcionar el producto como un aceite incoloro.
- 20 g). Se trató una disolución de producto obtenido anteriormente (20 g, 89,7 mmol, 1,0 equiv.) en CH<sub>3</sub>CN (200 ml) a 0°C con ciclopropilamina (10,24 g, 179,4 mmol, 2,0 equiv.), ácido acético (2 ml) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (38 g, 179,4 mmol, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó cuidadosamente la mezcla de reacción (NaHCO<sub>3</sub> sat.) y se extrajo (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se lavaron las fases orgánicas (salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida proporcionando la mezcla en bruto de aminas cis y trans. Se separó la mezcla mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>) usando EtOAc al 60%/hexanos con TEA al 2,5% para librarse del isómero no deseado (mancha superior). La elución adicional usando MeOH al 5%/DCM con TEA al 2,5% proporcionó 12,5 g de la amina trans como un sólido de color blanco.
- 25 h). Se trató una disolución de aminas trans (9,6 g, 36,5 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (8,5 g, 36,5 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (100 ml) a 0°C con EDCI (9,1 g, 47,4 mmol, 1,3 equiv.), HOAt (6,45 g, 47,4 mmol, 1,3 equiv.) y NaHCO<sub>3</sub> (7,05 g, 84,0 mmol, 2,3 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la reacción (MeOH al 10%/DCM), se lavó (NaOH al 1 N, NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cristalización (EtOAc, MeOH con hexanos) para proporcionar 7,6 g del producto como un sólido de color blanco.
- 30 i). A una disolución del producto preparado anteriormente en la etapa a (6,6 g, 13,5 mmol, 1,0 equiv.) en 100 ml de CHCl<sub>3</sub> y 40 ml de DMF se le añadió una disolución de isocianato de tricloroacetilo (3,05 g, 16,2 mmol, 1,2 equiv.) en benceno (50 ml) a temperatura ambiente. Tras agitarse durante 0,5 h, se trató la mezcla de reacción con 100 g de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutro, activado (II). Tras agitación durante 2 horas, se filtró el Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se lavó con MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavaron los filtrados con NaHCO<sub>3</sub> sat., salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cristalización (EtOAc, MeOH con hexanos) para proporcionar el producto
- 35 como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,61 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,11 (t, J= 8,7 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,35 (a., 2H), 4,32 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,18 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 0,49 (m, 2H), 0,40 (m, 2H), EM(ESI) 523 [M+H]<sup>+</sup>. Anál. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 62,06; H, 5,79; N, 5,36. Hallado: C, 61,95; H, 5,78; N, 5,28.

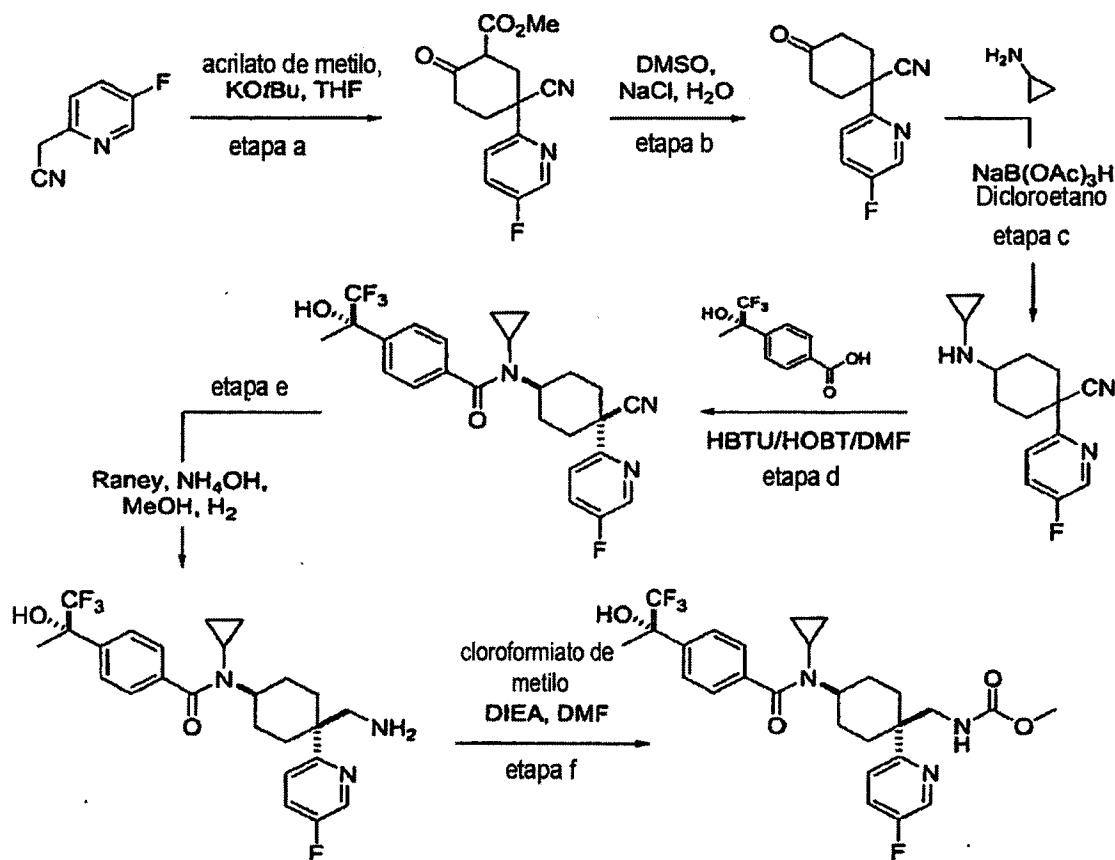
40 Ejemplo 23: Preparación de carbamato de ((trans)-4-(N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(5-fluoropiridin-2-il)ciclohexil)metilo.



- 5 (a) A 2,3,6-trifluoropiridina (12,5 g, 94,0 mmol) en EtOH (35 ml) a 0°C, se le añadió hidrato de hidrazina (9,14 ml, 188 mmol). Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y luego se puso a reflujo durante 2h. Tras enfriamiento, se diluyó la reacción con agua (5x) y se extrajo frente a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron las fases orgánicas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminaron a vacío. Se recristalizó el residuo en 15 ml de EtOH obteniéndose el producto. <sup>1</sup>H-RMN (500 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,40-4,10 (sa, 2 H), 5,85-6,12 (sa, 1H), 6,13-6,22 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 1 H).
- 10 (b) A una disolución de CuSO<sub>4</sub> (20 g, 120 mmol) en agua (120 ml) se le añadió el producto de la etapa a (8,9 g, 61 mmol). Se mantuvo la mezcla a reflujo hasta que se recogieron aproximadamente 60 mmol de gas mediante desplazamiento de agua (aproximadamente 1 h). Se destiló con vapor el producto usando a una trayectoria corta sencilla y se recogió en 3 fracciones. <sup>1</sup>H-RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,93 (dt, J= 9,0, 3,5 Hz, 1H), 7,5 (sim. m 1H) 8,05 (bt [dd], 1H).
- 15 (c) A diisopropilamina (0,60 ml, 4,3 mmol) en THF (0,75 ml) a -20°C se le añadió gota a gota n-BuLi 2,5 M (1,7 ml, 4,2 mmol). Se agitó la disolución durante 15 min. y luego se calentó hasta 0°C. Tras 15 minutos se enfrió la disolución hasta -78°C. A la disolución de LDA, se le añadió gota a gota una disolución de CH<sub>3</sub>CN en THF (0,75 ml). Se agitó la mezcla durante 15 min. y luego se canuló en una disolución a -78°C del producto de la etapa b en THF (0,75 ml). Se agitó la reacción durante 30 min. y luego se calentó hasta 0°C y se agitó durante 1 h. Se extinguió la reacción con NH<sub>4</sub>Cl saturado (10 ml) y se secuestraron las fases orgánicas. Se extrajo la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O (5 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se eliminaron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente de Et<sub>2</sub>O al 20-80% en hexanos) produjo 0,15 g del producto como la especie que absorbe UV que eluye en primer lugar. <sup>1</sup>H-RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,93 (s, 2 H) 7,42-7,47 (m, 2 H) 8,42 (sa, 1H).
- 20 (d) A una disolución saturada de HCl etanólico (330 ml) se le añadió el producto de la etapa c (335 mmol). Tras disolverse el material, se le añadió agua (7,44 ml). Se calentó la reacción hasta 80°C y se agitó durante 3 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la reacción con 350 ml, se neutralizó con bicarbonato de sodio ac. saturado, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x volumen total). Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminaron a vacío para proporcionar el producto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 25 (e) A una disolución del producto de la etapa d (25 g, 136 mmol) en THF (425 ml) se le añadió acrilato de metilo (24,4 ml, 272 mmol) seguido por la adición en porciones de KOtBu (45,9 g, 409 mmol) a lo largo de 2 min. Tras 10 min., se extinguió la reacción con NH<sub>4</sub>Cl saturado, y se extrajo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminaron a vacío para proporcionar el producto. Se llevó el material a la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 30 (f) A una disolución del producto de la etapa e (25 g, 136 mmol) en DMSO (100 ml) se le añadió NaCl (1,5 g, 27,2 mmol) y se agitó durante 2 h. Se extrajo con Et<sub>2</sub>O (5 x 20 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se eliminaron a vacío. Se recristalizó el residuo en 15 ml de EtOH obteniéndose el producto. <sup>1</sup>H-RMN (500 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,40-4,10 (sa, 2 H), 5,85-6,12 (sa, 1H), 6,13-6,22 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 1 H).
- (g) A una disolución del producto de la etapa f (25 g, 136 mmol) en dicloroetano (100 ml) se le añadió NaB(OAc)<sub>3</sub>H (1,5 g, 13,6 mmol) y se agitó durante 2 h. Se extrajo con Et<sub>2</sub>O (5 x 20 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se eliminaron a vacío. Se recristalizó el residuo en 15 ml de EtOH obteniéndose el producto. <sup>1</sup>H-RMN (500 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,40-4,10 (sa, 2 H), 5,85-6,12 (sa, 1H), 6,13-6,22 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 1 H).
- (h) A una disolución del producto de la etapa g (25 g, 136 mmol) en THF (100 ml) se le añadió LAH (1,5 g, 13,6 mmol) y se agitó durante 2 h. Se extrajo con Et<sub>2</sub>O (5 x 20 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se eliminaron a vacío. Se recristalizó el residuo en 15 ml de EtOH obteniéndose el producto. <sup>1</sup>H-RMN (500 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,40-4,10 (sa, 2 H), 5,85-6,12 (sa, 1H), 6,13-6,22 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 1 H).
- (i) A una disolución del producto de la etapa h (25 g, 136 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió HBTU (1,5 g, 13,6 mmol) y HOBT (1,5 g, 13,6 mmol) y se agitó durante 2 h. Se extrajo con Et<sub>2</sub>O (5 x 20 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se eliminaron a vacío. Se recristalizó el residuo en 15 ml de EtOH obteniéndose el producto. <sup>1</sup>H-RMN (500 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,40-4,10 (sa, 2 H), 5,85-6,12 (sa, 1H), 6,13-6,22 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 1 H).
- (j) A una disolución del producto de la etapa i (25 g, 136 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se le añadió isocianato de tricloroacetilo (1,5 g, 13,6 mmol) y se agitó durante 2 h. Se extrajo con Et<sub>2</sub>O (5 x 20 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se eliminaron a vacío. Se recristalizó el residuo en 15 ml de EtOH obteniéndose el producto. <sup>1</sup>H-RMN (500 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,40-4,10 (sa, 2 H), 5,85-6,12 (sa, 1H), 6,13-6,22 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 1 H).

- 5 (f) Al producto de la etapa e (136 mmol) se le añadió DMSO (320 ml), agua (3,2 ml), NaCl (2,7 g), y vidrio roto. Se calentó la disolución hasta 160°C y se agitó durante 3 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió la disolución en agua (10 x volumen) y se extrajo con acetato de etilo:hexano 1:1 (5 x 500 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se eliminaron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo a del 5 al 50% en hexanos) proporcionó el producto.
- 10 (g) Al producto de la etapa g (14,4 g, aproximadamente 55 mmol) en dicloroetano (167 ml) se le añadió ciclopropilamina (4,55 ml, 65,1 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0°C (baño de hielo), y se le añadieron NaBH(OAc)<sub>3</sub> (16,7 g, 81,1 mmol) y AcOH (4,00 ml, 70,3 mmol). Tras 5 minutos se retiró el baño de hielo. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se vertió el contenido en agua (750 ml) y se llevó a pH 1,9 con HCl 3 N. Tras la eliminación de la fase orgánica, se llevó la fase acuosa a pH 9,6 con NaOH 5 N y se extrajo con MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 250 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO<sub>4</sub> y se eliminaron a vacío proporcionando el producto. Se llevó la amina en bruto a la siguiente etapa sin purificación.
- 15 (h) A una disolución del producto de la etapa g (13 g, aproximadamente 43 mmol) en THF (325 ml) enfriado hasta -15°C se le añadió gota a gota LiAlH<sub>4</sub> 2 M en THF (43 ml, 86 mmol). Tras completarse la adición, se agitó la reacción a 0°C durante 1 h. A la reacción se le añadieron secuencialmente a intervalos de 10 min. agua (3,3 ml), NaOH al 10% (3,3 ml), y una vez más agua (10 ml). Tras agitación durante 10 min., se absorbió el agua mediante la adición de MgSO<sub>4</sub>. Se filtró la suspensión y se eliminaron las fases orgánicas a vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo a del 50 al 100% en hexanos, aditivo de trietilamina al 2,5%) proporcionó el producto trans de elución más lenta.
- 20 (i) A una disolución de ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (4,3 g, 18 mmol), EDC (4,2 g, 22 mmol), y HOAt (3,0 g, 22 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió NaHCO<sub>3</sub> (3,4 g, 40 mmol) y la amina trans preparada en la etapa h (4,8 g, 18 mmol). Se agitó la disolución durante 18 h a 55°C seguido por extinción con 3-(dimetilamino)-propilamina (22 mmol). Se vertió el contenido de la reacción en agua (300 ml) y se acidificó hasta pH 3 con HCl 5 N, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x 200 ml, 1 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH 1 N (300 ml), agua (3 x 300 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se eliminaron a vacío proporcionando el producto, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación.
- 25 (j) A una suspensión del producto de la etapa i (7,5 g, 16 mmol), CHCl<sub>3</sub> (230 ml), y DMF (23 ml) se le añadió gota a gota una disolución de isocianato de tricloroacetilo (5 ml, 42 mmol) en benceno (75 ml). Tras agitación durante 2 h, se adsorbió la disolución sobre alúmina neutra de actividad II y se dejó durante 16 h. Se eluyó el producto en bruto con MeOH al 20% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se eliminaron las fases orgánicas a vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de metanol a del 0 al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó el producto. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,35-0,58 (m, 4H), 1,61-1,95 (m, 7 H), 2,12-2,32 (m, 4H), 2,78 (sa, 1H), 3,91-4,02 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 6,32 (sa, 2H), 6,65 (s, 1 H), 7,45-7,69 (m, 6H), 8,51 (d, J= 5,0 Hz, 1H).

35 Ejemplo 24: Preparación de carbamato de ((1s,4s)-4-(N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(5-fluoropiridin-2-il)ciclohexil)metilo.



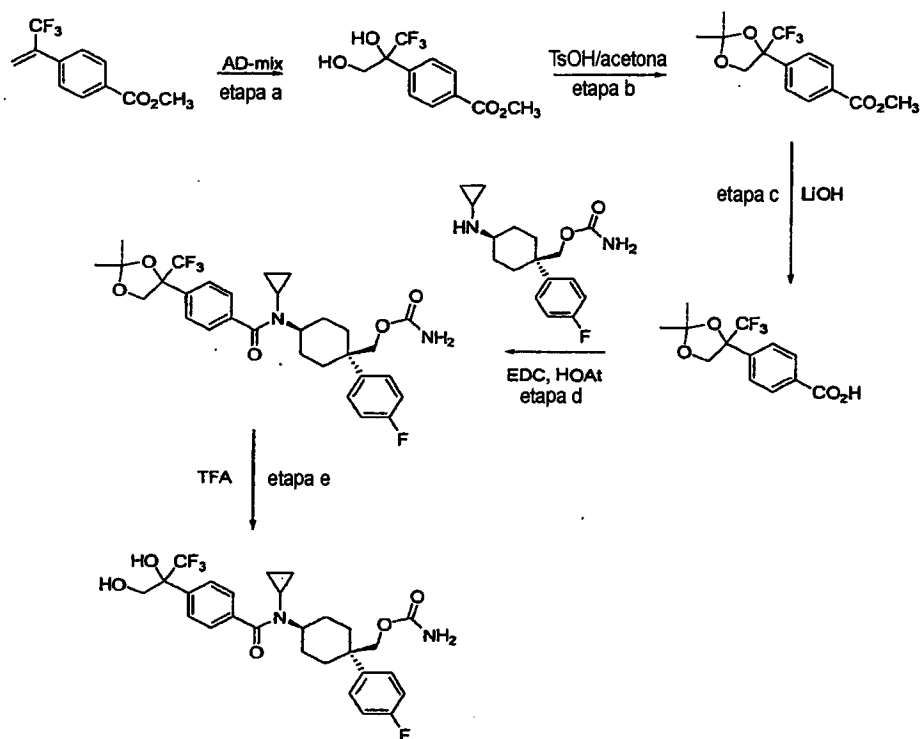
- (a) A 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetoniitrilo (preparado como anteriormente, 41 g, 300 mmol) en THF (820 ml) se le añadió acrilato de metilo (54 ml, 600 mmol) seguido por la adición en porciones de KOtBu (100 g, 900 mmol) a lo largo de un período de 5 min. Se agitó la reacción durante 10 min. y luego se vertió en 2 l de HCl 0,5 M. Tras el secuestro de las fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x 1 l, 1 x 0,4 l). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminaron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente de EtOAc al 5-60% en hexanos) produjo el cetoéster deseado. <sup>1</sup>H-RMN (500 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,25-2,3 (m, 1H), 2,37-2,47 (m, 1 H), 2,52-2,60 (m 1 H), 2,77-2,90 (m, 1 H), 2,91-3,02 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 7,47-7,53 (m, 1 H), 7,67-7,71 (m, 1H) 8,48-8,50 (m, 1 H).
- (b) A una disolución del cetoéster preparado anteriormente (3,6 g, 13 mmol) en DMSO (45 ml) que contenía perlas de ebullición, se le añadió NaCl (0,25 g, 4,3 mmol) y H<sub>2</sub>O (0,45 ml). Se calentó la reacción hasta 160°C con un condensador de reflujo en su sitio y se agitó durante 1 h. Se diluyó la reacción con H<sub>2</sub>O (10 x) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se eliminaron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente de EtOAc al 15-85% en hexanos) produjo la cetona. <sup>1</sup>H-RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,4-2,65 (m, 6 H), 2,80-2,89 (m, 2 H), 7,45-7,51 (m, 1 H), 7,70 (dd, J= 12, 4 Hz, 1H), 8,46 (d, J= 2,7 Hz, 1H).
- (c) Al producto de la etapa b (20,0 g, 91,7 mmol) en dicloroetano (275 ml) se le añadió ciclopropilamina (7,72 ml, 110 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0°C (baño de hielo), y se le añadieron NaBH(OAc)<sub>3</sub> (29,2 g, 138 mmol) y AcOH (6,80 ml, 119 mmol). Tras 5 minutos se retiró el baño de hielo. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se vertió el contenido en agua (200 ml) y se llevó a pH 1 con HCl 5 N. Tras la eliminación de la fase orgánica, se lavó la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). Se llevó la fase acuosa a pH 12 con NaOH 5 N y se extrajo con MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 150 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminaron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 30% en hexanos, TEA al 2,5%; aditivo) proporcionó el producto deseado de elución más lenta.
- (d) A una disolución de ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (5,30 g, 22,6 mmol), EDC (5,20 g, 27,1 mmol) y HOAt (3,70 g, 27,1 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió NaHCO<sub>3</sub> (4,18 g, 49,7 mmol) y la amina trans preparada en la etapa c anterior (5,85 g, 22,6 mmol). Se agitó la disolución durante 7 h a 55°C. Se vertió el contenido de la reacción en agua (500 ml) y se llevó la suspensión a pH 12 con NaOH 5 N. Se extrajo la suspensión acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se eliminaron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente de acetato de etilo a

del 20% al 60% en hexanos) proporcionó el producto.

(e) Se combinaron el producto de la etapa d (0,900 g, 1,89 mmol), MeOH (60,0 ml), Níquel Raney (suspensión espesa 2800 en H<sub>2</sub>O, 2,40 ml), NH<sub>4</sub>OH ac. (0,500 ml) y se agitó durante la noche bajo 1 atm de H<sub>2</sub>. Tras purgar con N<sub>2</sub>, se decantó la disolución. Se lavó el níquel con MeOH (2 x 25 ml) y se decantó. Se redujeron las fases orgánicas combinadas hasta 10 ml mediante evaporación rotatoria. Tras dilución con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 ml), se extrajeron las fases orgánicas frente a HCl 1 N (70 ml). Se llevó la fase acuosa separada a pH básico con NaOH 5 N y se extrajo con MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminaron a vacío para proporcionar el producto.

(f) A una disolución del producto de la etapa e (0,20 g, 0,42 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió base de Hünig (0,36 ml, 2 mmol) y cloroforniato de metilo (0,036 ml, 0,46 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h y luego se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se eliminaron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente de acetato de etilo a del 20% al 60% en hexanos) proporcionó el producto. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,35-0,58 (m, 4H), 1,54-1,68 (m, 2 H), 1,72 (s, 3 H), 1,75-1,86 (m, 2H), 2,10-2,32 (m, 4H), 2,76 (sa, 1H) 3,45 (s, 3H), 3,95 (sa, 1H), 6,54-6,62 (m, 1H), 6,66 (s, 1 H), 7,43-7,50 (m, 1H), 7,5 (d, J= 10 Hz, 2, H), 7,58-7,67 (m, 3H), 8,50 (d, J= 5,0 Hz, 1H).

**Ejemplo 25:** carbamato de ((1s,4s)-4-(N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metilo



a). Se disolvió 4-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)benzoato de metilo (2,8 g, 12,2 mmol) en terc-butanol:agua (10 ml:10 ml) y se trató con AD-mix-alfa (3,0 g). Se agitó la reacción resultante a temperatura ambiente durante 36 horas y a 40°C durante 16 horas. Luego se eliminó el disolvente a presión reducida y se diluyó el residuo con agua (100 ml) y acetato de etilo (300 ml). Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente de acetato de etilo al 25% en hexanos) proporcionando el producto como un sólido de color blanco (1,8 g, 56%). CL-EM ESI (pos.) m/e: 265 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 6,53 (dt, J= 8,6 Hz, 2,0 Hz, 2H); 6,24 (d, J= 8,2 Hz, 2H); 2,56 (d, J= 11,7 Hz, 1H); 2,48 (d, J= 11,7 Hz, 1H); 2,40 (s, 3H). Se repitió la reacción en las mismas condiciones de reacción usando AD-mix-beta en lugar de AD-mix-alfa. Se combinaron los productos de ambas reacciones en una razón 1:1 y se usaron en la siguiente etapa de reacción.

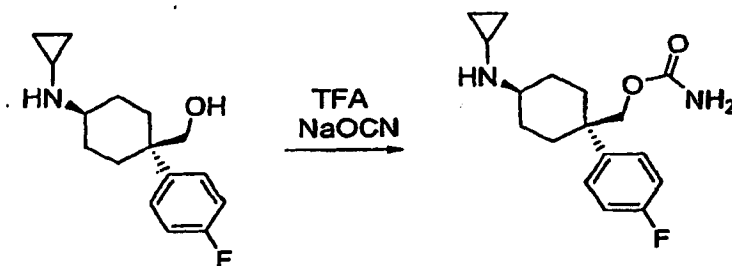
b). Se disolvió el 4-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)benzoato de metilo preparado en la etapa anterior (1,8 g, 6,8 mmol) en acetona (25 ml) y se le añadió ácido p-toluenosulfónico (320 mg, 1,7 mmol) en una porción. Luego se calentó la reacción hasta 75°C y se agitó a esta temperatura durante 24 horas. Se enfrió luego la reacción hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida

(gel de sílice, eluyente de acetato de etilo al 5% en hexanos) proporcionando el producto como un sólido de color blanco (1,3 g, 63%). CL-EM ESI (pos.) m/e: 305 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 4,74 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 4,23 (dd, J = 9,4 Hz, 1,6 Hz, 1H); 3,92 (s, 3H); 1,61 (s, 3H); 1,32 (s, 3H).

