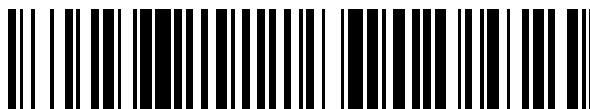


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 691**

51 Int. Cl.:

C07C 235/42	(2006.01)	C07D 211/22	(2006.01)
C07C 237/22	(2006.01)	C07D 211/34	(2006.01)
C07C 255/24	(2006.01)	C07D 211/38	(2006.01)
C07C 255/31	(2006.01)	C07D 211/52	(2006.01)
C07C 255/44	(2006.01)	C07D 211/60	(2006.01)
C07C 255/46	(2006.01)	C07D 211/64	(2006.01)
C07C 255/60	(2006.01)		
C07C 317/36	(2006.01)		
C07D 211/16	(2006.01)		
C07D 211/18	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2006 E 06773288 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 1904435**

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

30 Prioridad:

17.06.2005 US 691244 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.04.2013

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 R.;
HE, XIAO;
JULIAN, LISA;
MCMINN, DUSTIN L.;
SUN, DAQING;
REW, YOSUP y
YAN, XUELEI**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 400 691 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzamida y usos relacionados con los mismos

Antecedentes de la invención

- Esta invención se refiere en general a compuestos novedosos, composiciones y al uso de cualquiera de ellos en métodos para modular hidroxisteroide deshidrogenasas, tales como 11 β -HSD1, y para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la modulación de hidroxisteroide 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.
- Las hidroxisteroide deshidrogenasas (HSD) regulan la ocupación y activación de receptores de hormonas esteroideas mediante la conversión de las hormonas esteroideas en sus metabolitos inactivos. Para una revisión reciente, véase Nobel *et al.*, Eur. J. Biochem. 2001, 268:4113-4125.
- Existen numerosas clases de HSD. Las 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasas (11 β -HSD) catalizan la interconversión de glucocorticoides activos (tales como cortisol y corticosterona), y sus formas inertes (tales como cortisona y 11-deshidrocorticosterona). La isoforma 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) se expresa en el hígado, tejido adiposo, cerebro, pulmón y otro tejido glucocorticoide y es una diana potencial para la terapia dirigida a numerosos trastornos que pueden aliviarse mediante la reducción de la acción de los glucocorticoides, tales como diabetes, obesidad y disfunción cognitiva relacionada con la edad. Seckl, *et al.*, Endocrinology, 2001, 142:1371-1376.
- Se conoce bien que los glucocorticoides desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la 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, está bien establecido que la 11 β -HSD1 desempeña un papel importante en la regulación del efecto de los glucocorticoides locales y de la producción de glucosa en el hígado. Jamieson *et al.*, J. Endocrinol. 2000, 165:685-692.
- Además, el mecanismo de acción planteado como hipótesis de las HSD en el tratamiento de la diabetes ha sido respaldado por diversos experimentos realizados en ratones y ratas. Estos estudios demostraron que los niveles de ARNm y las actividades de dos enzimas clave en la producción de glucosa hepática, fosfoenolpiruvato carboxikinasa (PEPCK) y glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) se reducían con la administración de inhibidores de HSD. Además, se demostró que los niveles de glucemia y la producción de glucosa hepática se reducían en ratones deficientes en 11 β -HSD1. Datos adicionales reunidos utilizando este modelo deficiente murino también confirman que la inhibición de 11 β -HSD1 no producirá hipoglicemia, puesto que los niveles basales de PEPCK y G6Pasa se regulan de manera independiente de los glucocorticoides. Kotelevtsev *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 14924-14929.
- Las HSD también desempeñan un papel en la obesidad. La obesidad es un factor importante en el síndrome X así como en la diabetes tipo II (no insulino dependiente), y la grasa omental parece ser de importancia principal en el desarrollo de ambas enfermedades, ya que la obesidad abdominal se ha asociado con intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y otros factores del 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 β -HSD en pre-adipocitos (células del estroma) daba como resultado una tasa disminuida de diferenciación en adipositos. Se prevé que esto da como resultado la expansión disminuida (posiblemente la reducción) del depósito de grasa omental, lo que puede conducir a obesidad central reducida. Bujalska *et al.*, Lancet 1997, 349:1210-1213.
- Se espera que la inhibición de 11 β -HSD1 en adipositos maduros atenúe la secreción del inhibidor del activador de 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 demostrado que existe una correlación entre la actividad de los glucocorticoides y ciertos factores de riesgo cardiovasculares. Esto sugiere que una reducción de los efectos de los 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.
- Las HSD se han implicado en el proceso del control del apetito y por tanto se cree que desempeñan un papel adicional en los trastornos relacionados con el peso. Se sabe que la adrenalectomía atenúa el efecto del ayuno al aumentar tanto la ingesta de alimentos como la expresión del neuropéptido hipotalámico Y. Esto sugiere que los glucocorticoides desempeñan un papel en promover la ingesta de alimentos y que la inhibición de 11 β -HSD1 en el cerebro puede aumentar la saciedad, dando como resultado por tanto una disminución en la ingesta de alimentos. Woods *et al.*, Science 1998, 280:1378-1383.
- Otro posible efecto terapéutico asociado con la modulación de las HSD es el que se refiere a diversos alimentos pancreáticos. Se notifica que la inhibición de 11 β -HSD1 en células β pancreáticas murinas da como resultado una secreción de insulina aumentada. Davani *et al.*, J. Biol. Chem. 2000, 275:34841-34844. Esto se deduce del

descubrimiento de que se encontró 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 β -HSD1 produciría otros efectos beneficiosos en el tratamiento de la diabetes distingos a los efectos predichos en el hígado y la reducción de grasa.

La 11 β -HSD1 también regula la actividad de los glucocorticoides 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 mejora significativa de la memoria en ratas tratadas con un inhibidor no específico de 11 β -HSD. Estos informes, además de los efectos conocidos de los glucocorticoides en el cerebro, sugieren que la inhibición de las HSD en el cerebro puede tener un efecto terapéutico positivo frente a la ansiedad y estados relacionados. Tranche *et al.*, Nature Genetics 1999, 23:99-103. La 11 β -HSD1 reactiva la 11-DHC a corticosterona en células del hipocampo y puede potenciar la neurotoxicidad de la cinasa, dando como resultado alteraciones en el aprendizaje relacionadas con la edad. Por tanto, se cree que los inhibidores selectivos de 11 β -HSD1 protegen contra la disminución de la función del hipocampo con la edad. Yau *et al.*, Proc Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98:4716-4721. Por tanto, se ha lanzado la hipótesis de que la inhibición de 11 β -HSD1 en el cerebro humano protegería contra efectos mediados por glucocorticoides perjudiciales en la función neuronal, tal como deterioro cognitivo, depresión y aumento del apetito.

Se cree que las HSD 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 HPA (hipotalámico-hipofisiario-adrenal) (Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 13: 576-581), y los glucocorticoides ayudan al equilibrio entre las respuestas mediadas por células y las respuestas humorales. El aumento de la actividad de los glucocorticoides, que puede inducirse por estrés, está asociado con una respuesta humoral y como tal, la inhibición de 11 β -HSD1 puede dar como resultado el cambio en la respuesta hacia una reacción basada en células. En determinados estados patológicos, tales como tuberculosis, lepra y psoriasis, la reacción inmunitaria normalmente se inclina hacia una respuesta humoral cuando una respuesta basada en células podría ser más apropiada. Se está estudiando la inhibición de 11 β -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 β -HSD1 sería reforzar una respuesta inmunitaria temporal en asociación con la inmunización para garantizar que se obtenga una respuesta basada en células.

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

Los glucocorticoides también desempeñan un papel esencial en el desarrollo y la función del esqueleto, pero con perjudiciales para tal desarrollo y función cuando se presentan 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 del nódulo óseo pueden disminuirse mediante la administración de carbenoxolona, que es un inhibidor no específico de 11 β -HSD1. Bellows *et al.*, Bone 1998, 23:119-125. Informes adicionales sugieren que la 11 β -HSD1 puede ser responsable de proporcionar niveles aumentados de glucocorticoides activos 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 β -HSD1 puede tener efectos beneficiosos frente a la osteoporosis a través de uno o más mecanismos que pueden actuar en paralelo.

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

Las diversas isoenzimas de las 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasas (17 β -HSD) 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 isoenzimas en seres humanos y se expresan en diversos tejidos humanos incluyendo el tejido endometrial, el tejido mamario, el tejido de colon y en los testículos. La 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (17 β -HSD2) se expresa en el

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

5 Los andrógenos y los estrógenos son activos en sus configuraciones 17 β -hidroxilo, mientras que sus derivados 17-ceto no se unen a los receptores de andrógenos y estrógenos y por tanto son inactivos. La conversión entre las formas activa e inactiva (estradiol/estrona y testosterona/androstenediona) de las hormonas sexuales se cataliza por miembros de la familia de las 17 β -HSD. La 17 β -HSD1 cataliza la formación de estradiol en tejido de mama, lo que es importante para el crecimiento de tumores de mama malignos. Labrie *et al.*, Mol. Cell. Endocrinol. 1991, 78:C113-
10 C118. Se ha sugerido un papel similar para la 17 β -HSD4 en el cáncer de colon. English *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84:2080-2085. La 17 β -HSD3 se expresa casi exclusivamente en los testículos y convierte la 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 la 17 β -HSD3 como diversas isoenzimas de 3 α -HSD están implicadas en rutas metabólicas complejas que conducen a reorganización de andrógenos entre las formas activa e inactiva. Penning *et al.*, Biochem. J. 2000, 351 :67-77. Por tanto, la modulación de determinadas HSD puede tener efectos potencialmente beneficiosos en el tratamiento de trastornos relacionados con andrógenos y estrógenos.

Las 20-alfa-hidroxiesteroide deshidrogenasas (20 α -HSD) catalizan la interconversión de progestinas (tal como entre progesterona y 20 α -hidroxiprogesterona). Otros sustratos para 20 α -HSD incluyen 17 α -hidroxipregnenolona o 17 α -hidroxiprogesterona, que conducen a esteroides 20 α -OH. Se han identificado varias isoformas de 20 α -HSD y las 20 α -HSD 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 α -HSD) catalizan la interconversión de los andrógenos dihidrotestosterona (DHT) y 5 α -androstano-3 α ,17 β -diol y la interconversión de los andrógenos DHEA y androstenediona y por tanto desempeñan una papel importante en el metabolismo de andrógenos. Ge *et al.*, Biology of Reproduction 1999, 60:855- 860.

Las publicaciones internacionales n.^{os} WO 2004/089896 y WO 2004/065351 dan a conocer derivados de benzamida y su uso como moduladores de 11 β -HSD1.

El documento WO 02/058690 da a conocer determinados derivados de 1,1,1,3,3,3-hexa-fluoro-2-propanol 2-sustituidos útiles en el tratamiento de la diabetes y la obesidad.