5 c). Se disolvió el 4-(2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-1,3-dioxolan-4-il)benzoato de metilo preparado en la etapa anterior (400 mg, 1,31 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol y tetrahidrofurano (7,5 ml de metanol y 7,5 ml de tetrahidrofurano) y se le añadió una disolución acuosa 1,0 M de LiOH (1,3 ml, 1,3 mmol) en una porción. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se trató además con una disolución acuosa 1,0 M de LiOH (0,8 ml, 0,8 mmol) en una porción. Se agitó la reacción durante 3 horas y luego se trató con acetato de etilo (100 ml) y agua (200 ml). Se desechó la fase orgánica separada y se acidificó la fase acuosa hasta pH 2 con HCl acuoso  
10 1,0 M (5 ml). Luego se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 150 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a presión reducida proporcionando el producto como un sólido de color blanco (350 mg, 92%). CL-EM ESI (pos.) m/e: 291 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 4,69 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 4,17 (dd, J = 9,4 Hz, 1,6 Hz, 1H); 1,55 (s, 3H); 1,27 (s, 3H).

15 d). Se disolvieron el ácido 4-(2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-1,3-dioxolan-4-il)benzoico preparado en la etapa anterior (208 mg, 0,72 mmol) y carbamato de ((1S,4S)-4-(ciclopropilamino)-1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metilo (220 mg, 0,72 mmol) en DMF (8 ml) y se trataron con EDC (179 mg, 0,93 mmol), HOAt (127 mg, 0,93 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (139 mg, 1,65 mmol). Se agitó la reacción resultante a temperatura ambiente durante 14 horas y luego se trató con acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa 1,0 M de LiCl (50 ml). Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente de acetato de etilo al 30% en hexanos) proporcionando el producto como un sólido de color blanco  
20 (120 mg, 29%). CL-EM ESI (pos.) m/e: 579 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50-7,45 (m, 4H); 7,36-7,31 (m, 2H); 7,02-6,97 (m, 2H); 4,73-4,71 (m, 3H); 4,43 (s, 2H); 4,22 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 4,16 (s, 1H); 2,66-2,59 (m, 1H); 2,30-2,20 (m, 4H); 1,92-1,90 (m, 2H); 1,80-1,76 (m, 2H); 1,60 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 0,60-0,48 (m, 4H).

Preparación de carbamato de ((1s,4s)-4-(ciclopropilamino)-1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metilo



25

A una disolución con agitación de ((1S, 4S)-4-(ciclopropilamino)-1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metanol (400 mg, 1519 μmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió cianato de sodio (306 μl, 9113 μmol) en porciones a lo largo de 1 minuto. Se agitó la reacción durante 5 horas a temperatura ambiente y luego se eliminó el ácido trifluoroacético a presión reducida. Se le añadió diclorometano (80 ml) al residuo y se trató la  
30 disolución con NaHCO<sub>3</sub> (40 ml, disolución acuosa saturada). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 70 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo al 40% en hexanos que contenía trietilamina al 2,5% como eluyente) proporcionando el producto como un sólido de color blanco (130 mg, rendimiento del 27,9%). CL-EM ESI (pos.) m/e: 307 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD): 7,45-7,40 (m, 2H); 7,03 (m, 2H); 3,36 (s, 2H); 2,76-2,72 (m, 1H);  
35 2,28-2,12 (m, 3H); 1,94-1,90 (m, 2H); 1,75-1,50 (m, 4H); 0,58-0,43 (m, 4H).

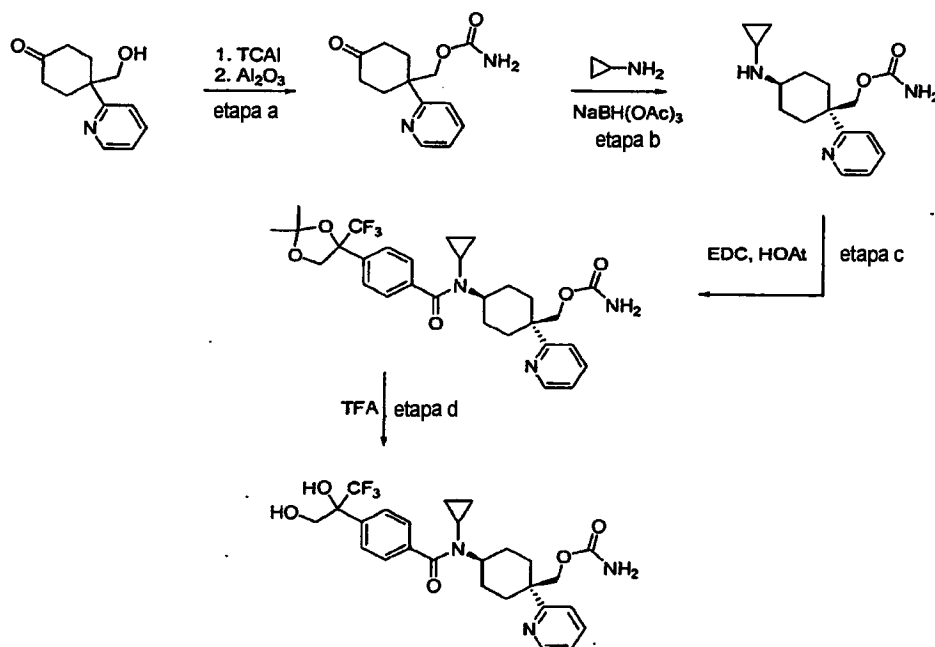
e). Se trató el carbamato de ((1s,4s)-4-(N-ciclopropil-4-(2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-1,3-dioxolan-4-il)benzamido)-1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metilo preparado en la etapa anterior (100 mg, 0,17 mmol) con ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego se eliminó el ácido trifluoroacético a presión reducida y se sometió el residuo resultante a HPLC preparativa quiral (Columna Chiralpak ADH (ADH0CJ-EB004)) mediante  
40 inyección en metanol y ejecutando a 20 ml/min. un programa que ejecuta un 25% de A-75% de B durante 60 minutos. El eluyente A es alcohol isopropílico y el eluyente B es hexanos. Se recogieron las fracciones entre 20-25 minutos proporcionando el isómero que eluyó en primer lugar de carbamato de ((1s,4s)-4-(N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metilo como una película incolora (30 mg, 32%); CL-EM ESI (pos.) m/e: 539 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,26 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 2H); 6,94 (t, J = 8,6 Hz, 2H); 4,53 (s, 2H); 4,36 (s, 2H); 4,17-4,12 (m, 2H); 4,08-3,95 (m, 1H); 3,62 (d, J = 11,7 Hz, 1H); 3,00-2,90 (s, 1H); 2,58-2,52 (s, 1H); 2,24-2,12 (m, 4H); 1,84-1,82 (m, 2H); 1,73-1,62 (m, 2H); 0,58-0,42 (m, 4H). Se recogieron las fracciones entre 40-45 minutos proporcionando el isómero que eluyó en segundo lugar de carbamato de ((1s,4s)-4-(N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metilo como un sólido de color blanco (15 mg, 16%); CL-EM ESI (pos.) m/e:

45

539 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 (d, J= 8,2 Hz, 2H); 7,40 (d, J= 8,6 Hz, 2H); 7,26 (dd, J= 9,0 Hz, 5,1 Hz, 2H); 6,94 (t, J= 8,8 Hz, 2H); 4,51 (s, 2H); 4,37 (s, 2H); 4,19 (d, J= 12,1 Hz, 1H); 4,10-3,95 (m, 2H); 3,69 (d, J= 11,3 Hz, 1H); 2,58-2,53 (m, 1H); 2,25-2,15 (m, 4H); 1,87-1,80 (m, 2H); 1,73-1,65 (m, 2H); 0,54-0,41 (m, 4H).

**Ejemplo 26:** Preparación de carbamato de ((1S,4S)-4-(N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2,3-dihidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(piridin-2-il)ciclohexil)metilo

5



10 a). A una disolución con agitación de 4-(hidroximetil)-4-(piridin-2-il)ciclohexanona (2,2 g, 10,7 mmol) en cloroformo anhidro (50 ml) se le añadió isocianato de tricloroacetilo (1,53 ml, 12,9 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos y luego se trató con óxido de aluminio activado (20 g, activado con agua al 10%). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se filtró, lavando el óxido de aluminio con diclorometano:metanol (90 ml:10 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> (60 ml) y luego se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a presión reducida proporcionando el producto como un sólido de color blanco (2,0 g, 75%).

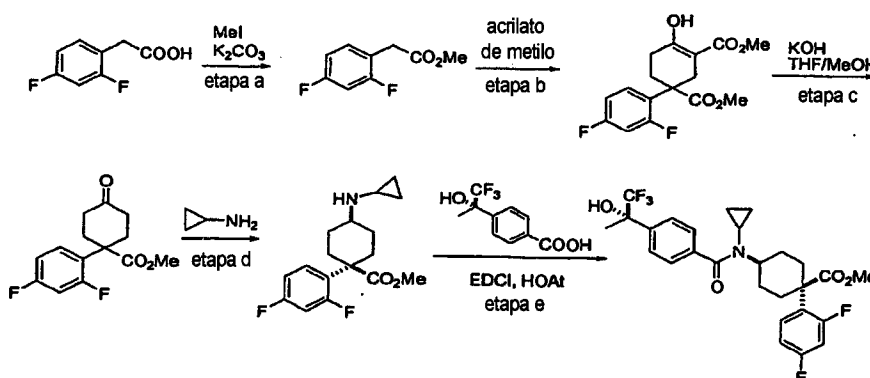
15 b). Se trató el carbamato de (4-oxo-1-(piridin-2-il)ciclohexil)metilo (2,0 g, 8,1 mmol) preparado en la etapa anterior en acetonitrilo anhidro (40 ml) a 0°C con ciclopropanamina (914 mg, 16,0 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,39 g, 16 mmol). Se agitó la reacción durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se trató con diclorometano:metanol (9:1, 200 ml). Se lavó la fase orgánica separada con NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y luego se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 10% en diclorometano que contenía 2 mM de trietilamina) proporcionando el producto como una mezcla de isómeros cis y trans. Se purificó adicionalmente esta mezcla mediante HPLC preparativa (columna Gemini, C18) mediante la inyección en metanol y ejecutando a 20 ml/min. un programa que ejecuta un 75% de A-25% de B durante 40 minutos. El eluyente A es agua con 20 mM de trietilamina, y el eluyente B es acetonitrilo con 20 mM de trietilamina. Se recogieron las fracciones entre 15-20 minutos y se evaporaron a presión reducida proporcionando el producto como un sólido de color blanco (800 mg, 35%). CL-EM ESI (pos.) m/e: 290 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,53 (d, J= 3,7 Hz, 1H); 7,71 (td, J= 7,7 Hz, 3,0 Hz, 1H); 7,41 (d, J= 8,0 Hz, 1H); 7,18 (dd, J= 7,2 Hz, 7,4 Hz, 1H); 6,28 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 2,50 (s, 2H); 2,07-2,03 (m, 1H); 1,96-1,92 (m, 2H); 1,82-1,74 (m, 2H); 1,78-1,65 (m, 2H); 1,43-1,35 (m, 2H); 0,37-0,32 (m, 2H); 0,21-0,18 (m, 2H).

30 c). Se disolvieron el carbamato de ((1S,4S)-4-(ciclopropilamino)-1-(piridin-2-il)ciclohexil)metilo preparado en la etapa anterior (150 mg, 0,52 mmol) y ácido 4-(2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-1,3-dioxolan-4-il)benzoico (150 mg, 0,52 mmol) en DMF (5 ml) y se trataron con EDC (129 mg, 0,67 mmol), HOAtH (91 mg, 0,67 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (100 mg, 1,19 mmol). Se agitó la reacción resultante a temperatura ambiente durante 14 horas y luego se trató con acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa 1,0 M de LiCl (50 ml). Se secó la fase orgánica separada (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a presión reducida proporcionando el producto como un sólido de color blanco (200 mg, 69%). CL-EM ESI (pos.) m/e: 562 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,50 (dt, J= 4,7 Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,74 (td, J= 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H); 7,57 (s, 4H); 7,48 (d, J= 8,0 Hz, 1H); 7,22 (ddd, J= 7,4 Hz, 4,89 Hz, 1,0 Hz, 1H); 4,79 (d, J= 9,6 Hz, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,32 (dd, J= 9,7 Hz, 1,1 Hz, 1H); 4,11 (s, 1H); 2,83-2,78 (m, 1H); 2,37-2,27 (m, 4H); 1,99-1,93 (m, 2H); 1,85-1,75 (m, 2H); 1,57 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 0,62-0,52 (m, 4H).

35

d). Se trató el carbamato de ((1S,4S)-4-(N-ciclopropil-4-(2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-1,3-dioxolan-4-il)benzamido)-1-(piridin-2-il)ciclohexil)metilo preparado en la etapa anterior (100 mg, 0,18 mmol) con ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego se eliminó el ácido trifluoroacético a presión reducida y se sometió el residuo resultante a HPLC preparativa quiral (Columna Chiralpak ADH (ADHOC J-EB004)) mediante la inyección en metanol y ejecutando a 20 ml/min. un programa que ejecuta un 25% de A-75% de B durante 60 minutos. El eluyente A es alcohol isopropílico y el eluyente B es hexanos. Se recogieron las fracciones que llegaron entre de 40 a 45 minutos y se evaporaron a vacío proporcionando el producto como un sólido de color blanco (18 mg, 19%). CL-EM ESI (pos.) m/e: 522 (M+H); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 8,60 (dd, J = 4,7 Hz, 1,5 Hz, 1H); 7,79 (td, J = 7,8 Hz, 2,0 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,28-7,25 (m, 1H); 6,57 (s, 1H); 6,38 (s, 2H); 5,27 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 4,55 (s, 2H); 4,02 (s, 1H); 3,98 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 2,85-2,80 (m, 1H); 2,26-2,20 (m, 4H); 1,90-1,80 (m, 4H); 0,58-0,46 (m, 4H).

**Ejemplo 27:** Preparación de 4-(N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(2,4-difluorofenil)ciclohexanocarboxilato de (1s,4s)-metilo



15 a). A una disolución con agitación de ácido 2,4-difluorofenilacético (5,0 g, 29 mmol) y carbonato de potasio (5,3 ml, 87,1 mmol) en 60 ml de DMF se le añadió yoduro de metilo (2,7 ml, 43,6 mmol) y se agitó la reacción durante la noche. Se diluyó la reacción con 100 ml de H<sub>2</sub>O, se extrajo 3 x MeOH en DCM, se lavó 1 x H<sub>2</sub>O, 1 x salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró proporcionando el producto como un aceite transparente (4,06 g, 75%).

20 b). A una disolución con agitación de 2-(2,4-difluorofenil)acetato de metilo (4,06 g, 21,8 mmol) y acrilato de metilo (3,94 ml, 43,6 mmol) en 40 ml de THF seco se le añadió t-butoxido de potasio (2,69 g, 24,0 mmol) y se permitió que la mezcla se agitase durante 0,5 h. Tras completarse la solvatación de la base, la mezcla de reacción había cambiado a un color dorado. Se extinguió la reacción HCl 3 N, se extrajo 3x EtOAc, se combinaron las fases orgánicas y se lavaron 1x salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se trituró el sólido de color amarillo pálido resultante en MeOH, se filtró produciendo un sólido de color blanco (3,95 g) y se concentró el filtrado produciendo un aceite de color amarillo. Se purificó el aceite sobre 200 ml de sílice, EtOAc al 10%/hexano, produciendo 500 mg material adicional. La recuperación combinada de producto puro fue de 4,45 g, 62,5%.

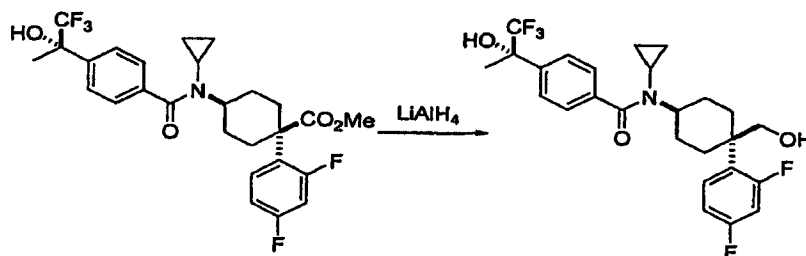
30 c). A una disolución con agitación de 1-(2,4-difluorofenil)-4-oxociclohexano-1,3-dicarboxilato de dimetilo (4,45 g, 13,6 mmol) en 25 ml de H<sub>2</sub>O, 10 ml de THF y 10 ml de MeOH se le añadió hidróxido de potasio (460 mg, 8,2 mmol) y se calentó la reacción hasta reflujo. Se mantuvo la reacción a reflujo durante la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiental, se separaron los componentes orgánicos de bajo punto de ebullición mediante evaporación rotatoria y se extrajo la fase acuosa 3x MeOH al 10% en DCM. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron proporcionando el producto como un aceite transparente, que solidificó a un sólido de color blanco (1,88 g, 51%).

40 d). A una disolución con agitación 1-(2,4-difluorofenil)-4-oxociclohexanocarboxilato de metilo (1,87 g, 7,0 mmol), ácido acético, al 99,5%, 0,60 ml, 10,5 mmol, y ciclopropilamina (0,60 ml de 10,5 mmol) en 15 ml de ACN se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,97 g, 14 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a la temperatura ambiental. Se extinguió la reacción con 15 ml de NaOH 1 N y la mezcla se extrajo 3x MeOH al 10% en DCM. Se concentraron las fases orgánicas y se purificó sobre sílice produciendo dos isómeros, mancha superior A (650 mg, 30%) y mancha inferior B (630 mg, 29%). Se asignó la fase inferior como el isómero trans basándose en el desplazamiento químico de los protones de ciclopropilo (0,5 ppm frente a 0,1 ppm).

45 e). A una disolución con agitación de bicarbonato de sodio (285 mg, 3,3 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (185 mg, 1,35 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (260 mg, 1,35 mmol), ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (318 mg, 1,35 mmol) en 2 ml de DMF, se le añadió (1r,4r)-4-(ciclopropilamino)-1-(2,4-difluorofenil)ciclohexanocarboxilato de metilo (350 mg, 1,13 mmol) y se agitó la reacción

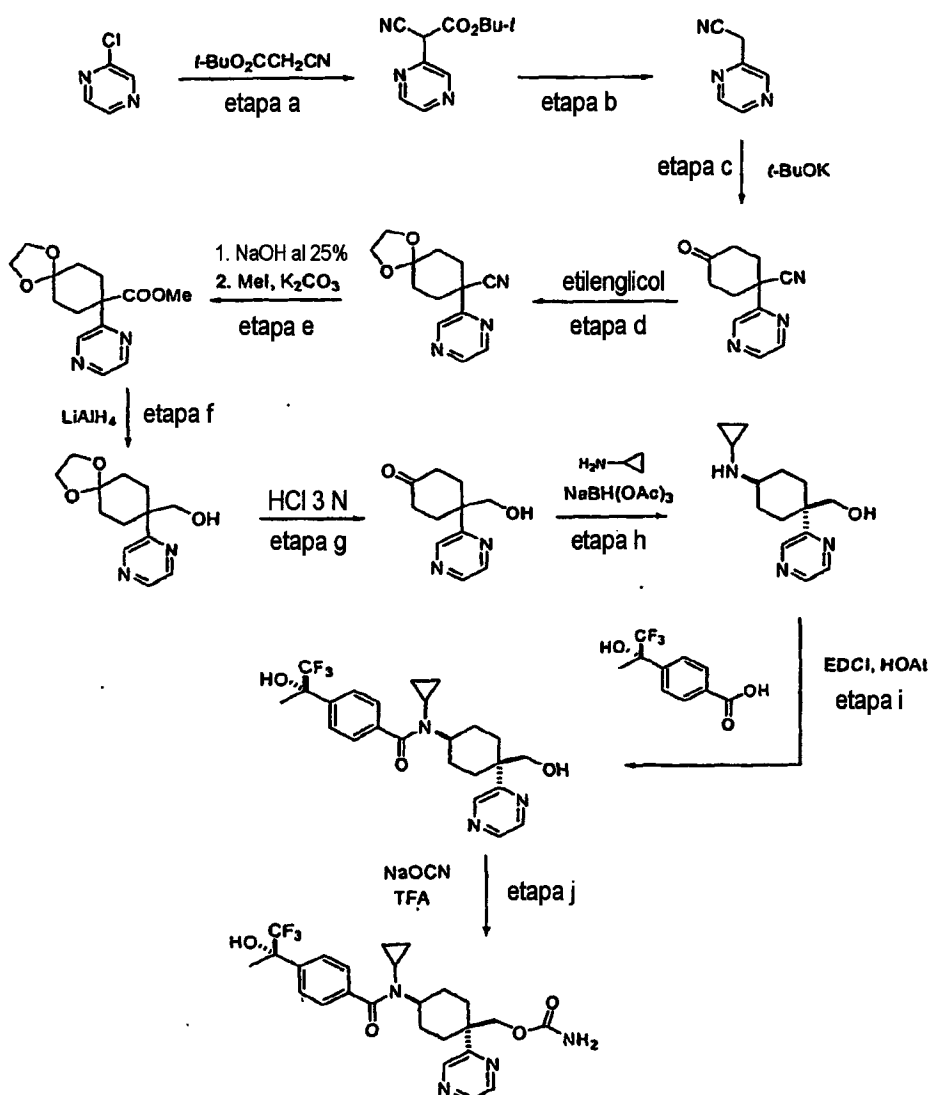
durante la noche a la temperatura ambiental. La CCF indicó que la reacción era completa, y se extinguió la reacción con 5 ml de H<sub>2</sub>O. El producto precipitó como un sólido de color blanco y se filtró y se lavó 1x H<sub>2</sub>O y 1 x Et<sub>2</sub>O (recuperación de 430 mg, 72%): <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,16 (d, J=2,36 Hz, 2H), 0,28 (d, J=6,64 Hz, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,69 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 2,21 (d, J= 12,5 Hz, 2H), 2,536 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,91 (m, 1H), 6,91 (ddd, J= 2, 8,1, 8,2 Hz, 1 H), 7,021 (ddd, j=2,4, 9, 12,5 Hz, 1 H), 7,31 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,350 (m, 1H), 7,423 (d, J=8,6 Hz, 2H).

**Ejemplo 28:** Preparación de N-ciclopropil-N-((1s,4s)-4-(2,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



- 10 A una disolución con agitación de 4-(N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(2,4-difluorofenil)ciclohexanocarboxilato de (1s,4s)-metilo (367 mg, 698 μmol) en 2 ml de THF seco a 0°C en un baño de hielo se le añadió hidruro de litio y aluminio (698 μl, 698 μmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se extinguió la reacción con 2 ml de disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo 3x MeOH al 10% en DCM. Se concentraron las fases orgánicas y se purificaron mediante HPLC (columna Phenomenex Gemini C18, 250 x 21,20 mm, 55-75% de acetonitrilo:agua) proporcionando el producto como un sólido de color blanco (247 mg, 71%): <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,19 (m, 2H), 0,30 (d, J= 6,2 Hz, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 3,68 (d, J= 5,1 Hz, 2H), 4,36 (dd, J= 5,3, 5,3 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,80 (ddd, J= 2,8, 8,2, 8,4 Hz, 1H), 6,90 (ddd, J= 2,7, 9,2, 13,3 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J= 7,0, 9,0, 9,2 Hz, 1H), 7,280 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,41 (d, J= 8,6 Hz, 2H).