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

35 Breve resumen de la invención

En resumen, la presente invención se refiere a compuestos novedosos, composiciones de los mismos y métodos para modular la actividad de hidroxiesteroide deshidrogenasas (HSD), tal como 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasas, 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasas, 20 α -hidroxiesteroide deshidrogenasas y 3 α -hidroxiesteroide deshidrogenasas, incluyendo todas las isoformas de las mismas, incluyendo, pero sin limitarse a
40 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (a continuación en el presente documento "11 β -HSD1"), 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (a continuación en el presente documento "11 β -HSD2") y 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3 (a continuación en el presente documento "17 β -HSD3"). En una realización, los compuestos de la invención inhiben la actividad de HSD.

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

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

55 En una realización, los derivados de benzamida pueden actuar como inhibidores selectivos o no selectivos de 11 β -HSD. Los compuestos pueden inhibir la interconversión de esteroides 11-ceto inactivos con sus equivalentes

hidroxilos activos. La presente invención proporciona métodos mediante los cuales puede controlarse la conversión de la forma inactiva en la activa, y efectos terapéuticos útiles que pueden obtenerse como resultado de tal control. Más específicamente, pero no exclusivamente, la invención se refiere a la interconversión entre cortisona y cortisol en seres humanos.

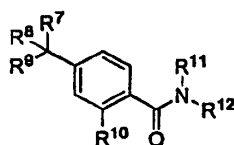
5 En otra realización, los derivados de benzamida de la presente invención son activos por vía oral.

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 hidratos de carbono, (ii) regulación del metabolismo de proteínas, (iii) regulación del metabolismo de lípidos, (iv) regulación del crecimiento y/o desarrollo normales, (v) influencia sobre la función cognitiva, (vi) resistencia a la actividad de mineralcorticoides y del estrés.

Los derivados de benzamida también pueden ser útiles para inhibir la gluconeogénesis hepática, y también pueden ser eficaces para aliviar los efectos de los glucocorticoides endógenos en la diabetes mellitus, la obesidad (incluyendo la obesidad centrípeta), la pérdida neuronal y/o el deterioro cognitivo de la vejez. Por tanto, en una realización adicional, la invención proporciona el uso de un inhibidor de las HSD en métodos dirigidos para 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 inhibición de la gluconeogénesis hepática, un aumento en la sensibilidad de la insulina en músculo y tejido adiposo, y la prevención de o la reducción de la pérdida neuronal/deterioro cognitivo debido a neurotoxicidad potenciada por glucocorticoides o daño o disfunción neural.

La invención proporciona además métodos para tratar un estado seleccionado del grupo que consiste en: resistencia hepática a la insulina, resistencia del tejido adiposo a la insulina, resistencia muscular a la insulina, pérdida o disfunción 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.

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



(II)

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

R⁷ es -OH.

R⁸ es metilo.

R⁹ es trifluorometilo

30 R¹⁰ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈).

R¹¹ y R¹² son cada uno miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alquienilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₈) alcoxilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆);

35 en la que

R¹¹ y R¹², junto con el nitrógeno al que están unidos pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo en anillo de cinco a ocho miembros;

en la que

40 cualquier alquilo, heteroalquilo, alquileno, alquienilo, alquinilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halo, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)NR'R'', -NR''SO₂NR'R'', -NR''CO₂R', -NHC(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR'SO₂R', -CN y -NO₂; y

cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados de: -halo, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -C(O)NR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -

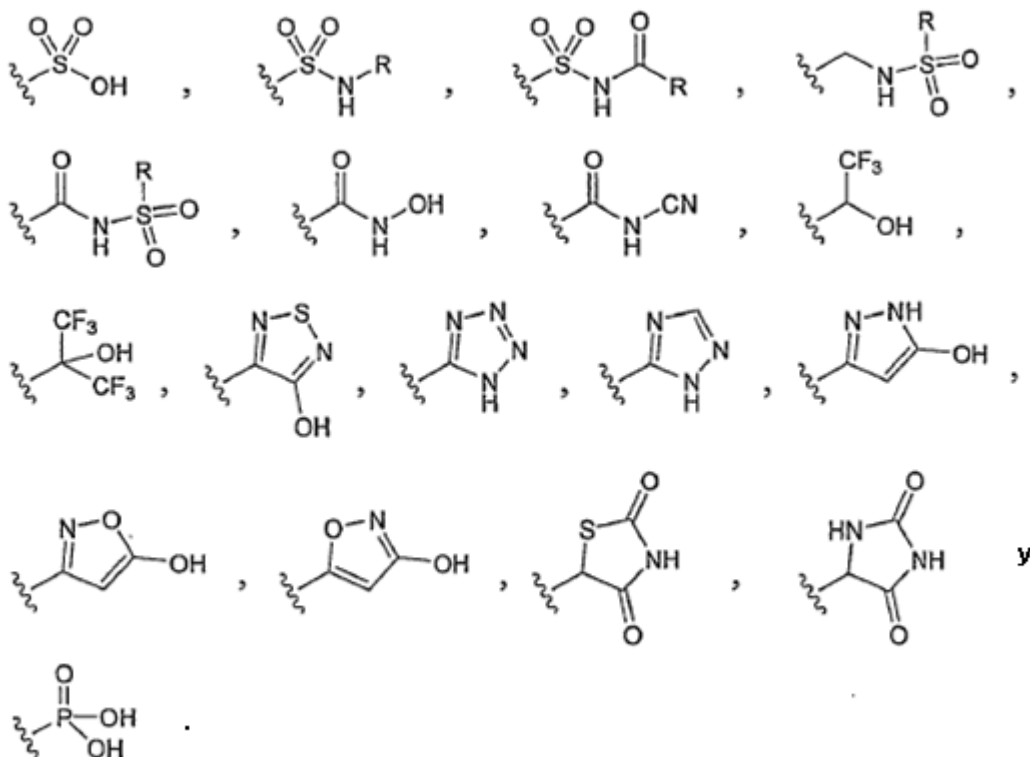
$\text{NR}'''\text{C(O)NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'''\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NHC(NH}_2\text{)=NH}$, $-\text{NR}'\text{C(NH}_2\text{)=NH}$, $-\text{NH-C(NH}_2\text{)=NR}'$, $-\text{S(O)R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'''\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH(Ph)}_2$, perfluoroalcoxilo y perfluoroalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$); y

R''' es hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) no sustituido, heteroalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) no sustituido, arilo no sustituido y arilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de $-\text{halo}$, alquilo no sustituido, alcoxilo no sustituido, tioalcoxilo no sustituido y arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) no sustituido;

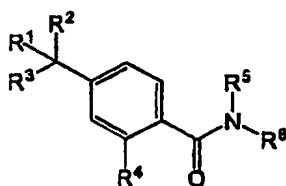
cada aparición de R' es independientemente H o un miembro no sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), heteroarilo, arilo, cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heterocicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heteroarilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), 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

cada aparición de R'' es independientemente un miembro no sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), heteroarilo, arilo, cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heterocicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heteroarilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

en la que un grupo $-\text{CO}_2\text{H}$ está opcionalmente sustituido con un grupo bioisostérico seleccionado de



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



o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

R^1 es $-\text{OH}$;

R^2 es metilo;

R³ es trifluorometilo;

R⁴ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈);

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), hidroalquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₈) alcoilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilo, arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR'', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R'', -SO₂R'', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'SO₂R'', -X-C(O)R', -X-C(O)OR', -X-NR'C(O)OR'', -X-OR'', -X-OC(O)R', -X-C(O)N(R')₂, -X-S(O)R'', -X-SO₂R'', -X-SO₂N(R')₂, -X-N(R')₂ y -X-NR'C(O)R';

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NO₂, metilo, etilo, butilo lineal o ramificado, pentilo lineal o ramificado, hexilo lineal o ramificado, heptilo lineal o ramificado, octilo lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), hidroalquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₈) alcoilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR'', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R'', -SO₂R'', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, -NR'C(O)R', -NR'SO₂R'', -X-C(O)R', -X-C(O)OR', -X-NR'C(O)OR'', -X-OR'', -X-OC(O)R', -X-C(O)N(R')₂, -X-S(O)R'', -X-SO₂R'', -X-SO₂N(R')₂, -X-N(R')₂ y -X-NR'C(O)R';

X es un grupo alqueno (C₁-C₈) de cadena lineal o ramificada;

cada aparición de R' es independientemente H o un miembro no sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoilo (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₆), hidroalquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), 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

cada aparición de R'' es independientemente un miembro no sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoilo (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₆), hidroalquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆) o arilalquilo (C₁-C₆);

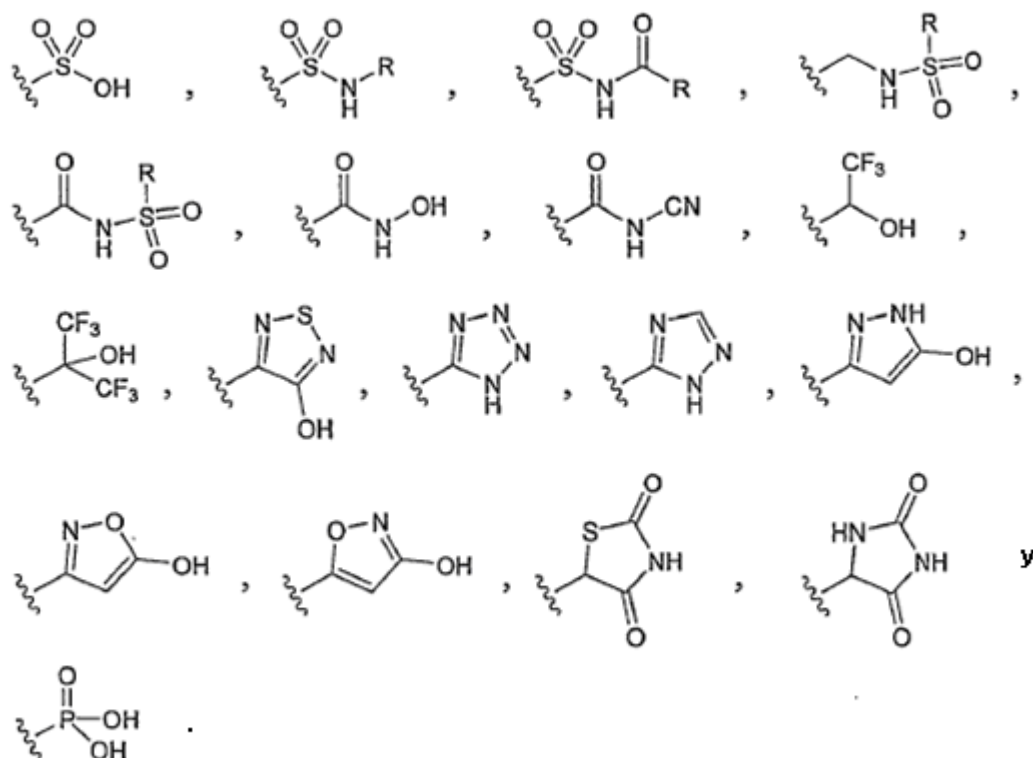
en la que

cualquier alquilo, heteroalquilo, alqueno, alqueno, alquino, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halo, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR''C(O)NR'R'', -NR''SO₂NR'R'', -NR''CO₂R', -NHC(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN y -NO₂; y

cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados de: -halo, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -C(O)NR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR''CO₂R', -NR''C(O)NR'R'', -NR''SO₂NR'R'', -NHC(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoilo y perfluoroalquilo (C₁-C₄); y

R''' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) no sustituido, heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido y arilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de -halo, alquilo no sustituido, alcoilo no sustituido, tioalcoilo no sustituido y arilalquilo (C₁-C₄) no sustituido;

en la que un grupo -CO₂H está opcionalmente sustituido con un grupo bioisostérico seleccionado de



En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de diabetes mellitus insulino dependiente.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de diabetes mellitus no insulino dependiente.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de resistencia a la insulina.