- 20 **Ejemplo 29:** Preparación de carbamato de ((1s,4s)-4-(N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(pirazin-2-il)ciclohexil)metilo



- 5 a). A una disolución con agitación de cianoacetato de terc-butilo (20,7 ml, 140 mmol, 2,0 equiv.) en THF seco (150 ml) a 0°C se le añadió  $t\text{-BuOK}$  sólido (19,6 g, 175 mmol, 2,5 equiv.). Se retiró el baño de hielo. Tras agitarse a 25°C durante 10 minutos, se le añadió 2-cloropirazina (8,0 g, 69,8 mmol, 1,0 equiv.) a la disolución. Luego se dotó el matraz de un condensador de reflujo, y se puso en un baño a 90°C precalentado. Tras agitarse a 90°C durante 12 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C y se evaporó el THF. Se repartió el residuo entre agua (100 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml), y se acidificó con HCl 3 N hasta pH 1. Se separó la fase orgánica, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto como un sólido de color negro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 b). Se combinó el producto preparado anteriormente en la etapa a con TsOH (1,0 g) en tolueno (200 ml). Tras agitarse a reflujo durante 12 h, se enfrió la reacción hasta 25°C, se diluyó ( $\text{NaHCO}_3$  sat.), se extrajo (3 x MeOH al 10%/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc al 40-45%/hexanos) proporcionó 4,46 g del producto (37,4 mmol, 54% durante dos etapas) como un aceite de color amarillo claro.
- 15 c). A una disolución con agitación de 2-(pirazin-2-il)acetonitrilo (4,46 g, 37 mmol, 1,0 equiv.) preparado anteriormente en la etapa b y acrilato de metilo (6,8 ml, 75 mmol, 2,0 equiv.) en THF seco (60 ml) a 25°C se le añadió  $t\text{-BuOK}$  sólido (6,3 g, 56 mmol, 1,5 equiv.). Tras la adición la mezcla cambió a un color naranja y se calentó ligeramente. Tras agitarse a 25°C durante 30 minutos, se diluyó la reacción con agua (300 ml). Luego el matraz se dotó de un condensador de reflujo y se puso en un baño a 85°C precalentado. Tras agitarse a 85°C durante 12 h, se enfrió la reacción hasta 25°C, se extrajo (3 x MeOH al 10%/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 5,0 g de producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 d). Se calentó una mezcla de 4-oxo-1-(pirazin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo (5,0 g, 25 mmol, 1,0 equiv.) preparado

anteriormente en la etapa c, etilenglicol (1,5 g, 25 mmol, 1,0 equiv.) ácido p-toluenosulfónico (500 mg) en benceno (100 ml) a reflujo bajo una trampa Dean-Stark durante 6 horas. Se enfrió la disolución hasta 25°C y se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron proporcionando 5,7 g de producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 e). Se cargó un matraz de 250 ml con etilen-cetal de 4-ciano-4-(pirazin-2-il)ciclohexanona (5,7 g, 23 mmol, 1,0 equiv.), disolución acuosa de NaOH al 25% (50 ml) y metanol (50 ml). El matraz se dotó de un condensador de reflujo, y luego se puso en un baño a 100°C precalentado. Tras agitarse a 100°C durante 8 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C, se ajustó hasta pH 7 con HCl con., se extrajo (3 x MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida con un baño frío. Luego se trató el residuo seco con  
10 DMF (40 ml), carbonato de potasio (9,54 g, 69 mmol, 3,0 equiv.) y yoduro de metilo (1,72 ml, 27,6 mmol, 1,2 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 2 h, se extinguió la mezcla de reacción (NaHCO<sub>3</sub> sat.) y se extrajo (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 40-50%/hexanos) proporcionó 4,60 g del producto como un aceite incoloro (16,5 mmol, 72% durante dos etapas).

15 f). A una disolución de carboxilato de metilo preparado anteriormente en la etapa e (4,6 g, 17,0 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco (40 ml) se le añadió lentamente LiAlH<sub>4</sub> (1,0 M en dietil éter, 17,0 ml, 1,0 equiv.) a -40°C. Tras agitarse a -40°C durante 0,5 h, se extinguió la mezcla de reacción (2 ml de H<sub>2</sub>O, 3 ml de NaOH 1 N). Tras agitarse durante 0,5 h, se filtró el sólido. Se extrajo la disolución (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al  
20 85-100%/hexanos) para proporcionar 2,3 g del producto como un sólido de color blanco (9,2 mmol, 56%).

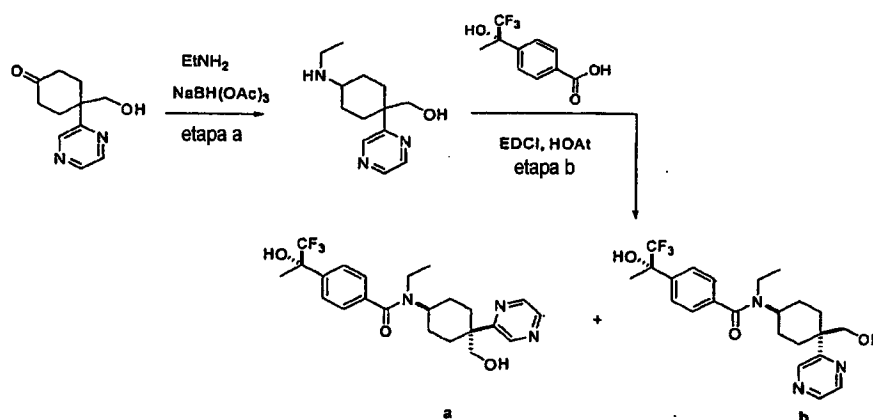
g). Se añadió HCl 3 N (10 ml) a una disolución del producto preparado anteriormente en la etapa f (1,0 g, 4,0 mmol) en THF (50 ml). Se agitó la mezcla a 25°C durante 12 h y luego se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. Se extrajo la disolución resultante (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y se secaron las fases orgánicas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) para  
25 proporcionar 0,72 g del producto como un aceite incoloro (3,5 mmol, 87%).

h). Se trató una disolución de 4-(hidroximetil)-4-(pirazin-2-il)ciclohexanona (360 mg, 2,0 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (4 ml) con ciclopropilamina (280 µl, 4,0 mmol, 2,0 equiv.), ácido acético (0,1 ml) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (848 mg, 4,0 mmol, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó cuidadosamente la mezcla de reacción (NaHCO<sub>3</sub> sat.) y se extrajo (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se  
30 secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc que contenía NH<sub>4</sub>OH al 2,5%, luego EtOAc/MeOH al 5% que contenía NH<sub>4</sub>OH al 2,5%, se recogió la segunda mancha) para proporcionar 180 mg de amina trans como un sólido de color blanco (0,70 mmol, 42%).

i). Se trató una disolución de amina trans preparada anteriormente en la etapa h (180 mg, 0,69 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (162 mg, 0,69 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (2,5 ml) con EDCI (176 mg, 1,3 equiv.), HOAt (122 mg, 1,3 equiv.) y NaHCO<sub>3</sub> (140 mg, 2,3 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la reacción (EtOAc), se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante HPLC proporcionó 190 mg del producto como un sólido de color blanco (0,41 mmol, 56%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-J<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,69 (d, J= 1,6 Hz, 1 H), 8,58 (m, 1 H), 8,44 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 7,60 (d, J= 8,2 Hz, 2 H), 7,49 (d, J= 8,6 Hz, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 4,65 (t, J= 5,0 Hz, 1 H), 3,89 (m, 3 H), 2,77 (m, 1 H), 2,27-2,11 (m, 4 H), 1,84-1,74 (m, 2 H), 1,73-1,63 (m, 5 H), 0,50 (m, 2 H), 0,39 (m, 2H). Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + 1/5CH<sub>3</sub>CN + 1/5MeOH: C, 61,70; H, 6,22; N, 9,45. Hallado: C, 61,55; H, 6,15; N, 9,45.

j). Se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (1,0 ml) a una mezcla con agitación del producto preparado anteriormente en la etapa i (65 mg, 0,14 mmol, 1,0 equiv.) y cianato de sodio (68 mg, 0,84 mmol, 6,0 equiv.) a 25°C. Tras agitarse a 25°C durante 30 minutos, se extinguió la reacción (NaHCO<sub>3</sub> sat.) y se extrajo la disolución (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante HPLC proporcionó 38 mg del producto como un sólido de color blanco (0,075 mmol, 53%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,75 (d, J= 1,6 Hz, 1 H), 8,62 (m, 1 H), 8,50 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 7,61 (d, J= 8,2 Hz, 2 H), 7,50 (d, J= 8,6 Hz, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 3,96 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,26-2,15 (m, 4 H),  
50 1,88-1,75 (m, 4 H), 1,71 (s, 3 H), 0,50 (m, 2 H), 0,40 (m, 2H).

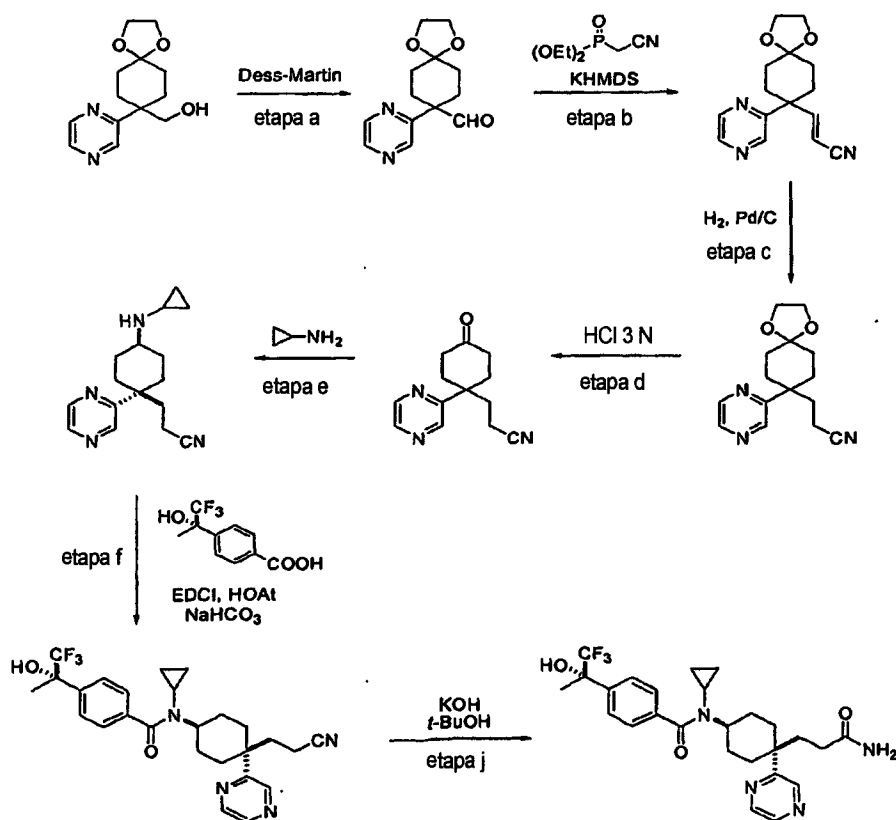
**Ejemplo 30:** Preparación de N-etil-N-((1s,4s)-4-(hidroximetil)-4-(pirazin-2-il)ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida y N-etil-N-((1s,4r)-4-(hidroximetil)-4-(pirazin-2-il)ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



5 a). Se trató una disolución de 4-(hidroximetil)-4-(pirazin-2-il)ciclohexanona preparada como en el ejemplo anterior (360 mg, 1,7 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (4 ml) con clorhidrato de etanamina (280 mg, 3,5 mmol, 2,0 equiv.), ácido acético (0,1 ml) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (740 mg, 3,5 mmol, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó cuidadosamente la mezcla de reacción (NaHCO<sub>3</sub> sat.) y se extrajo (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida proporcionando 130 mg del producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 b). Se trató una disolución de la amina preparada anteriormente en la etapa a (130 mg, 0,60 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (130 mg, 0,60 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (2,0 ml) con EDCI (156 mg, 1,3 equiv.), HOAt (111 mg, 1,3 equiv.) y NaHCO<sub>3</sub> (100 mg, 2,3 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la reacción (EtOAc), se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante HPLC proporcionó 7,0 mg del isómero cis a (0,017 mmol, 3%) y 10,0 mg del isómero trans b (0,021 mmol, 4%) como un sólido de color blanco, a: <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,73-8,63 (m, 2 H), 8,50 (m, 1 H), 7,61 (m, 2 H), 7,35 (m, 2 H), 3,65-3,46 (m, 3 H), 3,15 (m, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 1,88-1,45 (m, 12 H), 1,13 (m, 2 H). b: <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,73-8,47 (m, 3 H), 7,61 (d, J= 8,2 Hz, 2 H), 7,38 (d, J= 8,6 Hz, 2 H), 4,10-3,05 (m, 5 H), 2,21-1,50 (m, 12 H), 1,13 (m, 2 H).

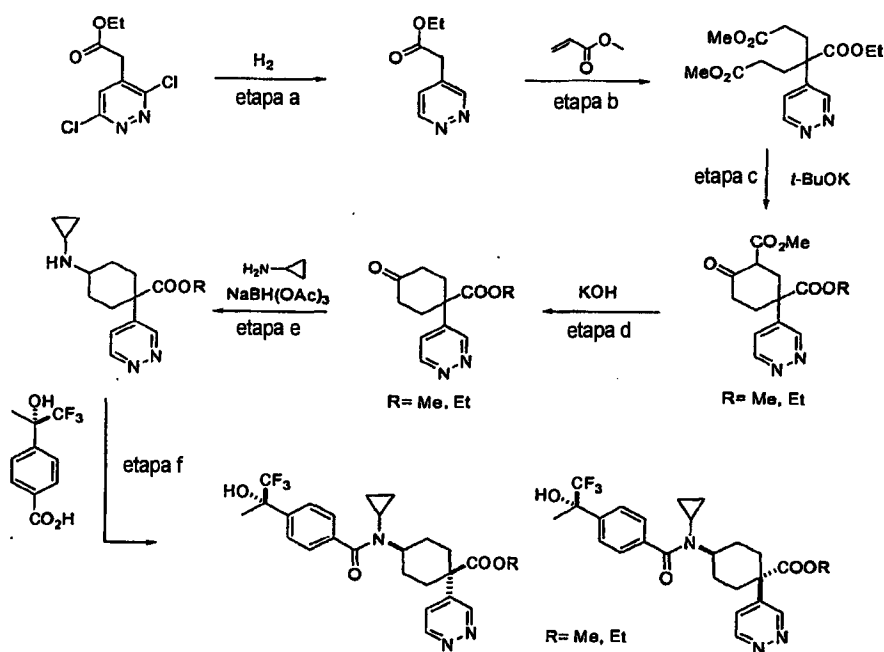
**Ejemplo 31:** Preparación de N-((1r,4r)-4-(3-amino-3-oxopropil)-4-(pirazin-2-il)ciclohexil)-N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



- 5 a). A una disolución con agitación de etilen-cetal de 4-(hidroximetil)-4-(pirazin-2-il)-ciclohexanona preparado como en el ejemplo anterior (1,05 g, 4,2 mmol, 1,0 equiv.) en DCM seco (10 ml) se le añadió peryodinato Dess-Martin (3,55 g, 8,4 mmol, 2,0 equiv.). Tras agitarse a 25°C durante 1 h, se diluyó la mezcla de reacción con NaHCO<sub>3</sub> sat. (20 ml) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,5 M (20 ml). Se dejó agitar durante 15 minutos. Se extrajo la disolución resultante (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida proporcionando 0,90 g del producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 b). A una suspensión con agitación de NaH (60% en aceite mineral, 0,16 g, 4,0 mmol, 1,1 equiv.) en THF (10 ml) se le añadió una disolución de cianometilfosfonato de dietilo (0,77 g, 4,3 mmol, 1,2 equiv.) y DMNP (1,0 ml) en THF seco (10 ml). Tras agitarse a 25°C durante 0,5 hora, se añadió una disolución del producto de aldehído preparado anteriormente en la etapa a (0,90 g, 3,6 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco (5 ml) a la mezcla. Tras agitarse a 25°C durante 2 h, se diluyó la mezcla de reacción (agua), se extrajo (3x MeOH al 10%/DCM), se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 40-55%/hexanos) proporcionó 0,76 g del producto como un sólido de color blanco (2,8 mmol, 67% durante dos etapas).
- 15 c). Se hidrogenó una disolución de producto de alqueno preparado anteriormente en la etapa b (0,76 g, 2,8 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (5 ml) y EA (10 ml), que contenía Pd al 10%/C (~ 100 mg), a presión atmosférica durante 12 h. Se filtró la mezcla a través de celita para eliminar Pd/C, se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 d). A una disolución con agitación del producto de cetal preparado anteriormente en la etapa c en THF (20 ml) se le añadió HCl 3 N (10 ml). Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la mezcla de reacción con NaHCO<sub>3</sub> sat., se extrajo (3 x MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida proporcionando 0,61 g del producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 25 e). Se trató una disolución de 3-(4-oxo-1-(pirazin-2-il)ciclohexil)propanonitrilo (610 mg, 2,7 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (10 ml) con ciclopropilamina (380 µl, 5,3 mmol, 2,0 equiv.), ácido acético (0,1 ml) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,1 g, 5,3 mmol, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó cuidadosamente la mezcla de reacción (NaHCO<sub>3</sub> sat.) y se extrajo (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 70-80%/hexanos que contenía trietilamina al 2,5%) proporcionó 0,24 g de la amina trans (0,89 mmol, 33%) y luego la elución adicional produjo 0,24 g de la amina cis (0,89 mmol, 33%).
- 30

- f). Se trató una disolución de amina trans preparada anteriormente en la etapa e (130 mg, 0,48 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (113 mg, 0,48 mmol, 1,0 mmol) en DMF (2,0 ml) con EDCI (120 mg, 0,63 mmol, 1,3 equiv.), HOAt (85 mg, 0,63 mmol, 1,3 equiv.) y  $\text{NaHCO}_3$  (93 mg, 1,1 mmol, 2,3 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la reacción (EtOAc), se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante HPLC proporcionó 170 mg del producto como un sólido de color blanco (0,34 mmol, 73%).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8,76 (d,  $J=1,6$  Hz, 1 H), 8,61 (m, 1 H), 8,52 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H), 7,61 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H), 7,49 (d,  $J=8,6$  Hz, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 2,81 (m, 1 H), 2,32-2,16 (m, 8 H), 1,84-1,70 (m, 7 H), 0,51 (m, 2 H), 0,42 (m, 2H). Anál. calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ : C, 64,18; H, 6,01; N, 11,52. Hallado: C, 64,22; H, 6,24; N, 11,24.
- g). Se combinaron el producto preparado anteriormente en la etapa f (104 mg, 0,210 mmol, 1,0 equiv.) y KOH (60 mg, 1,1 mmol, 5,0 equiv.) en t-butanol (4 ml). Luego el matraz se dotó de un condensador de reflujo, y se puso en un baño a 90°C precalentado. Tras agitarse a 90°C durante 1 hora, se enfrió la mezcla hasta 25°C, se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml), se extrajo (3 x MeOH al 10%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante HPLC proporcionó 75 mg del producto como un sólido de color blanco (0,15 mmol, 70%).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8,72 (d,  $J=1,6$  Hz, 1 H), 8,61 (m, 1 H), 8,49 (d,  $J=2,4$  Hz, 1 H), 7,61 (d,  $J=8,2$  Hz, 2 H), 7,49 (d,  $J=8,2$  Hz, 2 H), 7,15 (a, 1H), 6,65 (s, 1 H), 6,63 (a, 1H), 3,89 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,26-2,14 (m, 6 H), 1,82 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 7 H) 3 0,51 (m, 2 H), 0,42 (m, 2H). Anál. calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3 + 1/3 \text{MeOH}$ : C, 61,39; H, 6,33; N, 10,87. Hallado: C, 61,52; H, 6,42; N, 10,68.

**Ejemplo 32:** Preparación de 4-(N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(piridazin-4-il)ciclohexanocarboxilato de (S)-etilo y 4-(N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(piridazin-4-il)ciclohexanocarboxilato de (S)-metilo



- a). Se hidrogenó una disolución de 2-(3,6-dicloropiridazin-4-il)acetato de etilo (1,1 g, 4,7 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (10 ml), que contenía Pd al 10%/C (~ 200 mg) y trietilamina (1,3 ml, 9,4 mmol, 2,0 equiv.), a presión atmosférica durante 3,5 h. Luego se filtró la mezcla de reacción a través de celita para eliminar Pd/C, y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc) proporcionó 0,61 g del producto (3,7 mmol, 78%).
- b). Se combinó 2-(piridazin-4-il)acetato de etilo (0,61 g, 3,67 mmol, 1,0 equiv.) con acrilato de metilo (1,0 ml, 11,0 mmol, 3,0 equiv.) en alcohol t-butílico (4,5 ml). Se añadió hidróxido de N,N,N-trimetil(bencilamonio) (0,25 ml, 1,3 mmol). Tras agitarse durante 1 h a reflujo, se enfrió la mezcla hasta 25°C y se diluyó con agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc) proporcionó 1,02 g del producto (3,0 mmol, 82%).
- c). A una disolución del producto preparado anteriormente en la etapa b (4,5 ml, 1,4 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) se le añadió t-BuOK sólido (158 mg, 1,4 mmol, 1,0 equiv.). Tras agitarse a 25°C durante 0,5 h, se neutralizó

la mezcla de reacción (HCl 2 N), se extrajo (3 x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) proporcionó 302 mg del producto (72%) como una mezcla 1,1:1 de éster etílico y metílico.

5 d). A una disolución del producto preparado anteriormente en la etapa c (597 mg, 1,95 mmol, 1,0 equiv.) en agua (2 ml), MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se le añadió KOH (55 mg, 0,97 mmol, 0,5 equiv.). Tras agitarse a 75°C durante 12 h, se enfrió la mezcla hasta 25°C, se diluyó con agua, se extrajo (3 x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 80%/hexanos→ EtOAc que contenía TEA al 2,5%) proporcionó 146 mg del producto (0,58 mmol, 30%).

10 e). Se trató una disolución de producto obtenido anteriormente en la etapa d (65 mg, 0,26 mmol, 1,0 equiv.) en DCE (1,5 ml) con ciclopropilamina (27 µl, 0,39 mmol, 1,5 equiv.), ácido acético (30 µl, 0,52 mmol, 2,0 equiv.) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (83 mg, 0,39 mmol, 1,5 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la mezcla de reacción con NaOH 1 M y se extrajo (2 x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida proporcionando 75 mg del producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

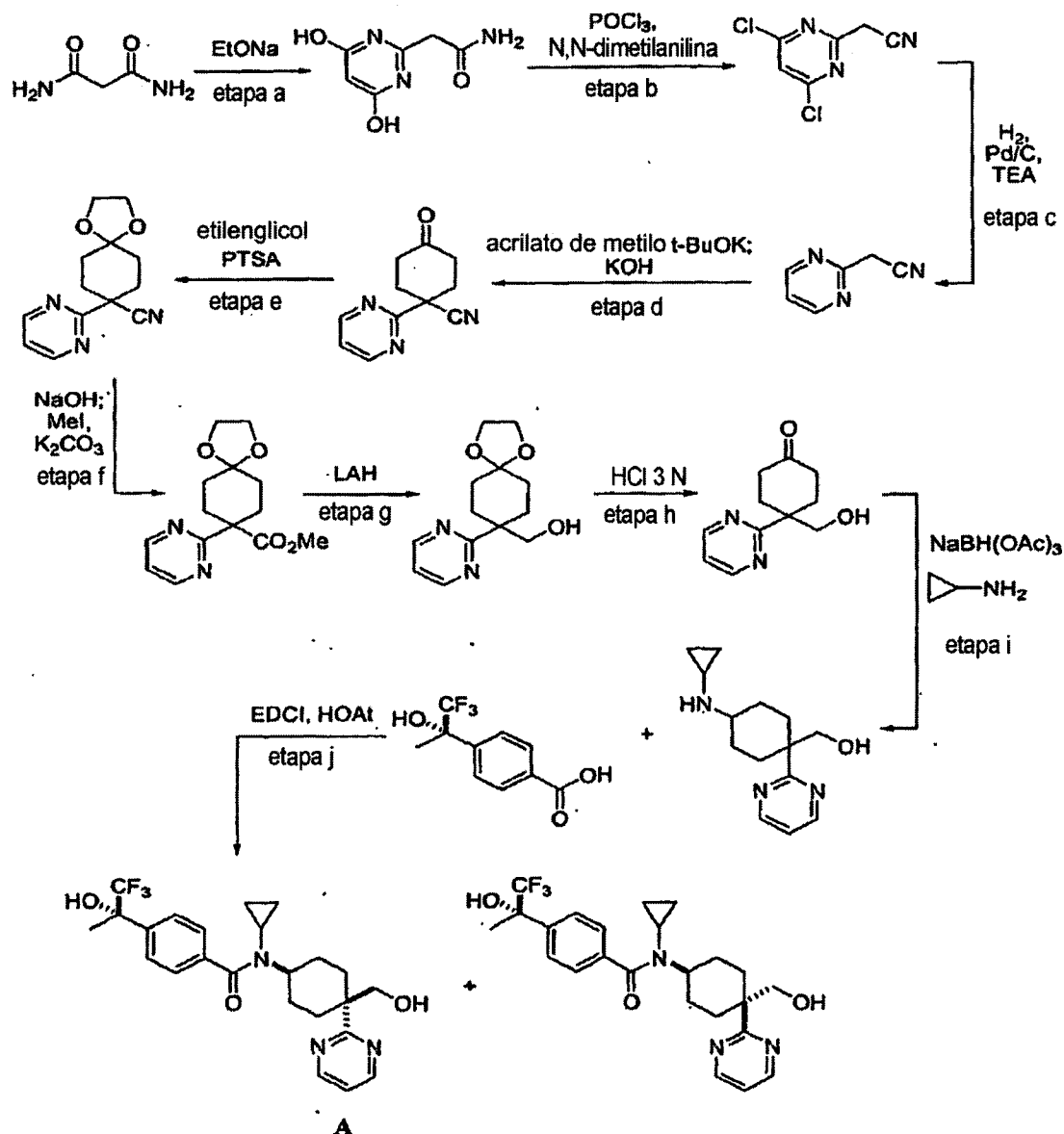
15 f). Se trató una disolución de la amina preparada anteriormente en la etapa e (74 mg, 0,26 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzoico (61 mg, 0,26 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (1,0 ml) con EDCI (64 mg, 0,33 mmol, 1,3 equiv.), HOAt (45 mg, 0,33 mmol, 1,3 equiv.) y NaHCO<sub>3</sub> (43 mg, 0,51 mmol, 2,3 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la reacción con EtOAc, se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante HPLC proporcionó 4,8 mg de compuesto de éster metílico trans (0,0097 mmol, 3,8%), 13,0 mg de compuesto de éster etílico cis (0,026 mmol, 10%), y 24,0 mg de compuesto de éster etílico trans (0,048 mmol, 19%).