10 En otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de la obesidad.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método para modular la producción de cortisol.

15 En una realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de un estado o trastorno mediado por hidroxiesteroide deshidrogenasa.

En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método para modular una hidroxiesteroide deshidrogenasa.

En todavía otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de un estado o trastorno mediado por 11 β -HSD1.

20 En aún otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método para modular la función de 11 β -HSD1 en una célula.

En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método para modular 11 β -HSD1.

25 En una realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de un estado o trastorno mediado por 11 β -HSD2.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un

método para modular la función de 11 β -HSD2 en una célula.

En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método para modular 11 β -HSD2.

5 En una realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de un estado o trastorno mediado por 17 β -HSD3.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método para modular la función de 17 β -HSD3 en una célula.

En una realización adicional, la invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método para modular 17 β -HSD3.

10 Estas y otras realizaciones de esta invención resultarán evidentes al hacer referencia a la siguiente descripción detallada. Para este fin, se citan determinadas patentes y otros documentos en el presente documento para explicar más específicamente las diversas realizaciones de esta invención.

Descripción detallada de la invención

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

15 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 (C₁-C₆) 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 estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se describe más adelante en el presente documento.

20 El término “alquenilo” 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 alquenilo (C₂-C₈) 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 isoocteno. Un grupo alquenilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se describe más adelante en el presente documento.

25 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 (C₂-C₈) 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 estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se describe más adelante en el presente documento.

30 El término “alquileo” se refiere a un grupo alquilo divalente (por ejemplo, un grupo alquilo unido a otros dos restos, normalmente como un grupo de unión). Los ejemplos de un grupo alquileo C₁-C₇ incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, así como versiones ramificadas de los mismos. Un grupo alquileo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se describe más adelante en el presente documento.

35 El término “alcoxilo” 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 alcoxilo (C₁-C₆) incluye -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-butilo, -O-sec-butilo, -O-terc-butilo, -O-pentilo, -O-isopentilo, -O-neopentilo, -O-hexilo, -O-isohexilo y -O-neohexilo.

40 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 uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁-C₆ está sustituido con una amina de fórmula -N(R^a)₂, en la que cada aparición de R^a es independientemente -H o alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos aminoalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, t-butilaminometilo, isopropilaminometilo y similares.

45 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 estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se describe más adelante en el presente documento.

El término “cicloalquilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonado, saturado o insaturado, no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3 a 14 miembros. Los sistemas de anillos

hidrocarbonados bicíclicos o tricíclicos pueden estar espiro-condensados. En esta clase se incluyen grupos cicloalquilo que están condensados 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, tetrahidroindeno, decahidrobenzociclohepteno, octahidrobenzociclohepteno, hexahidrobenzociclohepteno, tetrahidrobenzociclohepteno, dodecahidroheptaleno, decahidroheptaleno, octahidroheptaleno, hexahidroheptaleno y tetrahidroheptaleno. Un grupo cicloalquilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se describe más adelante en el presente documento.

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

El término "haloalquilo," tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁-C₆ están sustituidos con un átomo de halógeno, que puede ser igual o diferente. 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.

El término "heteroarilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un anillo heterociclo aromático de 5 a 14 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, 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, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, pirimidilo, azepinilo, oxepinilo, quinoxalinilo. Un grupo heteroarilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se describe más adelante en el presente documento.

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

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 contienen desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Los sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos pueden estar espiro-condensados. Los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos pueden englobar un heterociclo o heteroarilo condensado a un anillo de benceno. El heterociclo puede estar unido a través de 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, morfolínilo, pirrolilo, oxazinilo, tiazínilo, diazínilo, dioxanilo, triazinilo, tetrazínilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, isoxazolilo, furanilo, furazanilo, piridinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiofenilo, pirazolilo, triazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, isoindolilo, indazolilo, benzodiazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, purínilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo y quinazolinilo. Un grupo heterociclo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se describe más adelante en el presente documento.

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 hidrógeno del grupo alquilo está sustituido con un grupo -OH. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH y versiones ramificadas de los mismos.

Los sustituyentes para los grupos denominados alquilo, heteroalquilo, alquilenilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquénilo y heterocicloalquénilo 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', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR''(O)NR'R'', -NR''SO₂NR'R'', -NR''CO₂R', -NHC(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN y -NO₂, en un número que oscila entre cero y tres, siendo estos grupos que tienen cero, uno o dos sustituyentes a modo de ejemplo. R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) no sustituido, heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido y arilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de -halo, alquilo no sustituido, alcoxilo no sustituido, tioalcoxilo no sustituido y arilalquilo (C₁-C₄) no sustituido. Cuando R' y R'' están unidos 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-morfolínilo. Un grupo alquilo o heteroalquilo tendrá desde cero hasta tres sustituyentes, siendo estos grupos que tienen dos o menos sustituyentes a modo de ejemplo en la presente invención. En algunas realizaciones, un radical alquilo o heteroalquilo estará no sustituido o monosustituido. Un radical alquilo o heteroalquilo puede estar no sustituido. De la descripción anterior de los sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo"

pretende incluir grupos tales como trihaloalquilo (por ejemplo, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$).

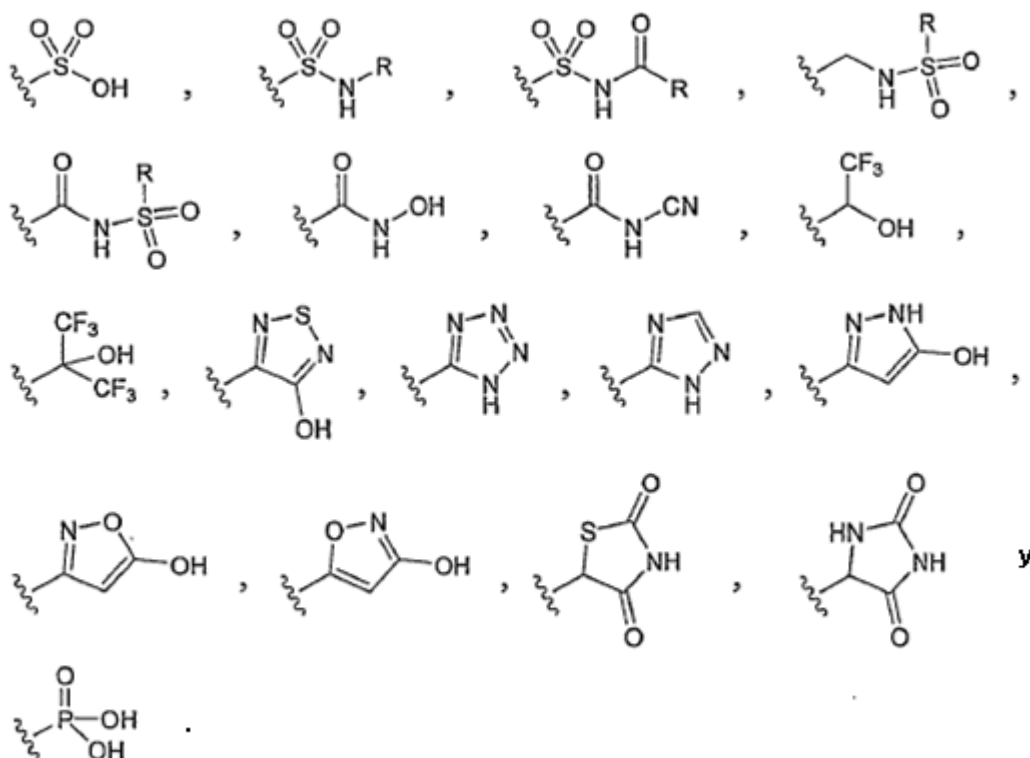
Sustituyentes a modo de ejemplo para los radicales alquilo y heteroalquilo se seleccionan de: $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{halo}$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}''\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$, en los que R' , R'' y R''' son tal como se definieron anteriormente. Normalmente, los sustituyentes se seleccionan de: $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{halo}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}''\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$ $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$.

De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de: $-\text{halo}$, $-\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}''\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}(\text{Ph})_2$, perfluoroalcoxilo y perfluoroalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), 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 ($\text{C}_1\text{-C}_8$) no sustituido, heteroalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) no sustituido y ariloxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) no sustituido. Normalmente, un grupo arilo o heteroarilo tendrá desde cero hasta tres sustituyentes, siendo estos grupos que tienen dos o menos sustituyentes a modo de ejemplo en la presente invención. En una realización de la invención, un grupo arilo o heteroarilo estará no sustituido o monosustituido. En otra realización, un grupo arilo o heteroarilo estará no sustituido.

Sustituyentes a modo de ejemplo para grupos arilo y heteroarilo se seleccionan de: $-\text{halo}$, $-\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}(\text{Ph})_2$, perfluoroalcoxilo y perfluoroalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), en los que R' y R'' son tal como se definieron anteriormente. Normalmente, los sustituyentes se seleccionan de: $-\text{halo}$, $-\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, perfluoroalcoxilo y perfluoroalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$).

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{U}-$, en la que T y U son independientemente $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$ 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 estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$, en la que A y B son independientemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 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 estar opcionalmente sustituido con un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula $-(\text{CH}_2)_s-\text{X}-(\text{CH}_2)_t-$, en la que s y t son independientemente números enteros de desde 0 hasta 3, y X es $-\text{O}-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$. El sustituyente R' en $-\text{NR}'-$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ se selecciona de hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) no sustituido.

Ha de entenderse que el sustituyente $-\text{CO}_2\text{H}$, tal como se usa en el presente documento, puede estar opcionalmente sustituido con sustituciones bioisostéricas tales como:



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 puede existir en diversas formas tautoméricas, particularmente aquellas 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 las formas tautoméricas del compuesto.

10 Determinados derivados de benzamida pueden tener centros asimétricos y por tanto pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un derivado de benzamida puede estar en la 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 a través de separación química de los estereoisómeros mediante el empleo de agentes de resolución ópticamente activos.

15 Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, el término "estereoisómero" 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 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 otros estereoisómeros del compuesto, incluso o más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros 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 otros estereoisómeros del compuesto.

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

Un derivado de benzamida puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Dependiendo de su

estructura, el término “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-diaminoestilben-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, 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-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. En este caso, la sal farmacéuticamente aceptable puede tener múltiples contraiones. Por tanto, 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 está aislada (por ejemplo, de otros componentes de una mezcla de reacción química orgánica sintética), 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 “tratar”, “tratando” y “tratamiento” se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o síntomas asociados con una enfermedad. En determinadas realizaciones, tales términos se refieren a minimizar la propagación o empeoramiento de la enfermedad que resulta de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un paciente con una enfermedad de este tipo.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “prevenir”, “previniendo” y “prevención” se refieren a la prevención de la aparición, recaída 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 retrasar 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 mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad, o potencia la eficacia terapéutica de o presenta sinergia con otro agente terapéutico.