25 Compuesto de éster metílico (trans): <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz. MeOD) δ 9,28 (dd, J = 3,5, 1,2 Hz, 1H), 9,16 (dd, J = 5,9, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 5,9, 2,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,79 (m, 3H), 2,24 (ddd, J = 12,9, 12,9, 2,7 Hz, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,87 (dt, J = 13,3, 1,9 Hz, 2H), 1,77 (s, 3H), 0,58 (m, 2H), 0,47 (m, 2H).

Compuesto de éster etílico (cis): <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz. MeOD) δ 9,42 (dd, J = 2,6, 1,1 Hz, 1H), 9,22 (dd, J = 5,5, 1,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 5,7, 2,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,88 (dd, J = 14,6, 2,7 Hz, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,17 (dd, J = 13,3, 4,9 Hz, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,74 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,39 (m, 2H), 0,27 (m, 2H).

30 Compuesto de éster etílico (trans): <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz. MeOD) δ 9,17 (dd, J = 2,6, 1,2 Hz, 1H), 9,04 (dd, J = 5,5, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 5,7, 2,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 2H), 4,16 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,02 (m, 1H), 2,65 (m, 3H), 2,14 (ddd, J = 12,9, 12,9, 3,0 Hz, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,73 (dd, J = 13,1, 2,9 Hz, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,46 (m, 2H), 0,36 (m, 2H).

35 **Ejemplo 33:** Preparación de N-ciclopropil-N-((1s,4s)-4-(hidroximetil)-4-(pirimidin-2-il)ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida



A

- a). A una disolución de NaOEt (al 21% en EtOH, 167 ml, 450 mmol) en EtOH (170 ml) se le añadió malonamida (22,9 g, 224 mmol). Tras ponerse a reflujo durante 2 h, se eliminó la mitad del EtOH a presión reducida y se filtró el sólido precipitado y se secó a alto vacío durante la noche. Se disolvió la sal de sodio del sólido secado (24 g) en H<sub>2</sub>O enfriada con hielo (70 ml) y se llevó a pH 2-3 usando HCl acuoso 3 N (50 ml). La recristalización en agua (0°C, 6 h) proporcionó 2-(4,6-dihioxipirimidin-2-il)acetamida (6,28 g, 37,1 mmol, 33%) como un sólido de color amarillo pálido.
- 5
- b). Se puso una disolución de 2-(4,6-dihioxipirimidin-2-il)acetamida (6,28 g, 37,1 mmol) en oxocloruro de fósforo (19 ml, 204 mmol) en un matraz que luego se conectó a un condensador de reflujo. A través del condensador se le añadió N,N-dimetilanilina (10 ml, 19 mmol). Se calentó con precaución la mezcla en un baño de aceite que se retira rápidamente cuando comienza la reacción. Tras haber remitido la reacción vigorosa inicial, se puso a reflujo la reacción durante diez minutos más. Se vertió el material caliente sobre 100 g de hielo y se extrajo la suspensión resultante (3 x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. Se purificó al producto mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 15-20%/hexanos) para proporcionar 2-(4,6-dicloropirimidin-2-il)acetonitrilo (5,10 g, 27,1 mmol, 73%) como un sólido de color amarillo.
- 10
- c). A una disolución de 2-(4,6-dicloropirimidin-2-il)acetonitrilo (4,10 g, 21,8 mmol) y TEA (6,07 ml, 43,6 mmol) en EtOAc/MeOH (1/1, 80 ml) se le añadió Pd al 10%/C (800 mg) y se agitó vigorosamente la disolución durante 2,5 h bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm). Se filtró la reacción a través de celita y se lavó la celita con MeOH. Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 40-6%/hexanos, elución en gradiente) para proporcionar 2-(pirimidin-2-il)acetonitrilo (1,56 g, 13,1 mmol, 60%) como un líquido de color rojo pálido.
- 15
- 20

d). A una disolución de 2-(pirimidin-2-il)acetonitrilo (290 mg, 2,43 mmol) y acrilato de metilo (462  $\mu$ l, 5,11 mmol) en THF (10 ml) se le añadió t-BuOK (1,0 M en THF, 2,92 ml, 2,92 mmol) a 0°C. Tras agitarse a 0°C durante 10 min. y 25°C durante 50 min., se extinguió la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O enfriada con hielo, se ajustó a pH = 4 con ácido cítrico acuoso al 10% (6 ml), y se extrajo (3 x EtOAc). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-ciano-2-oxo-5-(pirimidin-2-il)ciclohexanocarboxilato de metilo en bruto como un sólido de color marrón oscuro.

Se disolvió completamente el 5-ciano-2-oxo-5-(pirimidin-2-il)ciclohexanocarboxilato de metilo en bruto en THF/MeOH (1/1, 8 ml) y se trató la disolución transparente con KOH acuoso 1 M (3,0 ml, 1,2 equiv.) y H<sub>2</sub>O (2,5 ml). Tras ponerse a reflujo durante 24 h, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se diluyó (H<sub>2</sub>O) la reacción concentrada, se neutralizó (ácido cítrico al 10%) y se extrajo (3 x DCM). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-oxo-1-(pirimidin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo (333 mg, 1,66 mmol, rendimiento del 68%) como un sólido de color amarillo.

e). Se puso a reflujo una disolución de 4-oxo-1-(pirimidin-2-il)ciclohexanocarbonitrilo (333 mg, 1,66 mmol), etilenglicol (96,9  $\mu$ l, 1,74 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (15,7 mg, 82,7  $\mu$ mol) en benceno (10 ml) durante 1,5 h mientras que se eliminaba el agua formada durante la reacción de manera azeotrópica usando un aparato Dean-Stark. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó la reacción (Et<sub>2</sub>O) y se lavó (2 x H<sub>2</sub>O, 2 x NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat., y 2 x salmuera). Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 40-50%/hexanos, elución en gradiente) proporcionó 8-pirimidin-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (325 mg, 1,33 mmol, 80%) como un sólido de color blanco.

f). A una disolución de 8-pirimidin-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (220 mg, 0,897 mmol) en THF (1,3 ml) se le añadió NaOH acuoso al 25% (2,3 ml) y MeOH (1,3 ml). Tras ponerse a reflujo durante 5,5 h, se enfrió la reacción, se ajustó hasta pH 7 (HCl acuoso 3 N, ~5 ml), y se extrajo (3 x EtOAc). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 8-pirimidin-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxílico en bruto como un sólido de color blanco.

A una disolución de ácido 8-pirimidin-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxílico en bruto y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (227 mg, 1,64 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió Mel (76,7  $\mu$ l, 1,23 mmol) a 25°C. Tras agitarse a 25°C durante 15 h, se eliminó DMF a presión reducida y se diluyó el residuo (H<sub>2</sub>O), se extrajo (2 x EtOAc), y se lavó (2 x salmuera). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 40-50%/hexanos, elución en gradiente) proporcionó éster metílico del ácido 8-pirimidin-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (170 mg, 0,611 mmol, 74%) como un líquido incoloro.

g). A una disolución de éster metílico del ácido 8-pirimidin-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano-8-carboxílico (1,02 g, 3,67 mmol) en THF (15 ml) se le añadió LAH (1,0 M en Et<sub>2</sub>O, 3,67 ml, 3,67 mmol) gota a gota a -45°C durante 10 min. Tras agitarse a -45°C durante 3 h, se extinguió la reacción añadiendo H<sub>2</sub>O (150  $\mu$ l), NaOH acuoso al 15% (150  $\mu$ l), y H<sub>2</sub>O (450  $\mu$ l) sucesivamente y se agitó a 25°C durante 1 h. Se retiró el gel inorgánico resultante mediante filtración y se aclaró la torta de filtración con EtOAc. Luego se concentraron los filtrados combinados a presión reducida y purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 90-100%/hexanos, elución en gradiente) proporcionó (8-pirimidin-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metanol (518 mg, 2,07 mmol, 56%) como un líquido incoloro.

h). A una disolución de (8-pirimidin-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-metanol (295 mg, 1,18 mmol) en THF (10 ml) se le añadió HCl acuoso 3 N (10 ml) a 25°C. Tras agitarse a 25°C durante 24 h, se eliminó THF a presión reducida y se neutralizó la reacción (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado) y se extrajo (4 x MeOH al 10%/DCM). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(hidroximetil)-4-(pirimidin-2-il)ciclohexanona (238 mg, 1,15 mmol, 98%) como un sólido de color amarillo pálido.

i). Se trató una disolución de 4-(hidroximetil)-4-(pirimidin-2-il)ciclohexanona (238 mg, 1,15  $\mu$ mol), ciclopropilamina (106  $\mu$ l, 1,50 mmol), y ácido acético (87  $\mu$ l, 1,50 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se trató a 0°C con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (367 mg, 1,73 mmol). Tras agitarse a 25°C durante 20 h, luego se basificó la reacción (NaOH acuoso 1 M, pH~12), se extrajo (5 x MeOH al 10%/DCM), y se lavó (1 x salmuera). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para proporcionar (4-(ciclopropilamino)-1-(pirimidin-2-il)ciclohexil)metanol (281 mg, 1,14 mmol, de manera cuantitativa) como una película de color amarillo pálido.

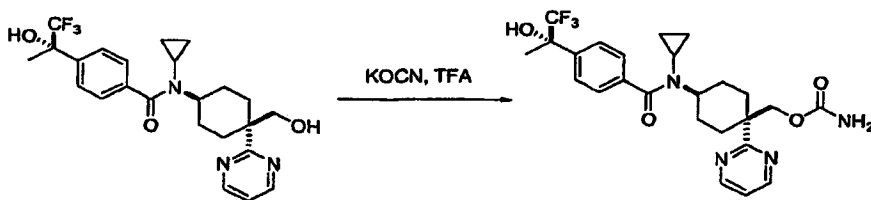
j). Se trató una disolución de (4-(ciclopropilamino)-1-(pirimidin-2-il)ciclohexil)metanol (281 mg, 114 mmol) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (253 mg, 108 mmol) en DMF (2,8 ml) a 0°C con EDC (327 mg, 1,70 mmol), HOAt (232 mg, 1,70 mmol), y NaHCO<sub>3</sub> (286 mg, 3,41 mmol) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 20 h, se diluyó la reacción (ácido cítrico acuoso al 10%), se extrajo (2 x EtOAc) y se lavó (1 x salmuera, 1 x NaHCO<sub>3</sub> saturado y 1 x salmuera). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación del producto en bruto usando RP-HPLC (C18, MeCN al 35-70%/H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1 % en 30 min.) proporcionó el isómero cis (112 mg, 0,24 mmol, 21%) y el compuesto del título A (isómero trans,

127 mg, 0,27 mmol, 24%) como un sólido de color blanco.

5 N-ciclopropil-N-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)-4-(pirimidin-2-il)ciclohexil)-4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (cis): <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,81 (2 H, d, J= 4,7 Hz), 7,57 (2 H, d, J= 8,2 Hz), 7,42 (2 H, d, J= 8,6 Hz), 7,32 (1 H, t, J= 4,9 Hz), 6,63 (1 H, s), 4,00 (1 H, s), 3,37-3,69 (3 H, m), 2,61 (2 H, d, J= 12,1 Hz), 1,66-1,79 (7 H, m), 1,42-1,58 (2 H, m), 0,22 (2 H, d, J= 5,9 Hz), 0,09 (2 H, s); EM (ESI) 464,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 N-ciclopropil-N-((1*s*,4*s*)-4-(hidroximetil)-4-(pirimidin-2-il)ciclohexil)-4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (trans): <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,75 (2 H, d, J= 4,7 Hz), 7,61 (2 H, d, J= 8,2 Hz), 7,48 (2 H, d, J= 8,6 Hz), 7,31 (1 H, t, J= 4,9 Hz), 6,65 (1 H, s), 4,39 (1 H, t, J= 5,7 Hz), 3,99 (2 H, d, J= 5,5 Hz), 3,89 (1 H, d), 2,76 (1 H, s), 2,16 (4 H, t, J=12,5 Hz), 1,72-1,87 (4 H, m), 1,71 (3 H, s), 0,51 (2 H, d, J=5,9 Hz), 0,40 (2 H, d, J= 2,7 Hz); EM (ESI) 464,2 [M+H]<sup>+</sup>.

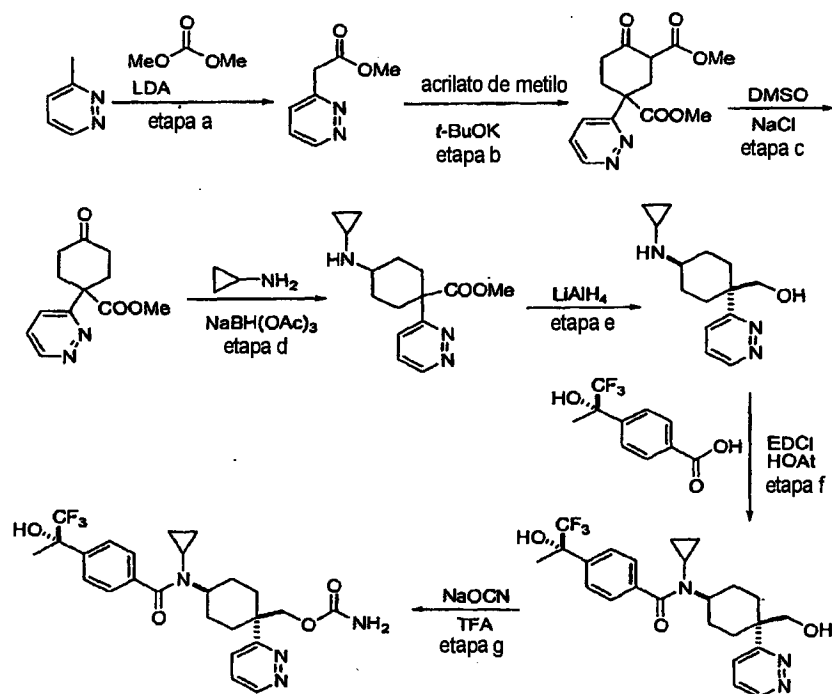
**Ejemplo 34:** Preparación de carbamato de ((1*s*,4*s*)-4-(N-ciclopropil-4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(pirimidin-2-il)ciclohexil)metilo



15 A una mezcla de N-ciclopropil-N-((1*s*,4*s*)-4-(hidroximetil)-4-(pirimidin-2-il)ciclohexil)-4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (118 mg, 0,255 mmol) y cianato de potasio (124 mg, 1,53 mmol) se le añadió TFA (2 ml) a 0°C. Tras agitarse a 25°C durante 30 min., se basificó la reacción (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado) y se extrajo (3 x MeOH al 10%/DCM). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida.

20 La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 0-10%/DCM, elución en gradiente) proporcionó carbamato de ((1*s*,4*s*)-4-(N-ciclopropil-4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(pirimidin-2-il)ciclohexil)metilo (30,4 mg, 0,060 mmol, 24%) como un sólido de color blanco: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,78 (2 H, d, J= 4,7 Hz), 7,61 (2 H, d, J= 8,2 Hz), 7,49 (2 H, d, J= 8,6 Hz), 7,34 (1 H, t, J= 4,9 Hz), 6,66 (1 H, s), 6,28 (2 H, s), 4,60 (2 H, s), 3,95 (1 H, s), 2,03-2,30 (4 H, m), 1,77-1,95 (4 H, m), 1,71 (3 H, s), 0,51 (2 H, d, J= 6,3 Hz), 0,41 (2 H, d, J= 3,1 Hz); EM (ESI) 507,1[M+H]<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 35:** Preparación de carbamato de ((1*s*,4*s*)-4-(N-ciclopropil-4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(piridazin-3-il)ciclohexil)metilo



- 5 a). A una disolución de diisopropilamina (19 ml, 130 mmol, 1,3 equiv.) en THF seco (100 ml) a 0°C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se le añadió n-butil-litio (81 ml, 130 mmol, 1,3 equiv.) lentamente. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min. y luego se enfrió hasta -78°C. Se le añadió gota a gota una disolución de 3-metilpiridazina (9 ml, 100 mmol, 1,0 equiv.) en THF (50 ml) a lo largo de un periodo de 15 min. Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 1 h, y se le añadió gota a gota una disolución de carbonato de dimetilo (17 ml, 200 mmol, 2 equiv.) en THF (50 ml). Se permitió que la mezcla se calentase lentamente hasta 25°C y se agitó durante 2 días. Se le añadió NH<sub>4</sub>Cl sat. a la disolución resultante y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2,5%/DCM) proporcionando 1,6 g de 2-(piridazin-3-il)acetato de metilo como un líquido de color marrón (11 mmol, 11%).
- 10 b). A una disolución con agitación de 2-(piridazin-3-il)acetato de metilo (304 mg, 2,0 mmol, 1,0 equiv.) y acrilato de metilo (400 ul, 4,4 mmol, 2,2 equiv.) en THF (15 ml) a 25°C, se le añadió t-BuOK sólido (336 mg, 3,0 mmol, 1,5 equiv.) a lo largo de 10 minutos. Tras agitarse a 25°C durante 30 min., se concentró la disolución a presión reducida y se extinguió la mezcla resultante (NH<sub>4</sub>Cl sat.) y se extrajo la disolución acuosa (EtOAc). Se lavaron las fases orgánicas (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida proporcionando 525 mg del producto en bruto, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 15 c). Se combinó el cetoéster (2,32 g, 8 mmol, 1,0 equiv.) preparado anteriormente con NaCl (467 mg, 8 mmol, 1,0 equiv.), DMSO (25 ml) y H<sub>2</sub>O (2,5 ml). Tras calentar a 150°C durante 24 h se enfrió la mezcla hasta t.a., se extinguió (H<sub>2</sub>O), y se extrajo (EtOAc). Se lavaron las fases orgánicas (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 5%/DCM) proporcionó 0,8 g del producto como un sólido de color blanco (3,4 mmol, 43%).
- 20 d). Se trató una disolución de cetona (600 mg, 2,56 mmol, 1,0 equiv.) preparada en la etapa c en acetonitrilo (25 ml) con ciclopropilamina (360 ul mg, 5,12 mmol, 2 equiv.), ácido acético (145 ul, 2,56 mmol, 1,0 equiv.) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,09 g, 2,0 equiv.) a 0°C. Tras agitarse a 25°C durante 3 h, se concentró la disolución a presión reducida y se extinguió la mezcla resultante (NaOH 2 N) y se extrajo la disolución acuosa (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Se lavaron las fases orgánicas (H<sub>2</sub>O y salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida proporcionando 0,7 g del producto como un líquido incoloro (2,54 mmol, 100%), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 25 e). A una disolución del éster preparado en la etapa d (600 mg, 2,2 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco (15 ml) se le añadió lentamente LiAlH<sub>4</sub> (2,2 ml, 1,0 M en THF, 1,0 equiv.) a 0°C. Tras agitarse durante 1 h a 0°C, se extinguió la mezcla de reacción (agua y NaOH 2 N), se extrajo (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 10%/DCM + TEA al 2,5%) para proporcionar 220 mg de amina trans (0,89 mmol, 41%).
- 30

f). Se trató una disolución de amina trans (220 mg, 0,89 mmol, 1,0 equiv.) preparada en la etapa e y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (208 mg, 0,89 mmol, 1,0 mmol) en DMF (6 ml) a 0°C con EDCI (222 mg, 1,3 mmol, 1,3 equiv.), HOAt (202 mg, 0,89 mmol, 1,0 equiv.) y NaHCO<sub>3</sub> (149 mg, 1,8 mmol, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la reacción (EtOAc), se lavó (NaOH 1 N, NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante la cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5%/DCM) para proporcionar 170 mg de N-ciclopropil-N-((1s,4s)-4-(hidroximetil)-4-(piridazin-3-il)ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida como un sólido de color blanco (0,37 mmol, 41%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 500 MHz) δ 9,07 (d, J= 5,0 Hz, 1 H), 7,72 (d, J= 10,0 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J= 10,0, 5,0 Hz, 1 H), 7,61 (d, J= 10,0 Hz, 2 H), 7,50 (d, J= 10,0 Hz, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 4,65 (t, J= 5,0 Hz, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,94 (m, 1 H), 2,79 (m, 1 H), 2,32-2,20 (m, 4 H), 1,84-1,72 (m, 4 H), 1,72 (s, 3 H), 0,47 (m, 4 H).

g). Se le añadió ácido trifluoroacético (1,2 ml) lentamente a una mezcla con agitación de N-ciclopropil-N-((1s,4s)-4-(hidroximetil)-4-(piridazin-3-il)ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (100 mg, 0,22 mmol, 1,0 equiv.) y cianato de sodio (105 mg, 1,3 mmol, 6,0 equiv.) a 25°C. Tras agitarse a 25°C durante 15 minutos, se extinguió la reacción (NaHCO<sub>3</sub> saturado) y se extrajo la disolución (EtOAc), se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante la cromatografía ultrarrápida (MeOH al 8%/DCM) produciendo 60 mg de carbamato de ((1s,4s)-4-(N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamido)-1-(piridazin-3-il)ciclohexil)metilo como un sólido de color blanco (0,12 mmol, rendimiento del 55%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 500 MHz) δ 9,10 (d, J= 5,0 Hz, 1 H), 7,78 (d, J= 10,0 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J= 10,0, 5,0 Hz, 1 H), 7,63 (d, J= 10,0 Hz, 2 H), 7,51 (d, J= 10,0 Hz, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 6,35 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,95 (m, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 2,25 (m, 4 H), 2,52 (m, 2 H), 1,87 (m, 4 H), 1,72 (s, 3 H), 0,48 (m, 4 H).

### Ejemplos biológicos

#### Procedimientos útiles para la evaluación biológica de los derivados de benzamida

Además de la extensa bibliografía que da a conocer el papel de las HSDs en diversas enfermedades y trastornos, se describen en el presente documento ensayos útiles para someter a prueba los derivados de benzamida de la presente invención.