Tal como se usa en el presente documento, “síndrome X” se refiere a un conjunto de anomalías incluyendo hiperinsulinemia, obesidad, niveles elevados de triglicéridos, ácido úrico, fibrinógeno, partículas de LDL densas pequeñas e inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), y niveles disminuidos de colesterol HDL. El síndrome X pretende además incluir 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, 11β -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 11β -HSD1. Los inhibidores de 11β -HSD1 son compuestos que, por ejemplo, se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la transducción de señales. Los activadores de 11β -HSD1 son compuestos que, por ejemplo, se unen a, estimulan, aumentan, abre, activan, facilitan, potencian la activación, sensibilizan o regulan por incremento la transducción de señales. La capacidad de un compuesto para modular 11β -HSD1 puede demostrarse en un ensayo enzimático o ensayo basado en células. Por ejemplo, la inhibición de 11β -HSD1 puede disminuir los niveles de cortisol en un paciente y/o aumentar los niveles de cortisona en un paciente bloqueando la conversión de cortisona en cortisol. Alternativamente, la inhibición de 11β -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, cerco, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya), en una realización un mamífero tal como un no primate y 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 bebé, 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-hidroxiesteroide deshidrogenasas (11 β -HSD), 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasas (17 β -HSD), 20-alfa-hidroxiesteroide deshidrogenasas (20 α -HSD), 3-alfa-hidroxiesteroide deshidrogenasas (3 α -HSD), y todas las isoformas de las mismas.

El término "11 β -HSD1" tal como se usa en el presente documento, se refiere a la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, variante o isoforma de la misma. Las variantes de 11 β -HSD1 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a 11 β -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 β -HSD1). La secuencia de aminoácidos de una variante de 11 β -HSD1 es, por ejemplo, al menos aproximadamente idéntica en un 80% a una 11 β -HSD1 nativa, o al menos aproximadamente idéntica en un 90%, o al menos aproximadamente idéntica en un 95%.

El término "11 β -HSD2" tal como se usa en el presente documento, se refiere a la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, variante o isoforma de la misma. Las variantes de 11 β -HSD2 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a 11 β -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 β -HSD2). La secuencia de aminoácidos de una variante de 11 β -HSD2 es, por ejemplo, al menos aproximadamente idéntica en un 80% a una 11 β -HSD2 nativa o al menos aproximadamente idéntica en un 90%, o al menos aproximadamente idéntica en un 95%, (véase Bart *et al.*, J Med. Chem., 2002, 45:3813-3815).

El término "17 β -HSD3" tal como se usa en el presente documento, se refiere a la enzima 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3, variante o isoforma de la misma. Las variantes de 17 β -HSD3 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a 17 β -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 β -HSD3). La secuencia de aminoácidos de una variante de 17 β -HSD3 es, por ejemplo, al menos aproximadamente idéntica en un 80% a una 17 β -HSD3 nativa, o al menos aproximadamente idéntica en un 90%, o al menos aproximadamente idéntica en un 95%.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "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). Respuestas favorables a la modulación de HSD incluyen alivio o eliminación de la enfermedad y/o sus síntomas acompañantes, inhibición de la enfermedad, es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Un estado o enfermedad que responde a HSD puede responder completa o parcialmente a la modulación de HSD. Un estado o trastorno que responde a HSD puede estar asociado con actividad de HSD inapropiada, por ejemplo, menor o mayor a la normal, y al menos que responde parcialmente a o resulta afectada por la modulación de HSD (por ejemplo, un inhibidor de HSD da como resultado cierta mejora en el bienestar de un paciente en al menos algunos pacientes). La actividad funcional de HSD inapropiada podría surgir como resultado de la expresión de HSD en células que normalmente no expresan HSD, de la expresión de HSD disminuida o la expresión de HSD aumentada. 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, la expresión "estado o trastorno que responde a 11 β -HSD1" y términos y expresiones relacionados se refieren a un estado o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la actividad de 11 β -HSD1. Respuestas favorables a la modulación de 11 β -HSD1 incluyen alivio o eliminación de la enfermedad y/o sus síntomas acompañantes, inhibición de la enfermedad, es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Un estado o enfermedad que responde a 11 β -HSD1 puede responder completa o parcialmente a la modulación de 11 β -HSD1. Un estado o trastorno que responde a 11 β -HSD1 puede estar asociado con actividad de 11 β -HSD1 inapropiada, por ejemplo, menor o mayor a la normal, y al menos que responde parcialmente a o resulta afectada por la modulación de 11 β -HSD1 (por ejemplo, un inhibidor de 11 β -HSD1 da como resultado cierta mejora en el bienestar de un paciente en al menos algunos pacientes). La actividad funcional de 11 β -HSD1 inapropiada podría surgir como resultado de la expresión de 11 β -HSD1 en células que normalmente no expresan 11 β -HSD1, de la expresión de 11 β -HSD1 disminuida o la expresión de 11 β -HSD1 aumentada. Un estado o trastorno que responde a 11 β -HSD1 puede incluir un estado o trastorno mediado por 11 β -HSD2.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "estado o trastorno que responde a 11 β -HSD2" y términos y expresiones relacionados se refieren a un estado o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la actividad de 11 β -HSD2. Respuestas favorables a la modulación de 11 β -HSD2 incluyen alivio o eliminación de la enfermedad y/o sus síntomas acompañantes, inhibición de la enfermedad, es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Un estado o enfermedad que responde a 11 β -HSD2 puede responder completa o parcialmente a la modulación de 11 β -HSD2. Un estado o trastorno que responde a 11 β -HSD2 puede estar asociado con actividad de 11 β -HSD2 inapropiada, por ejemplo, menor o mayor a la normal, y al menos que responde parcialmente a o resulta afectada por la modulación de 11 β -HSD2 (por ejemplo, un inhibidor de 11 β -HSD2 da como resultado cierta mejora en el

bienestar de un paciente en al menos algunos pacientes).