#### Ensayos

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

Se examinó la actividad inhibidora de la 11β-HSD1 mediante determinación cuantitativa mediante un sistema de SPA (*scintillation proximity assay*, ensayo de proximidad por centelleo) de la acción supresora sobre la conversión de cortisona en cortisol usando 11β-HSD1 humana (a continuación en el presente documento 11β-HSD1 recombinante) expresada usando un sistema de baculovirus como fuente de enzima. Para la reacción, se añadió un reactivo a una placa de 96 pocillos (placas de 96 pocillos Opti-plates<sup>TM</sup>-96 (Packard)) a la siguiente concentración final y se hizo reaccionar un volumen de 100 μl a temperatura ambiente durante 90 min. La disolución de reacción usada fue 11β-HSD1 recombinante 0,1 μg/ml, NADPH 500 μM, <sup>3</sup>H cortisona 16 nM (Amersham Biosciences, 1,78 Tbq/mol) disueltos en PBS que contenía BSA al 0,1% (Sigma) y el fármaco de prueba era 2 μl de una disolución de compuesto (disuelto en DMSO). Tras 90 min., se detuvo la reacción añadiendo PBS (40 μl, que contenía BSA al 0,1% (Sigma)) que contenía 0,08 μg de anticuerpo monoclonal de ratón anti-cortisol (East Coast Biologies), 365 μg de perlas de unión a anticuerpo de ratón SPA PVT (Amersham Biosciences) y carbenoxolona 175 μM (Sigma) a la disolución de reacción. Tras completarse la reacción, se incubó la placa durante la noche a temperatura ambiente y se midió la radiactividad mediante Topcount (Packard). Para el control, se usó el valor (inhibición del 0%) del pocillo que contenía 2 μl de DMSO en lugar del fármaco de prueba, y para el control positivo, se usó el valor (inhibición del 100%) del pocillo que contenía carbenoxolona el lugar del fármaco de prueba a la concentración final de 50 μM. Se calculó la inhibición (%) del fármaco de prueba mediante ((valor de control-valor de fármaco de prueba)/(valor de control-valor de control positivo)) x 100 (%). Se analizó el valor de CI<sub>50</sub> usando un software de ajuste de curvas de base informática.

Este ejemplo proporciona ensayos que son útiles en la evaluación y la selección de un compuesto que modula 11β-HSD1.

##### Ensayo de 11β-HSD1 bioquímico mediante SPA

Se expresaron 11β-HSD1 humana, de ratón y de rata recombinantes en un sistema de expresión de baculovirus, se aislaron mediante purificación de afinidad y se usaron como las fuentes de enzima para la conversión de cortisona en cortisol *in vitro*. Se usó <sup>3</sup>H-cortisona (Amersham Bioscience, 1,78 Tbq/mol. 49 Ci/mmol) como sustrato, y se usaron un anticuerpo monoclonal anti-cortisol y el sistema de ensayo de proximidad por centelleo (SPA) para detectar el producto de la reacción catalizada por 11β-HSD1, <sup>3</sup>H-cortisol. Las reacciones tuvieron lugar a temperatura ambiente durante 90 min. en placas de 96 pocillos Opti-plates<sup>TM</sup>-96 (Packard) en un volumen de 100 μl con 2 μl de compuestos de prueba o control en DMSO, 0,1 μg/ml de proteína 11β-HSD1, NADPH 500 μM y cortisona radiactiva 16 nM, en tampón PBS complementado con BSA al 0,1% (Sigma). Se detuvo la reacción con la adición de

40 µl de tampón que contenía 0,08 µg de anticuerpo monoclonal anti-cortisol (East Coast Biologies), 365 µg de perlas de unión a anticuerpo SPA PVT (Amersham Biosciences) y carbenoxolona 175 µM (Sigma).

Se incubaron las placas a temperatura ambiente durante la noche antes de leerse en un aparato Topcount (Packard). Se determinó el punto del 50% de inhibición de la actividad enzimática de 11β-HSD1 (CI<sub>50</sub>) mediante ajuste de curvas de base informática.

#### Ensayo de 11β-HSD1 basado en células mediante SPA

Este ensayo basado en células mide la conversión de <sup>3</sup>H-cortisona en <sup>3</sup>H-cortisol en una línea celular HEK-293 que sobreexpresa de manera estable 11β-HSD1 humana recombinante. Se hicieron crecer las células HEK-293 en DMEM/F12 complementado con suero bovino fetal al 10%, y se sembraron sobre placas de ensayo de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Costar 3903), 100.000 células por pocillo en 50 µl de medios de ensayo (disoluciones de DMEM/F12 libre de fenol (Invitrogen) + BSA al 0,2% + antibiótico-antimicótico al 1%). Se incubó la disolución a 37°C durante 24 h, y se inició la reacción mediante la adición de 25 µl de medios de ensayo que contenían compuestos de concentración deseada y 25 µl de medios de ensayo que contenían 40 nM de <sup>3</sup>H-cortisona a cada pocillo. Se incubó la mezcla de reacción a 37°C durante 90 min. y se terminó la reacción mediante la adición de 25 µl de medios de ensayo que contenían 0,2 µg de anticuerpo monoclonal anti-cortisol (East Coast Biologies), 500 µg de perlas de unión a anticuerpo SPA PVT (Amersham Biosciences) y carbenoxolona 500 µM (Sigma).

Se incubaron las placas a temperatura ambiente durante al menos 2 h antes de leerse en un aparato Topcount (Packard). Se determinó el punto del 50% de inhibición de la actividad enzimática de 11β-HSD1 (CI<sub>50</sub>) mediante ajuste de curvas de base informática.

#### Ensayo de proximidad por centelleo

Se adquirió [1,2(n)-<sup>3</sup>H]-cortisona de Amersham Pharmacia Biotech. Se obtuvo anticuerpo de ratón monoclonal anti-cortisol, clon 6D6,7 de Immunotech y las perlas para ensayo de proximidad por centelleo (SPA) recubiertas con anticuerpos anti-ratón monoclonales procedían de Amersham Pharmacia Biotech. La sal de tetrasodio de NADPH procedía de Calbiochem y la glucosa-6-fosfato (G-6-P) la suministró Sigma. La enzima 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11-β-HSD<sub>1</sub>) humana se expresó en *Pichia pastoris*. Se obtuvo el ácido 18-β-glicirretínico (GA) de Sigma. Se realizaron las diluciones en serie de los compuestos en un aparato Tecan Genesis RSP 150. Se disolvieron los compuestos que iban a someterse a prueba en DMSO (1 mM) y se diluyeron en Tris-HCl 50 mM, pH 7,2 que contenía EDTA 1 mM.

Se realizó la multiplicación de las placas en un aparato WallacQuadra. Se determinó la cantidad del producto [<sup>3</sup>H]-cortisol, unido a las perlas en un contador de centelleo líquido para microplacas de Packard, Top Count.

Se llevó a cabo el ensayo enzimático de 11-β-HSD<sub>1</sub> en placas de microtitulación de 96 pocillos (Packard, Optiplate) en un volumen de pocillo total de 220 µl y que contenía Tris-HCl 30 mM, pH 7,2 con EDTA 1 mM, una mezcla de sustrato cortisona tritiada/NADPH (175 nM / 181 µM), G-6-P (1 mM) e inhibidores en diluciones en serie (de 9 a 0,15 µM). Se iniciaron las reacciones mediante la adición de 11-β-HSD<sub>1</sub> humana, o bien como homogeneizado celular de *Pichia pastoris* o bien como microsomas preparados a partir de *Pichia pastoris* (la cantidad final de enzima usada se varió entre 0,057 y 0,11 mg/ml). Tras mezclado, se agitaron las placas durante de 30 a 45 minutos a temperatura ambiente. Se terminaron las reacciones con 10 µl de disolución de parada de GA 1 mM. Luego se añadió el anticuerpo de ratón monoclonal (10 µl de 4 µM) seguido por 100 µl de perlas para SPA (suspendidas según las instrucciones del fabricante). Se establecieron controles apropiados omitiendo la 11-β-HSD<sub>1</sub> para obtener el valor de unión no específica (NSB, *non-specific binding*).

Se cubrieron las placas con película de plástico y se incubaron en un agitador durante 30 minutos, a temperatura ambiente, antes del recuento. Se determinó la cantidad de [<sup>3</sup>H]-cortisol, unido a las perlas en un contador de centelleo líquido para microplacas. Se realizó el cálculo de los valores de K<sub>i</sub> para los inhibidores mediante el uso de la base de actividad. Se calcula el valor de K<sub>i</sub> a partir de la CI<sub>50</sub> y se calcula el valor de K<sub>m</sub> usando la ecuación de Cheng Prushoff (con inhibición reversible que sigue la ecuación de Michaelis-Menten):  $K_i = CI_{50}(1 + [S]/K_m)$  [Cheng, Y.C.; Prushoff, W.H. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099-3108]. Se mide la CI<sub>50</sub> de manera experimental en un ensayo en el que la disminución del recambio de cortisona en cortisol depende del potencial de inhibición de cada sustancia.

#### Clonación, expresión y purificación de 11β-HSD1

Se describen la expresión y purificación de la enzima murina por J. Zhang, *et al.* *Biochemistry*, 44, 2005, págs. 6948-57. La expresión y purificación de la enzima humana son similares a las de la secuencia murina.

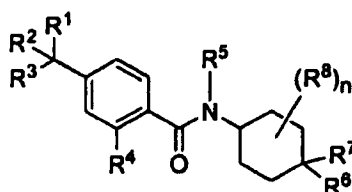
#### Ensayo enzimático:

Se determinan la CI<sub>50</sub> y la K<sub>i</sub> de los compuestos mediante el siguiente método:

1. Se prepara un tampón de ensayo, (pH 7,2, Tris-HCl 50 mM, EDTA 1 mM) nuevo cada semana.
  2. Se preparan las siguientes disoluciones:  
 NADPH (Sigma, 200  $\mu$ M)  
 $^3$ H-Cortisona (Amersham Biosciences, 45 Ci/mmol, 200 nM)
  - 5 Prep. de enzima (20 nM para la humana, 10 nM para la de ratón)  
 Anticuerpo anti-cortisol (East Coast Biologicals, dilución 1:50)  
 Perlas anti-ratón SPA (Amersham Biosciences, 15 mg/ml)  
 Ácido 18 $\beta$ -glicirretínico ("GA") (Aldrich, 1  $\mu$ M)
  - 10 Disolución madre de compuesto (10mM en DMSO), se diluyó en serie con tampón de ensayo. Se somete a prueba cada compuesto a seis concentraciones diferentes habitualmente (de 10  $\mu$ M a 0,1 nM). Se preparan todas las disoluciones y diluciones en el tampón de ensayo.
  3. Se realiza el ensayo usando placas de ensayo de 96 pocillos blancas/blancas (Corning) en un volumen total de 100  $\mu$ l.
  - 15 4. Se añade a cada pocillo de una placa de 96 pocillos tampón de ensayo (30  $\mu$ l), compuesto (10  $\mu$ l) NADPH (10  $\mu$ l) y  $^3$ H-cortisona (10  $\mu$ l).
  5. Se inicia la reacción añadiendo 40  $\mu$ l de prep. de enzima HSD-1 a los pocillos.
  6. Se cubre la placa con cinta y se incuba en un agitador orbital durante 1 h a ta
  7. Tras 1 h, se retira la cinta y se añade el anticuerpo anti-cortisol (10  $\mu$ l), la disolución de GA (10  $\mu$ l) y la preparación de perlas para SPA (100  $\mu$ l).
  - 20 8. Se incuba la placa (30 min.) en un agitador orbital a ta.
  9. Se leen las cuentas en un lector TopCount NXT.
  10. Se representa gráficamente en primer lugar una curva de dosis-respuesta usando el software Graphpad Prism, para generar los valores de  $CI_{50}$ .
  - 25 Con este valor de  $CI_5$  y el valor conocido de  $K_m$  para el sustrato y la enzima HSD1, puede calcularse una  $K_i$  estimada con la ecuación de Chen y Prusoff {  $K_i = CI_{50} / [1 + (\text{sustrato} / K_m)]$  }.
- Los compuestos de la presente invención muestran todos actividad enzimática de 11  $\beta$ -HSD1 ( $CI_{50}$ ) en los ensayos que oscila entre 1000 nM y <1 nM.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula (I):



(I)

o sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

5 n es 0, 1 ó 2;

R<sup>1</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en -OH, halógeno y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), en los que no más de dos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son halógeno;

10 R<sup>4</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>);

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>);

15 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo y arilo;

en los que cada grupo arilo y heteroarilo está sustituido opcionalmente con sustituyentes que se numeran desde uno hasta el número de valencias abiertas en el grupo arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en -halo, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO<sub>2</sub>R', -NR''C(O)NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>NR'R'', -NHC(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR''C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

20 en la que R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> está sustituido opcionalmente con desde uno hasta dos miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)R', -C(O)OR', -NR''C(O)OR', -OR', -SR', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub>, -NR''C(O)R' y -NR''SO<sub>2</sub>R';

25 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)R', -C(O)OR', -NR''C(O)OR', -OR', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub>, -NR''C(O)R', -NR''SO<sub>2</sub>R', -X-CN, -X-C(O)R', -X-C(O)OR', -X-NR''C(O)OR', -X-OR', -X-OC(O)R', -X-C(O)N(R')<sub>2</sub>, -X-S(O)R', -X-SO<sub>2</sub>R', -X-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -X-N(R')<sub>2</sub>, -X-NR''C(O)R';

30 en los que cada alquilo, alqueno y alquino puede estar sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halo, -SiR''R''R'', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''CO<sub>2</sub>R', -NHC(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR''C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NHC(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R', -CN y -NO<sub>2</sub>;

35 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden combinarse para formar un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>);

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -OH;

X es un grupo alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) de cadena lineal o ramificada;

40 cada aparición de R', R'' y R''' es independientemente hidrógeno o un miembro no sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o dos grupos R', cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse

con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterociclo o heteroarilo; y con la condición de que cuando R<sup>1</sup> es -OH, entonces R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no son ambos CF<sub>3</sub>.

2. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

5 n es 0;

R<sup>1</sup> es -OH; R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y R<sup>3</sup> es haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, y heteroarilo.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R<sup>6</sup> es piridinilo o fenilo sustituido opcionalmente, o

10 en el que R<sup>6</sup> es ciclopropilo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es -OH, R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>3</sup> es trifluorometilo.

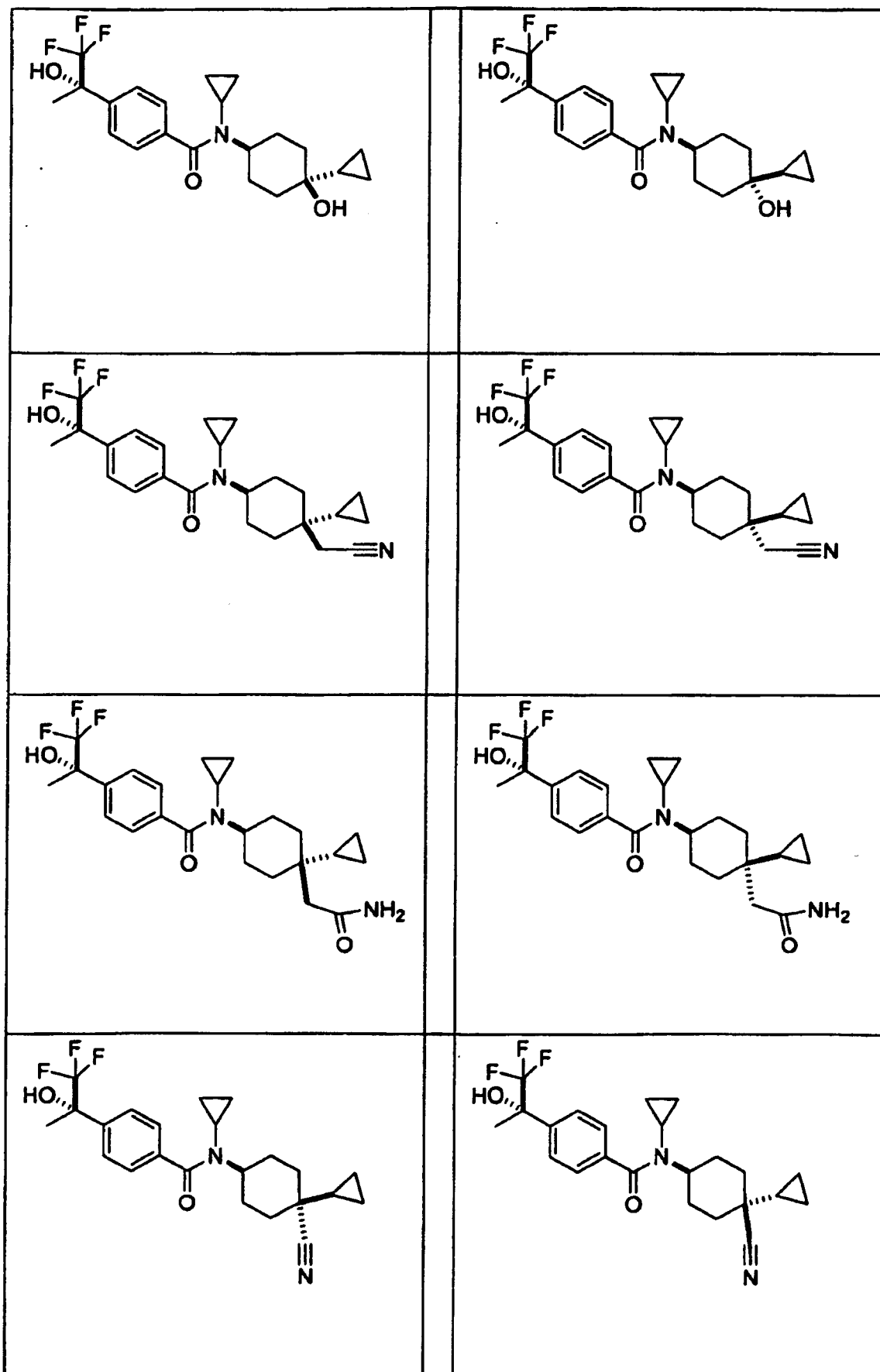
5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, son un grupo (S)-trifluorometilcarbinol de fórmula:

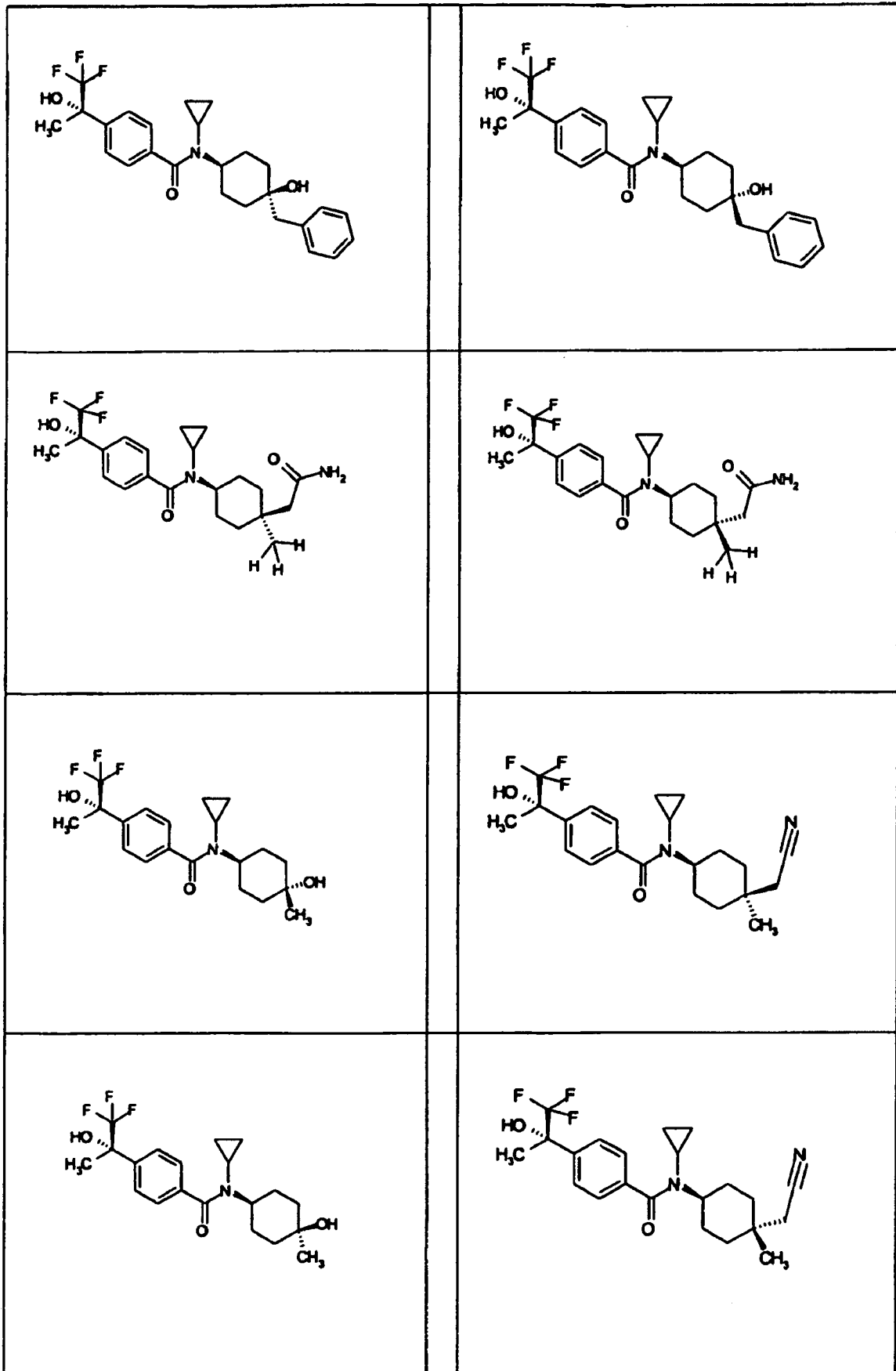


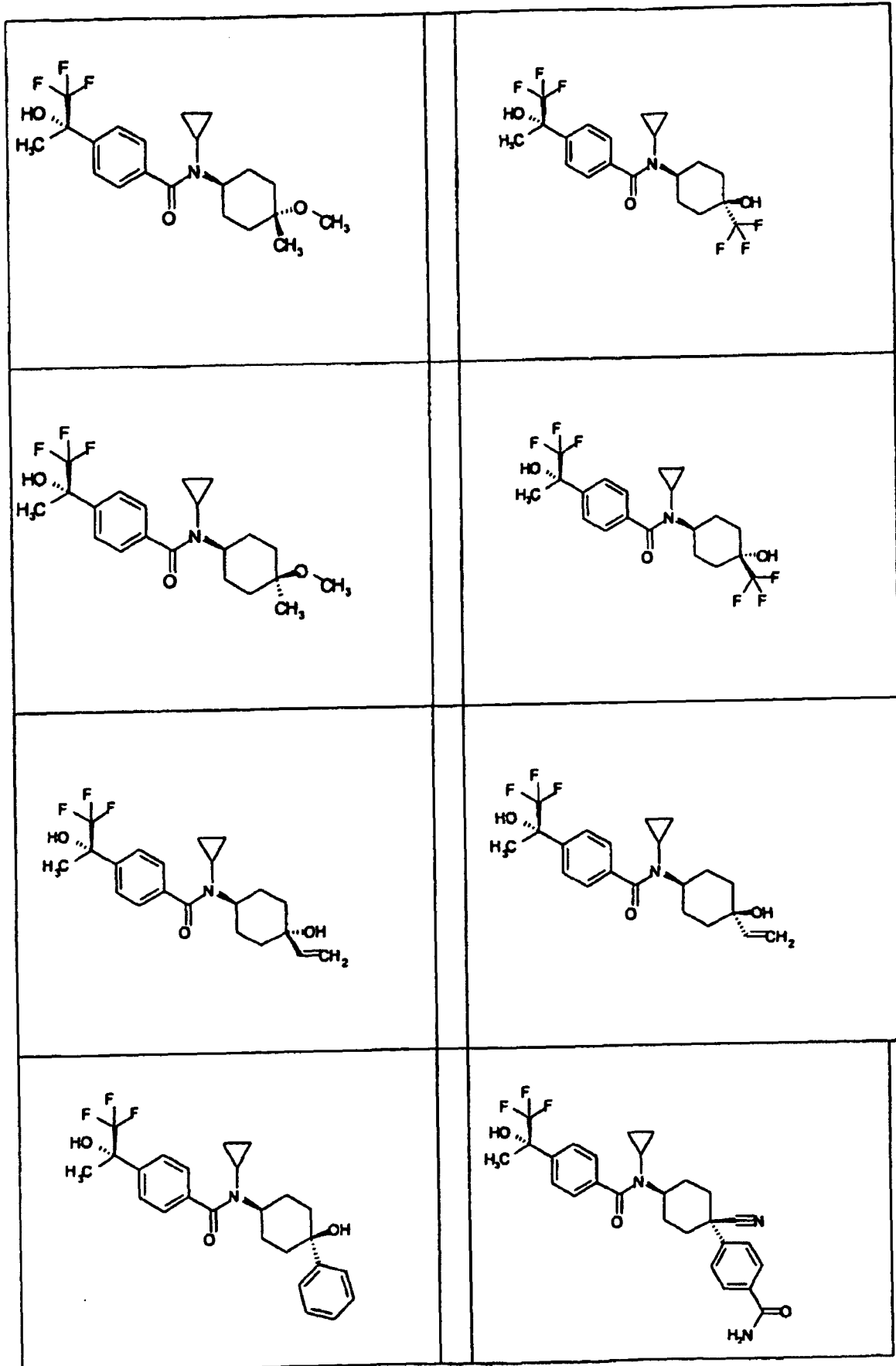
- 15 6. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, son un grupo (R)-trifluorometilcarbinol de fórmula:

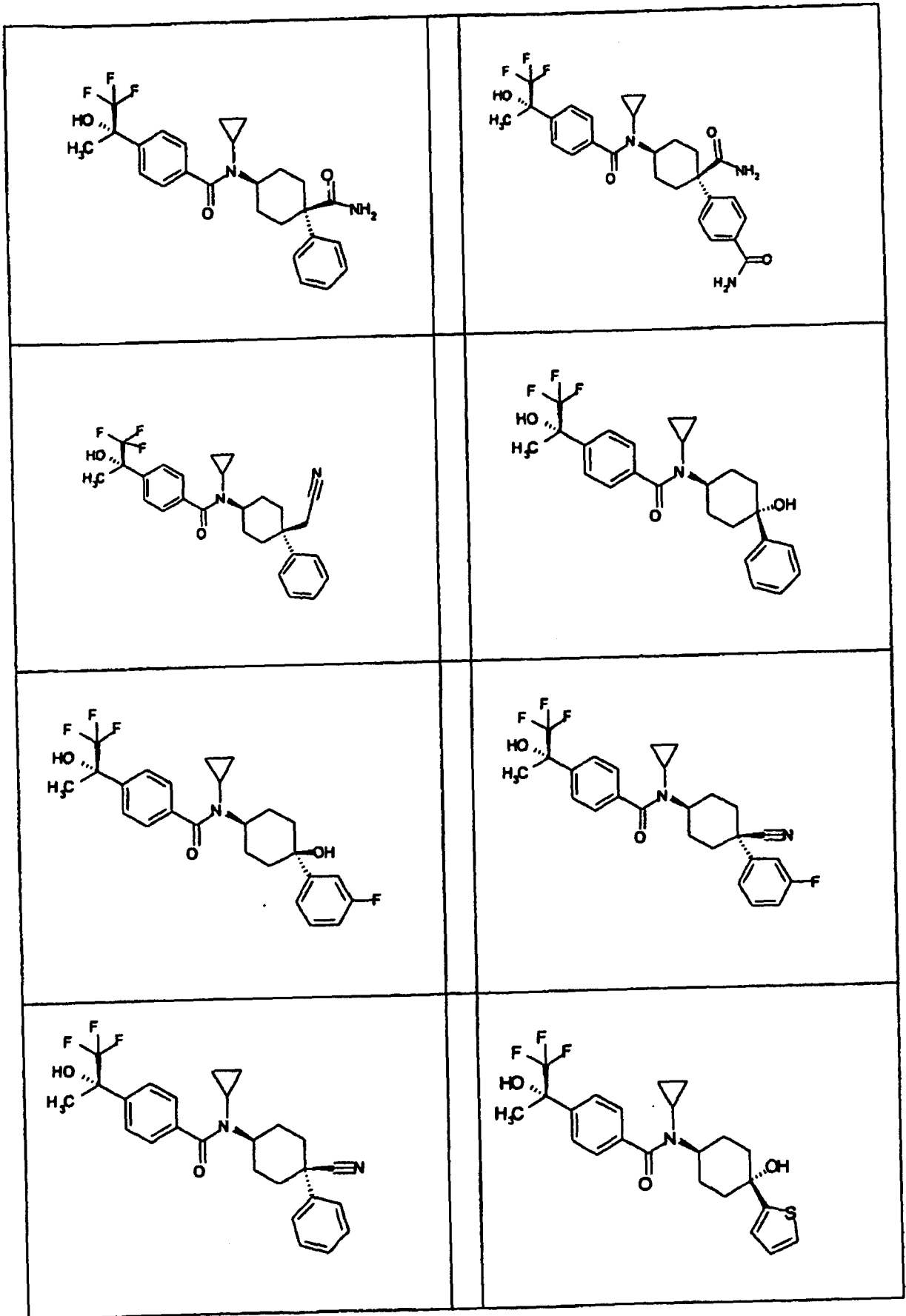


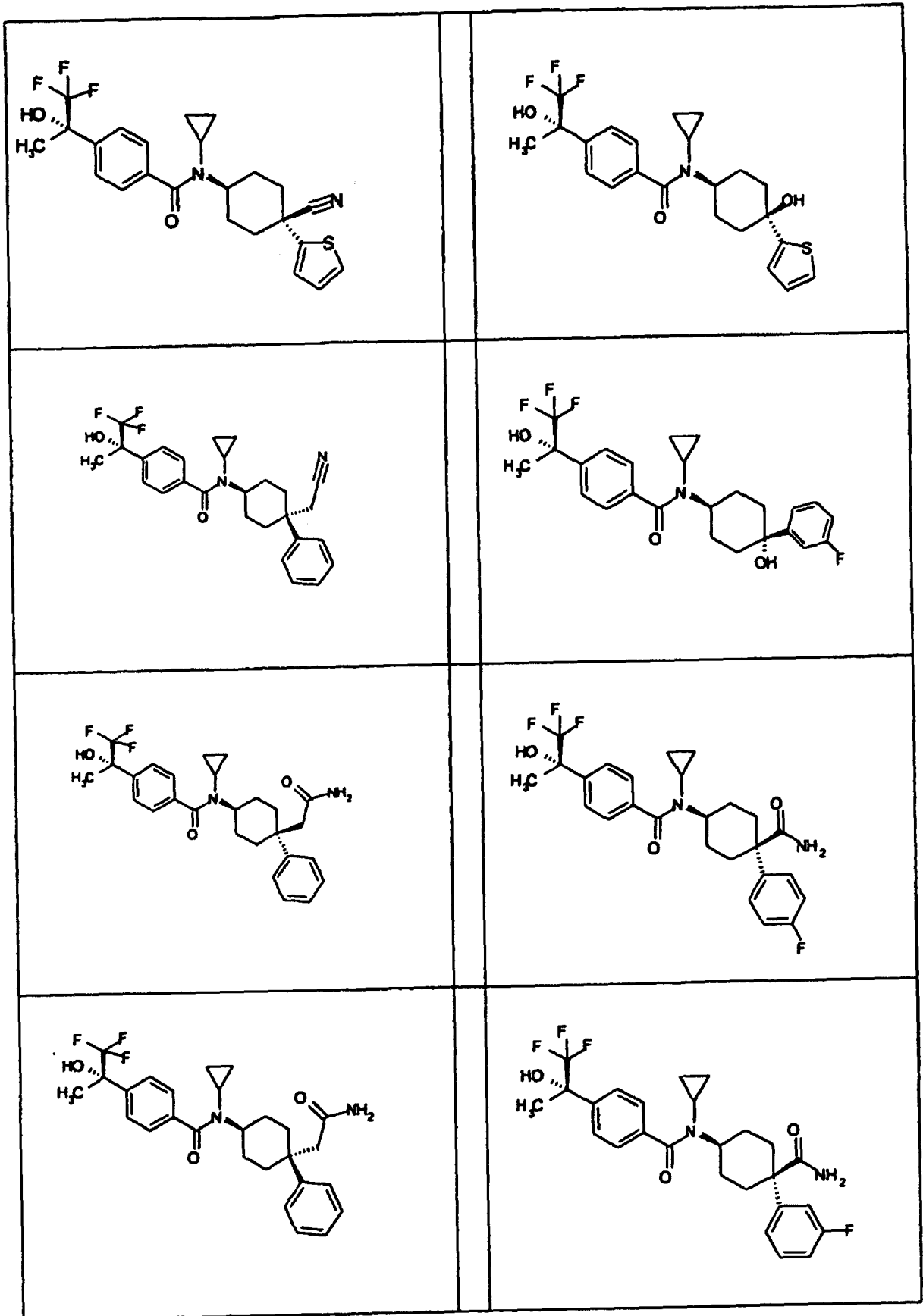
7. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en

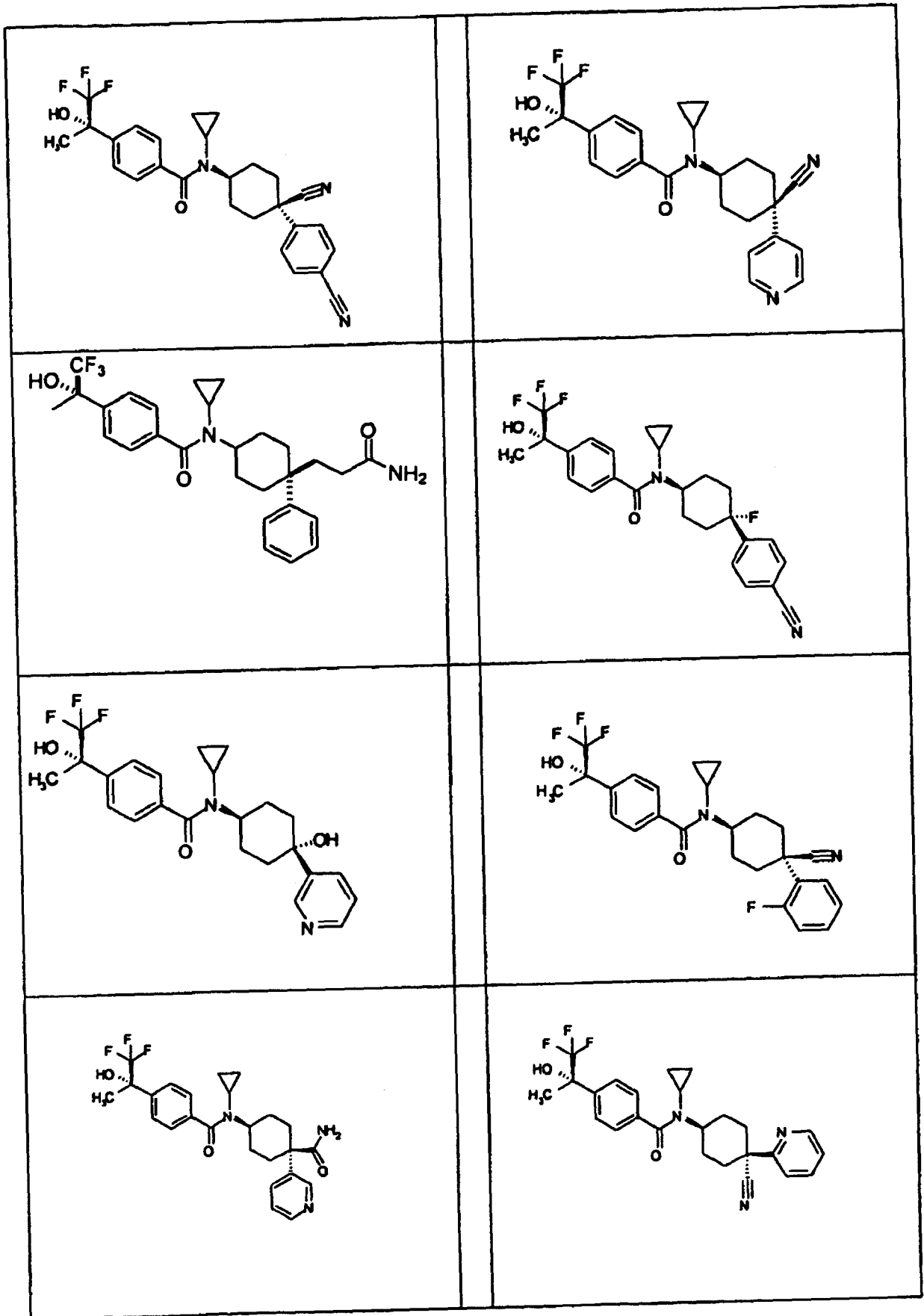


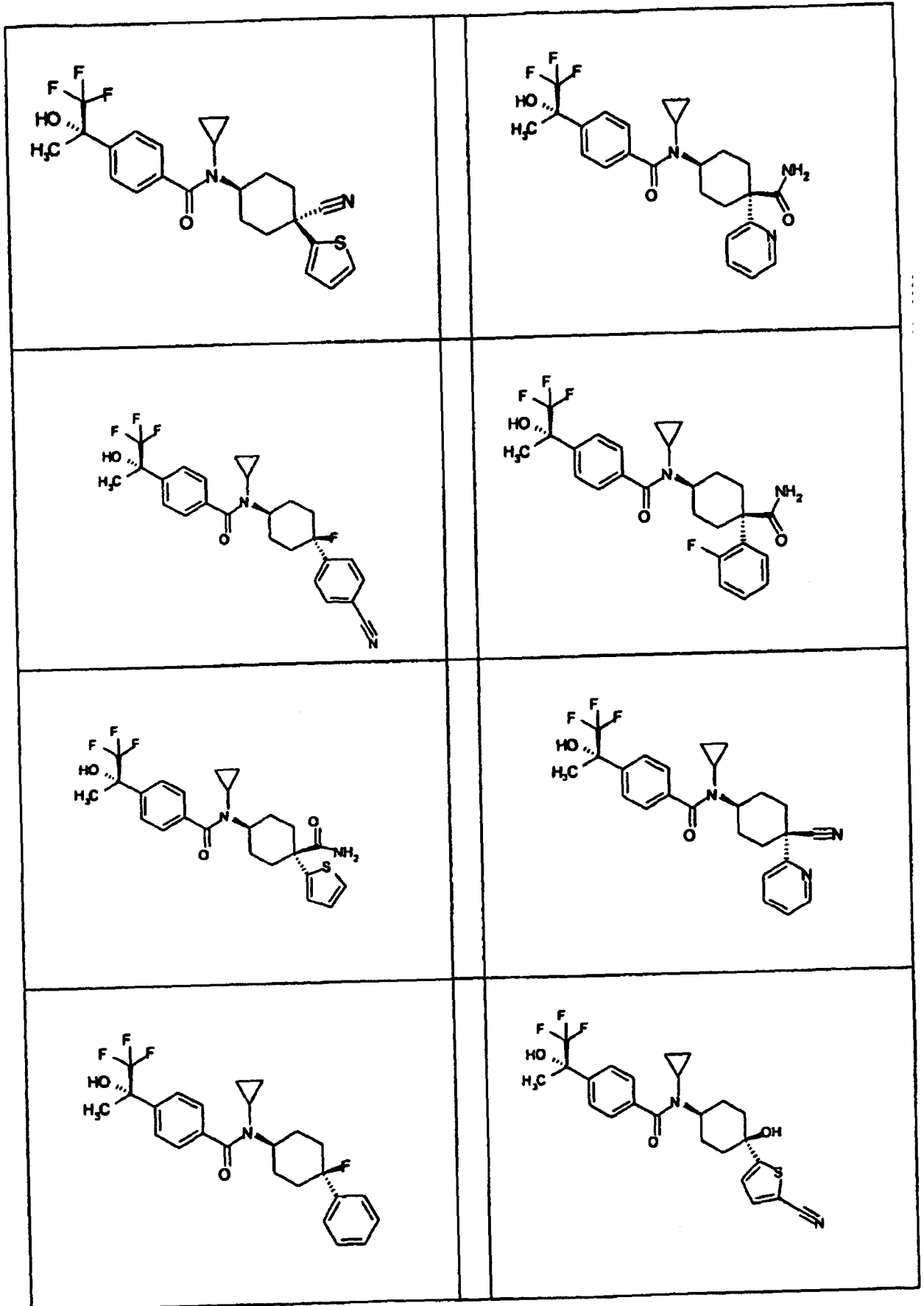


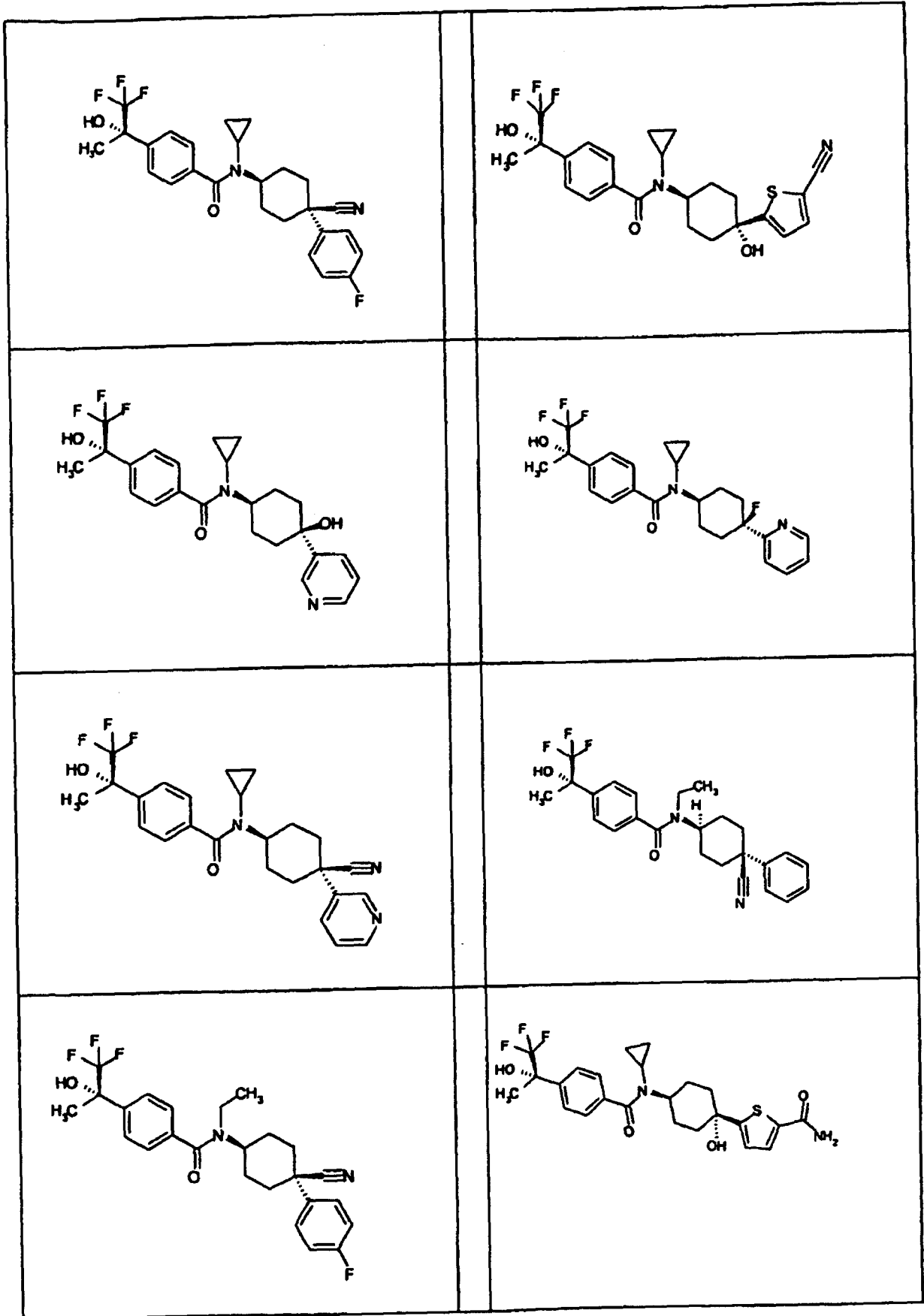


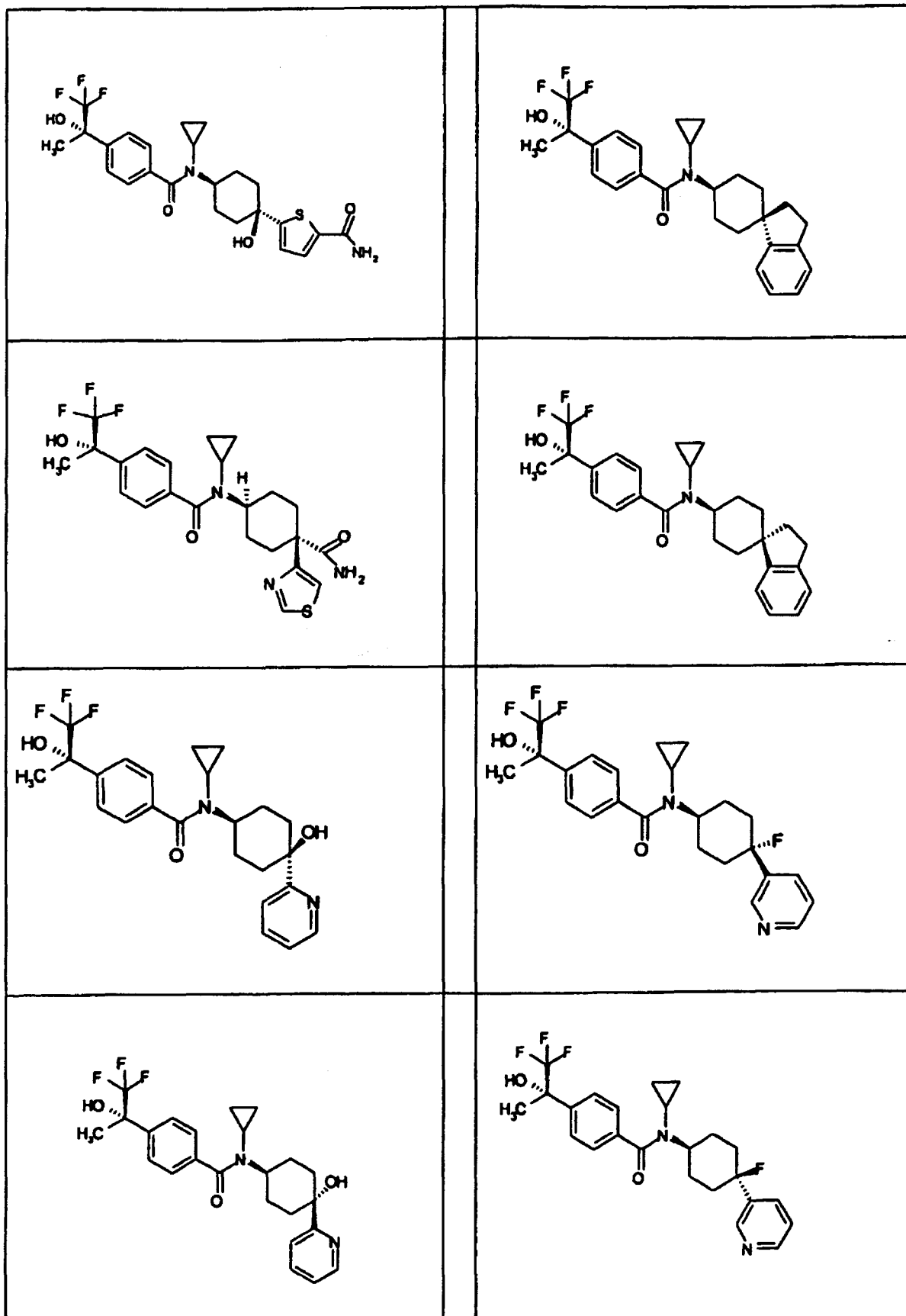


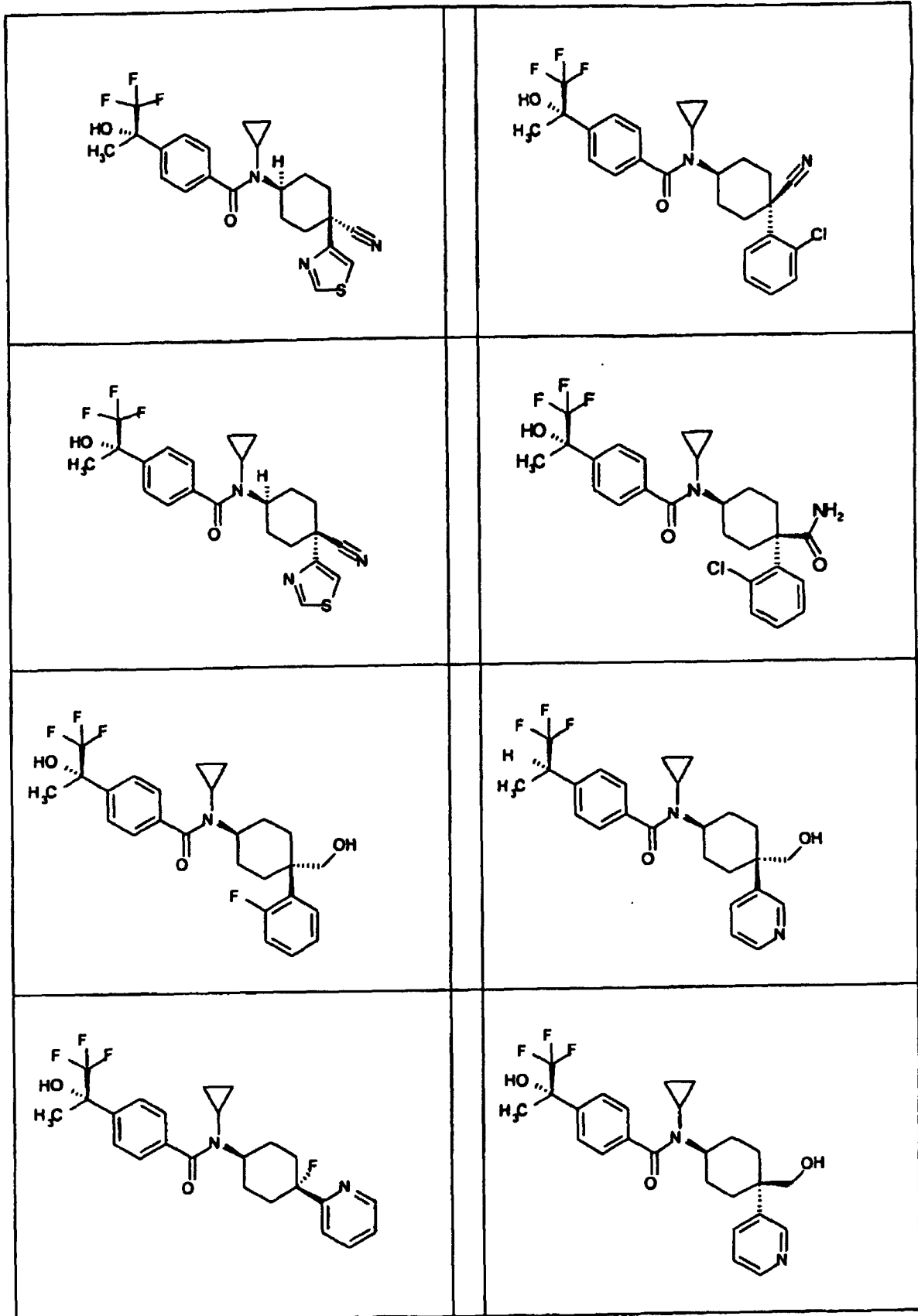


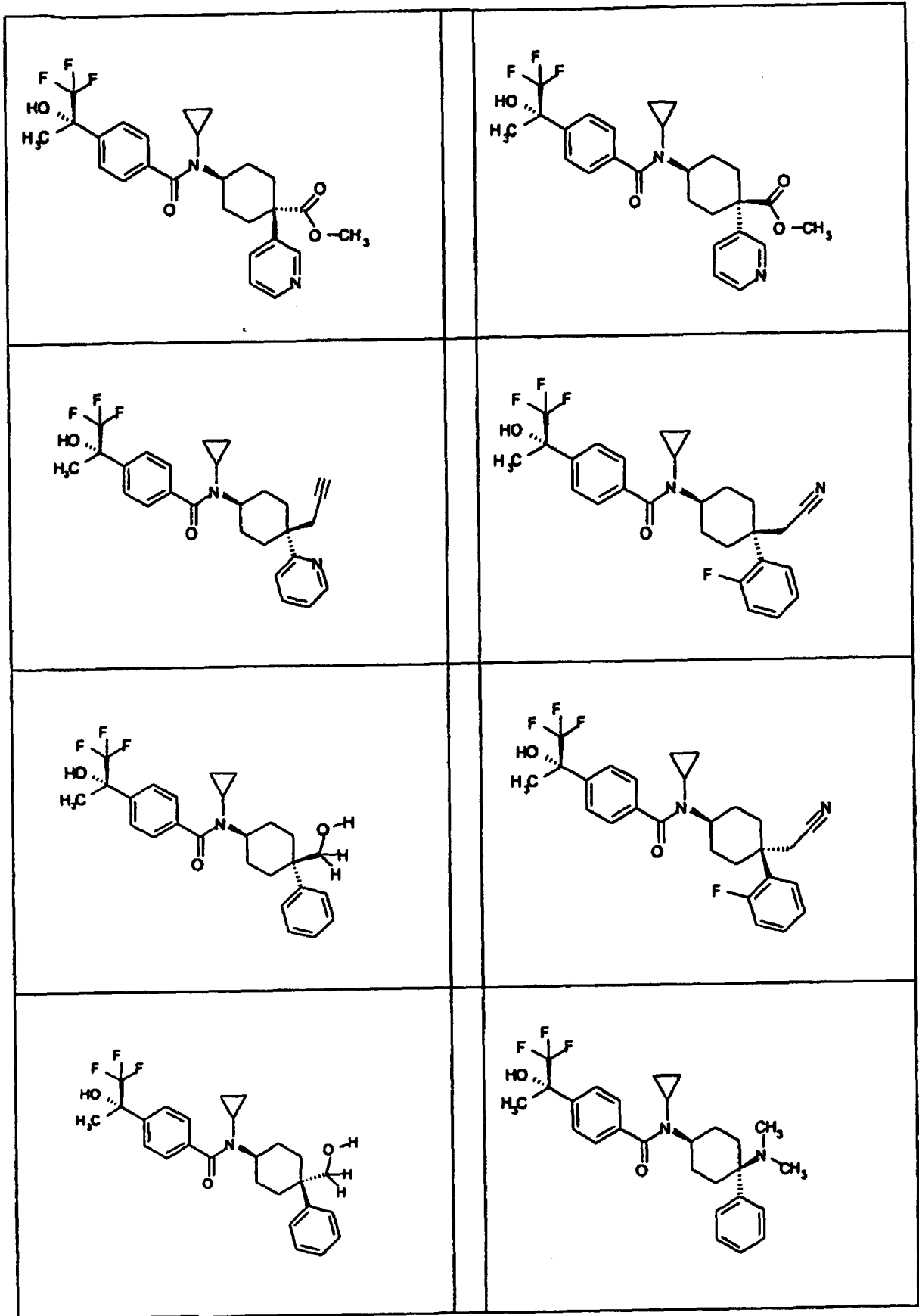


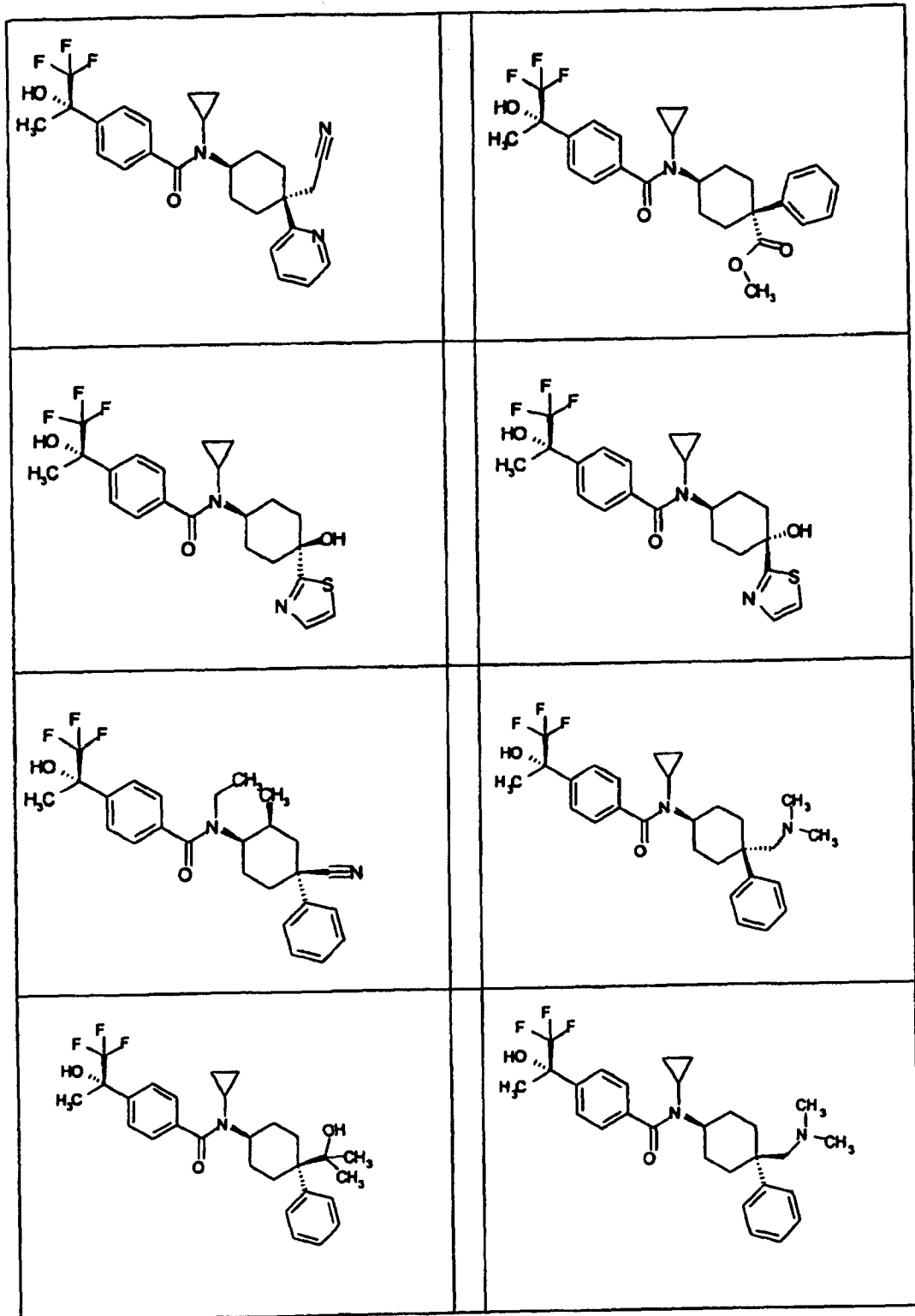


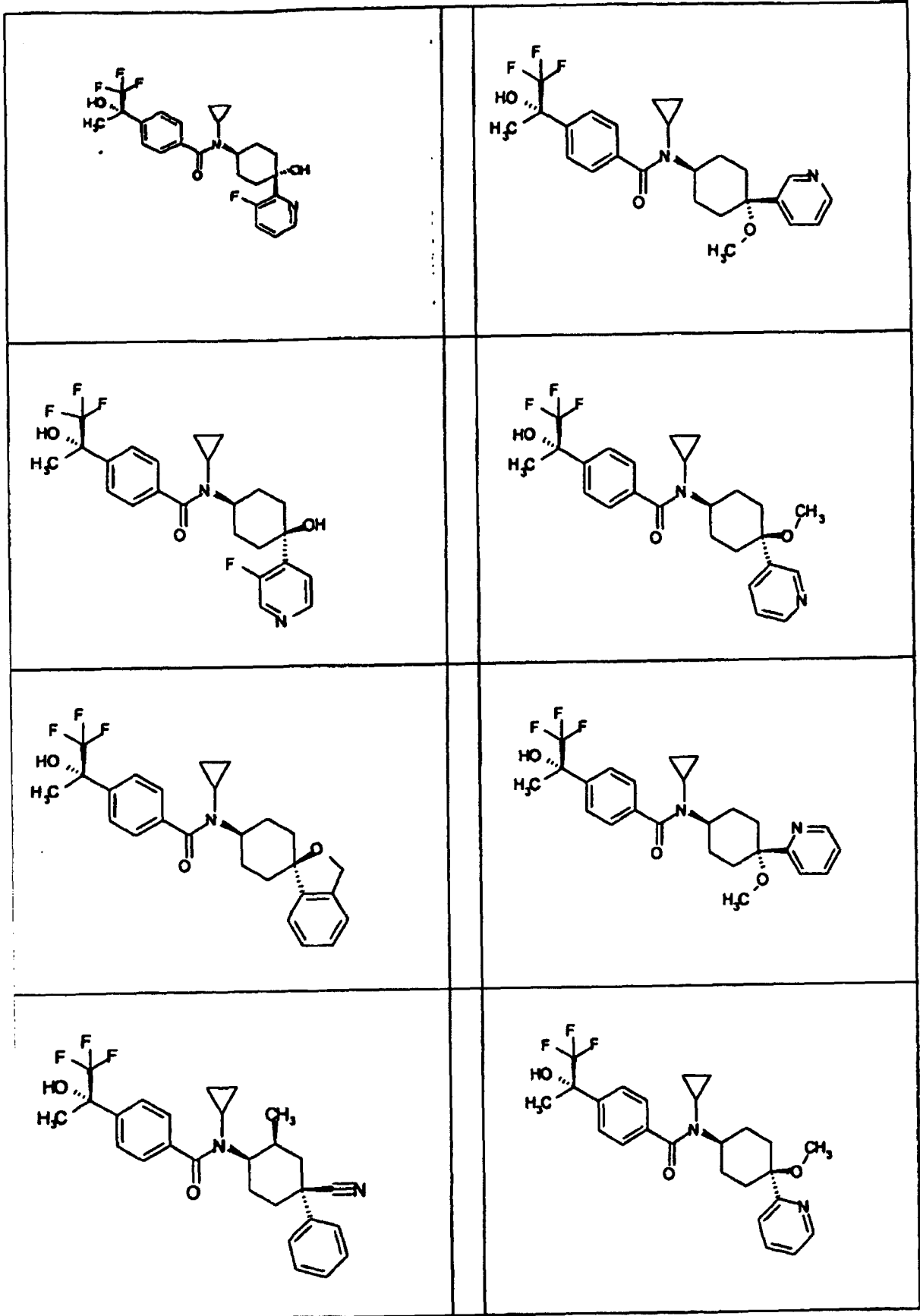


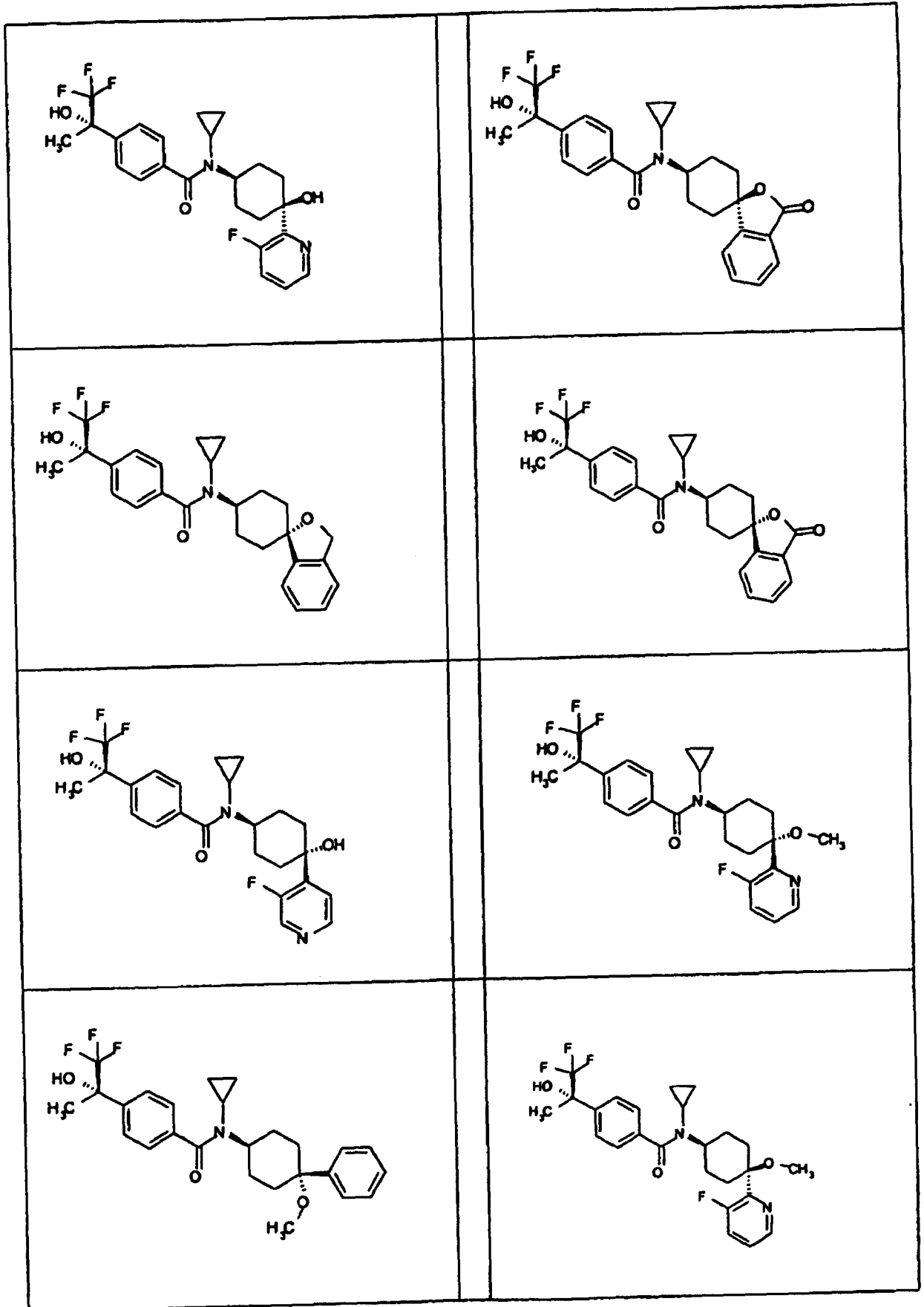


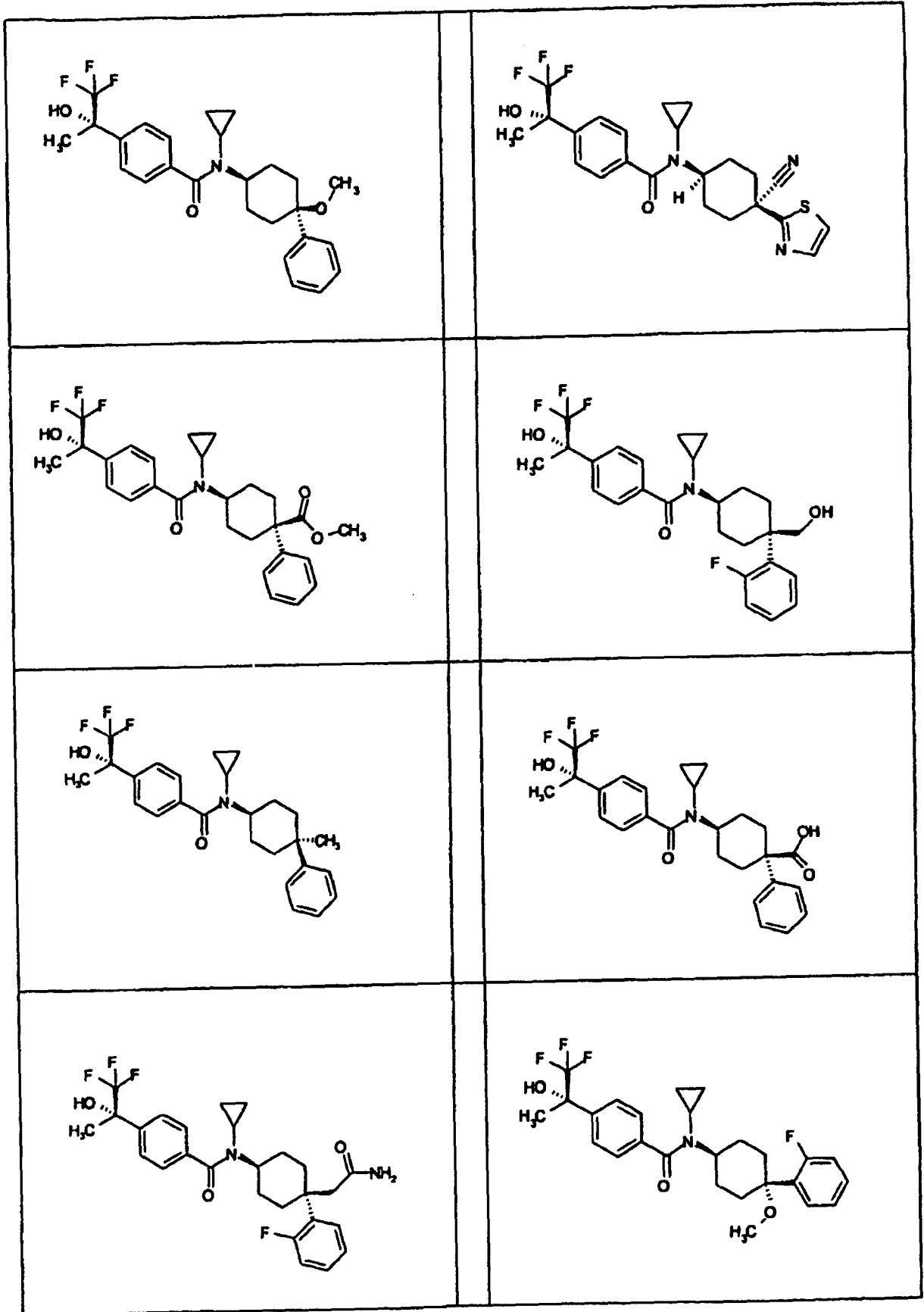


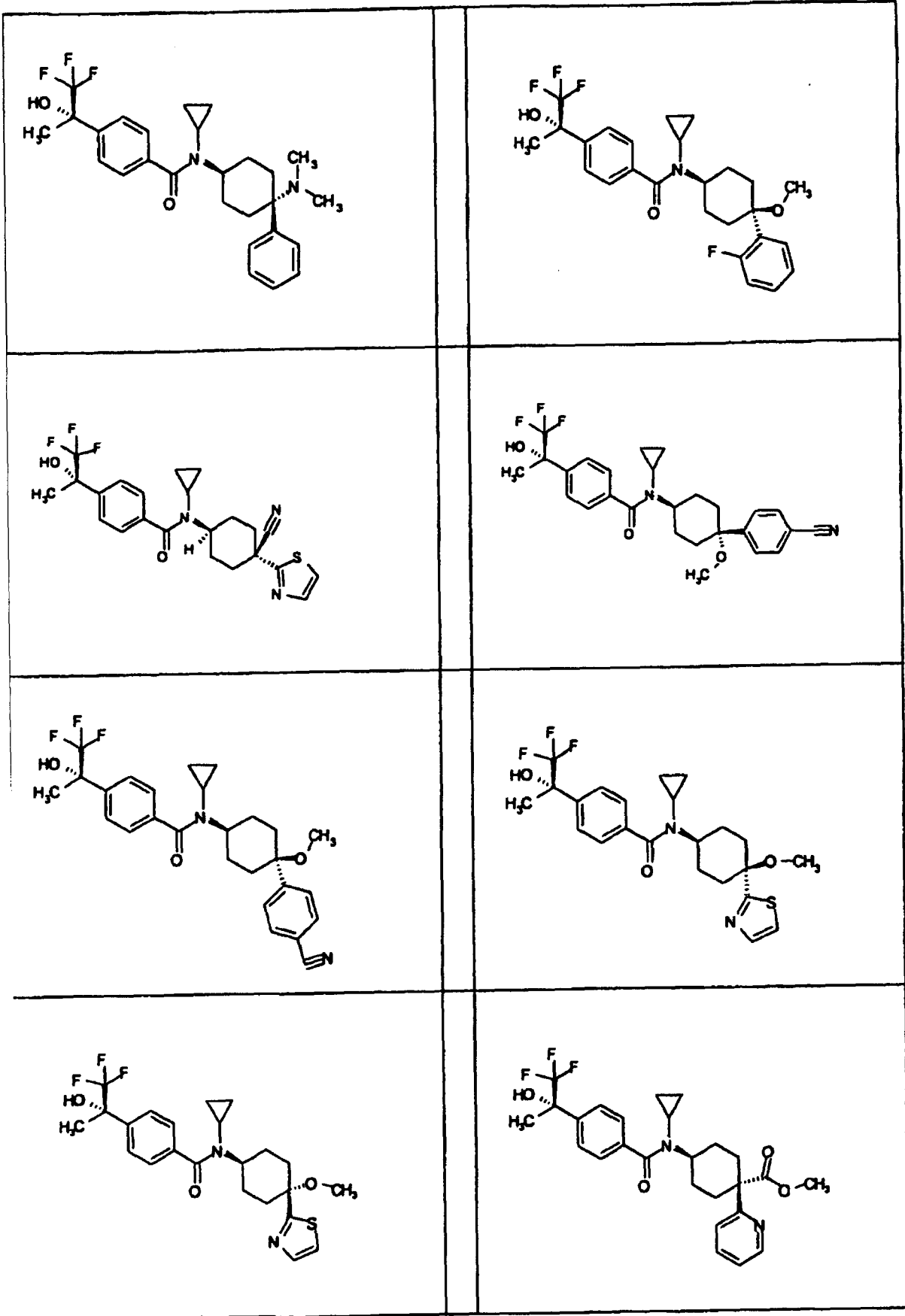


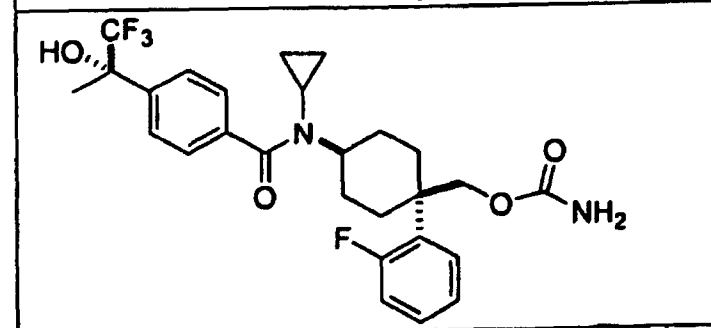
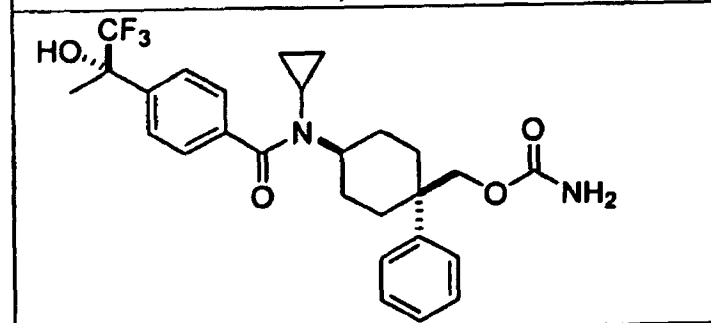
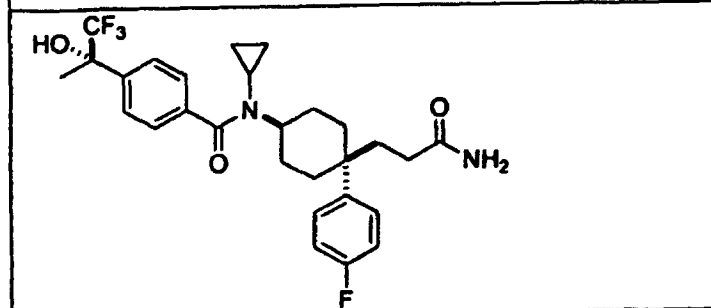
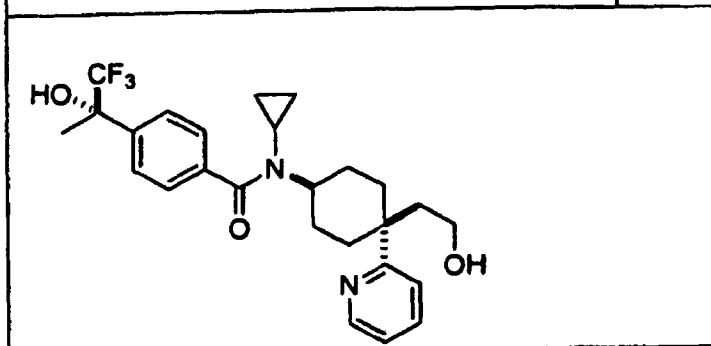
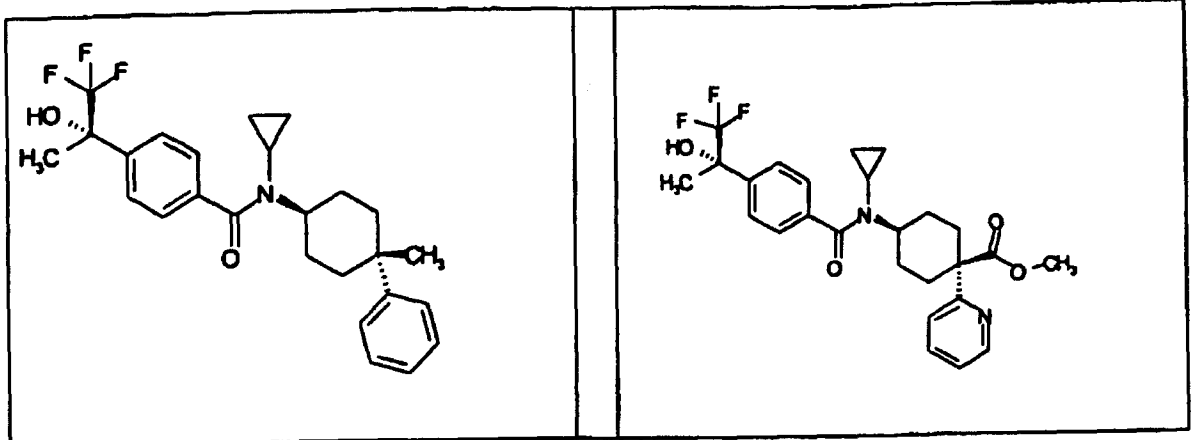


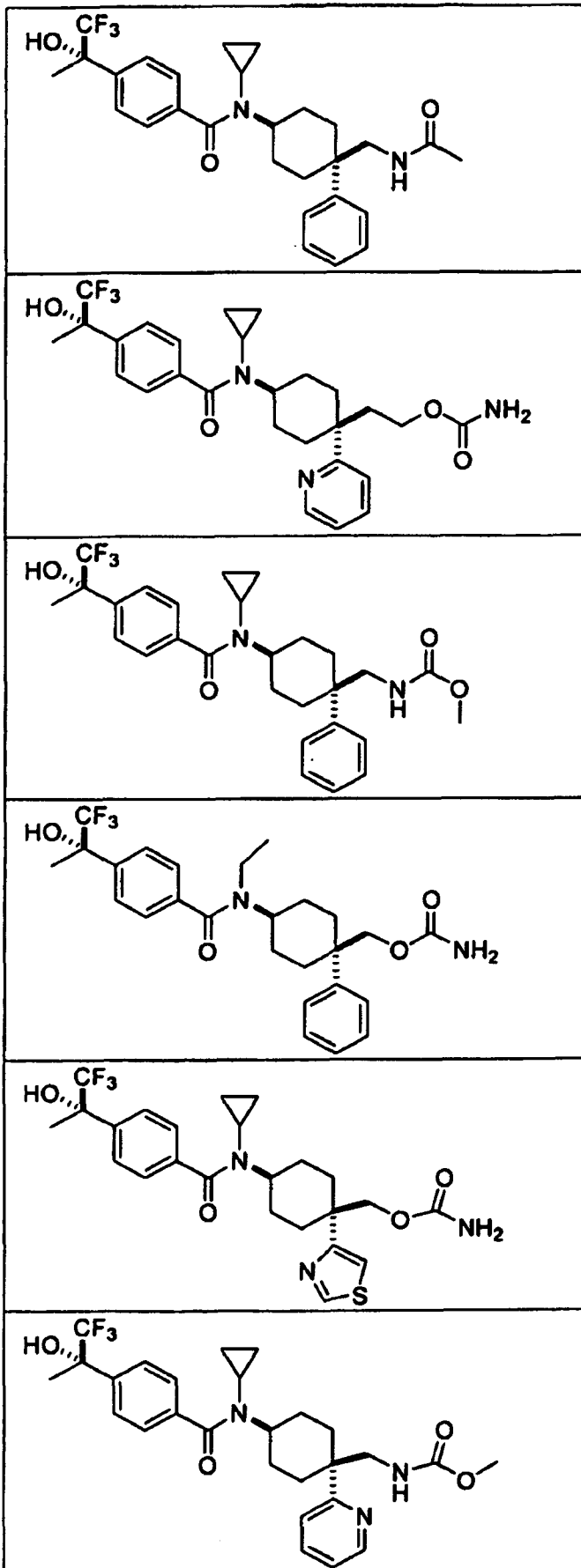


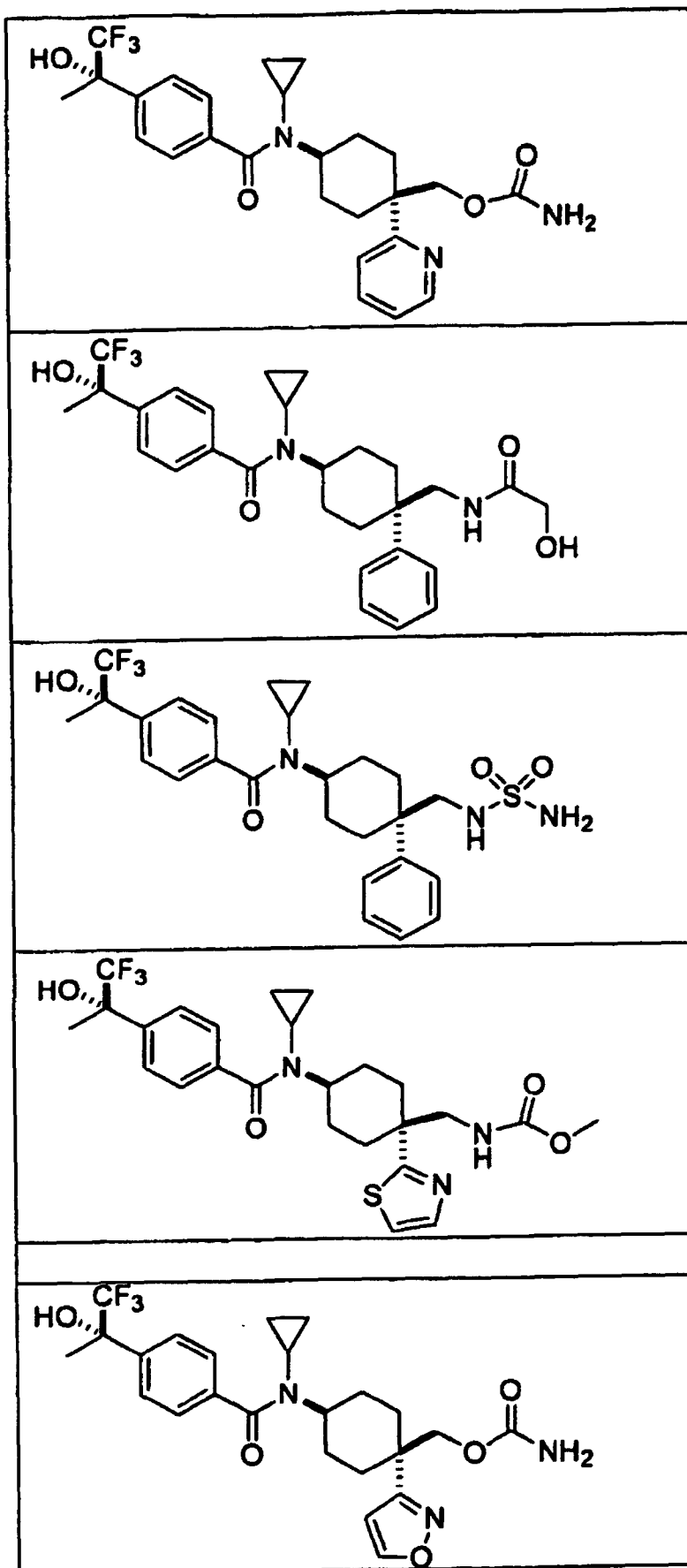


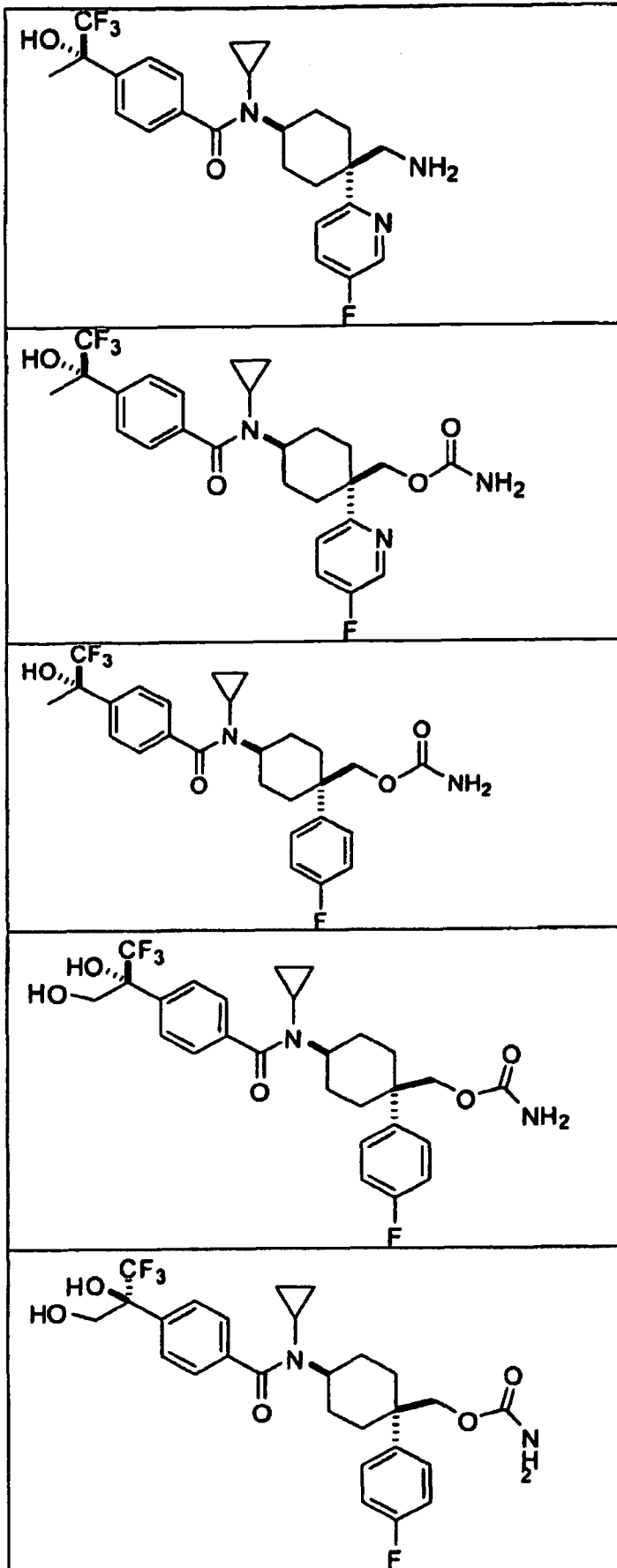


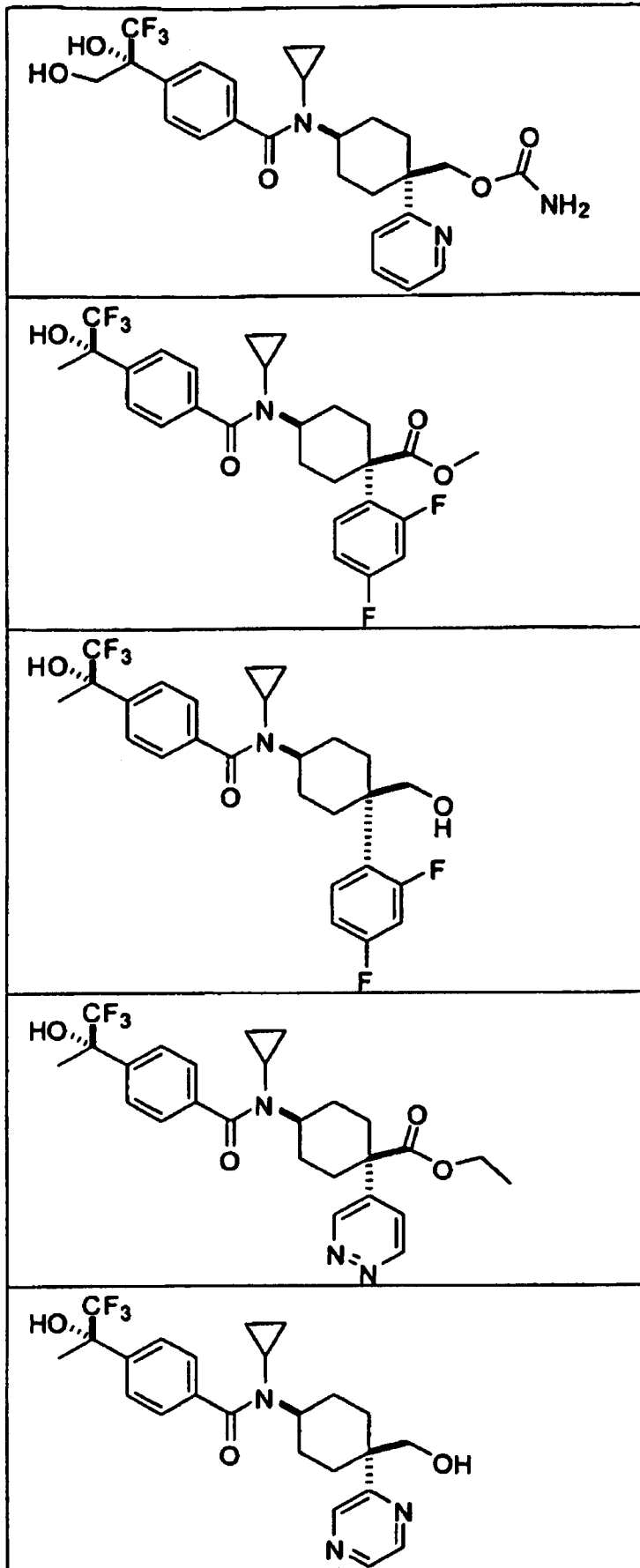


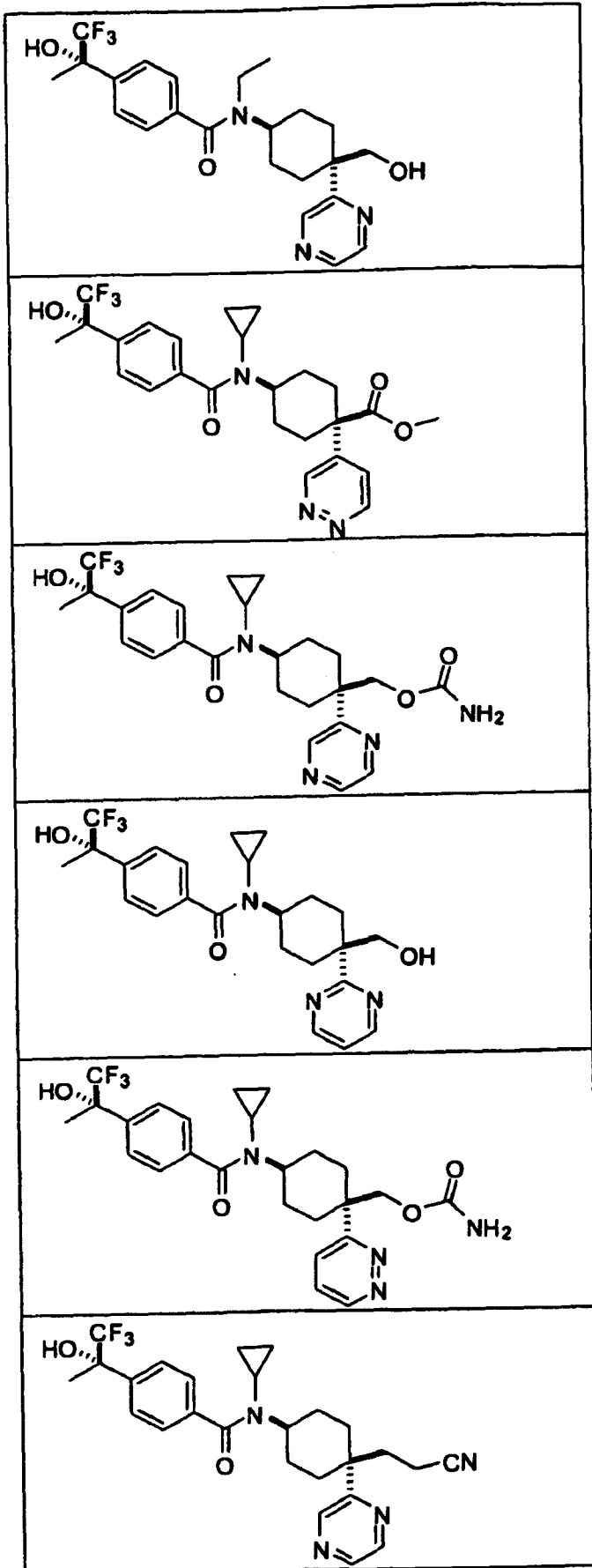


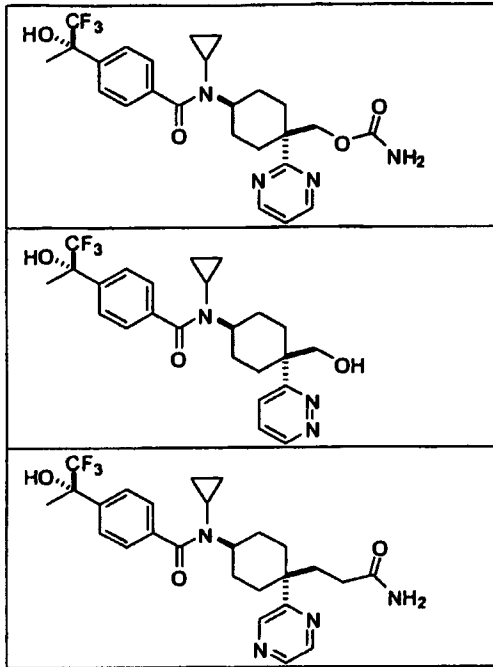






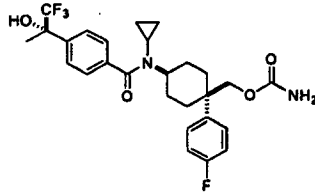




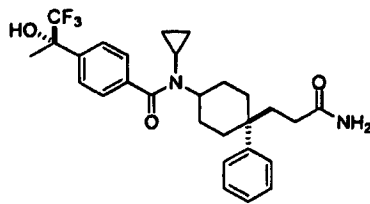


o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

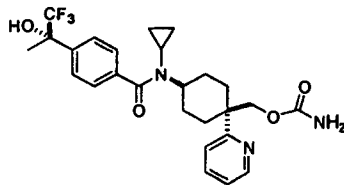
8. Compuesto según la reivindicación 7, que es



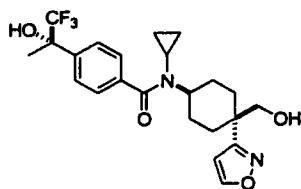
5 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo;



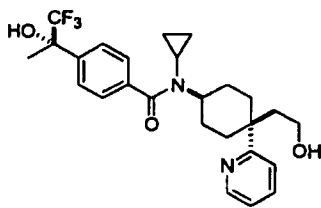
o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo;



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



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



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

- 5 9. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un portador farmacéuticamente aceptable.
10. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un agente terapéutico adicional, en la que opcionalmente el agente terapéutico adicional es útil para tratar un estado o trastorno seleccionado del grupo que consiste en diabetes, síndrome X, obesidad, enfermedad de ovario poliquístico, un trastorno de la alimentación, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de HDL, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensión, aterosclerosis, reestenosis vascular, retinopatía, nefropatía, enfermedad neurodegenerativa, neuropatía, emaciación muscular, trastornos cognitivos, demencia, depresión, psoriasis, glaucoma, osteoporosis, una infección viral, un trastorno inflamatorio y un trastorno inmunitario.
- 15 11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en un método para tratar un estado o trastorno seleccionado del grupo que consiste en diabetes, síndrome X, obesidad, enfermedad de ovario poliquístico, un trastorno de la alimentación, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de HDL, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensión, aterosclerosis, reestenosis vascular, retinopatía, nefropatía, enfermedad neurodegenerativa, neuropatía, emaciación muscular, trastornos cognitivos, demencia, depresión, psoriasis, glaucoma, osteoporosis, una infección viral, un trastorno inflamatorio y un trastorno inmunitario y cicatrización de heridas.
- 20