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “estado o trastorno que responde a 17 β -HSD3” y términos y expresiones relacionados se refieren a un estado o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la actividad de 17 β -HSD3. Respuestas favorables a la modulación de 17 β -HSD3 incluyen alivio o eliminación de la enfermedad y/o sus síntomas acompañantes, inhibición de la enfermedad, es decir, detención o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Un estado o enfermedad que responde a 17 β -HSD3 puede responder completa o parcialmente a la modulación de 17 β -HSD3. Un estado o trastorno que responde a 17 β -HSD3 puede estar asociado con actividad de 17 β -HSD3 inapropiada, por ejemplo, menor o mayor a la normal, y al menos que responde parcialmente a o resulta afectada por la modulación de 17 β -HSD3 (por ejemplo, un inhibidor de 17 β -HSD3 da como resultado cierta mejora en el bienestar de un paciente en al menos algunos pacientes). La actividad funcional de 17 β -HSD3 inapropiada podría surgir como resultado de la expresión de 17 β -HSD3 en células que normalmente no expresan 17 β -HSD3, de la expresión de 17 β -HSD3 disminuida o la expresión de 17 β -HSD3 aumentada. Un estado o trastorno que responde a 17 β -HSD3 puede incluir un estado o trastorno mediado por 17 β -HSD3.

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

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “estado o trastorno mediado por 11 β -HSD1” y términos y expresiones relacionados se refieren a un estado o trastorno caracterizado por actividad inapropiada, por ejemplo, menor o mayor a la normal, de 11 β -HSD1. Un estado o trastorno mediado por 11 β -HSD1 puede caracterizarse completa o parcialmente por actividad inapropiada de 11 β -HSD1. Sin embargo, un estado o trastorno mediado por 11 β -HSD1 es uno en que la modulación de 11 β -HSD1 da como resultado algún efecto sobre el estado o enfermedad subyacente (por ejemplo, un inhibidor de 11 β -HSD1 da como resultado cierta mejora en el bienestar de un paciente en al menos algunos pacientes).

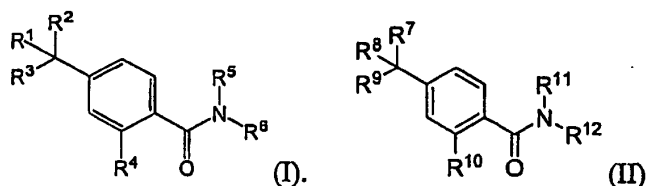
Tal como se usa en el presente documento, la expresión “estado o trastorno mediado por 11 β -HSD2” y términos y expresiones relacionados se refieren a un estado o trastorno caracterizado por actividad inapropiada, por ejemplo, menor o mayor a la normal, de 11 β -HSD2. Un estado o trastorno mediado por 11 β -HSD2 puede caracterizarse completa o parcialmente por actividad inapropiada de 11 β -HSD2. Sin embargo, un estado o trastorno mediado por 11 β -HSD2 es uno en que la modulación de 11 β -HSD2 da como resultado algún efecto sobre el estado o enfermedad subyacente (por ejemplo, un inhibidor de 11 β -HSD2 da como resultado cierta mejora en el bienestar de un paciente en al menos algunos pacientes).

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “estado o trastorno mediado por 17 β -HSD3” y términos y expresiones relacionados se refieren a un estado o trastorno caracterizado por actividad inapropiada, por ejemplo, menor o mayor a la normal, de 17 β -HSD3. Un estado o trastorno mediado por 17 β -HSD3 puede caracterizarse completa o parcialmente por actividad inapropiada de 17 β -HSD3. Sin embargo, un estado o trastorno mediado por 17 β -HSD3 es uno en que la modulación de 17 β -HSD3 da como resultado algún efecto sobre el estado o enfermedad subyacente (por ejemplo, inhibidor de 17 β -HSD3 da como resultado cierta mejora en el bienestar de un paciente en al menos algunos pacientes).

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

Compuestos de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y (II) así como sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos denominados colectivamente “los derivados de benzamida”:



en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son tal como se definieron anteriormente.

En una realización, R^5 es alquilo (C_1-C_8), en particular, alquilo (C_1-C_3). En algunas realizaciones, R se selecciona de metilo, etilo e isopropilo.

- 5 En otra realización, R^5 es cicloalquilo (C_3-C_8), en particular, R^5 es ciclopropilo o ciclohexilo.

En otra realización, R^6 es un arilo, en particular, fenilo. En algunas realizaciones, R^6 es arilo opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes. En algunas realizaciones, R^6 se selecciona de fenilo dicloro-sustituido, 2-cloro-5-ciano-fenilo, 2-cloro-fenilo y 2-cloro-5-trifluorometil-fenilo.

En otra realización, R^6 es arilalquilo (C_1-C_6), en particular, R^6 es bencilo.

- 10 En otra realización, R^6 es cicloalquilo (C_3-C_8), en particular, R^6 es ciclopropilo o ciclohexilo.

En otra realización, R^5 o R^6 se seleccionan de $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$ y $-CH_2-CH_2F$.

- 15 En una realización, R^5 y R^6 son cada uno miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), hidroxialquilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8) alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_8) alcoxilo (C_1-C_6), heterocicloalquil (C_3-C_8) alquilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilalquilo (C_1-C_6), arilalquilo (C_1-C_6).

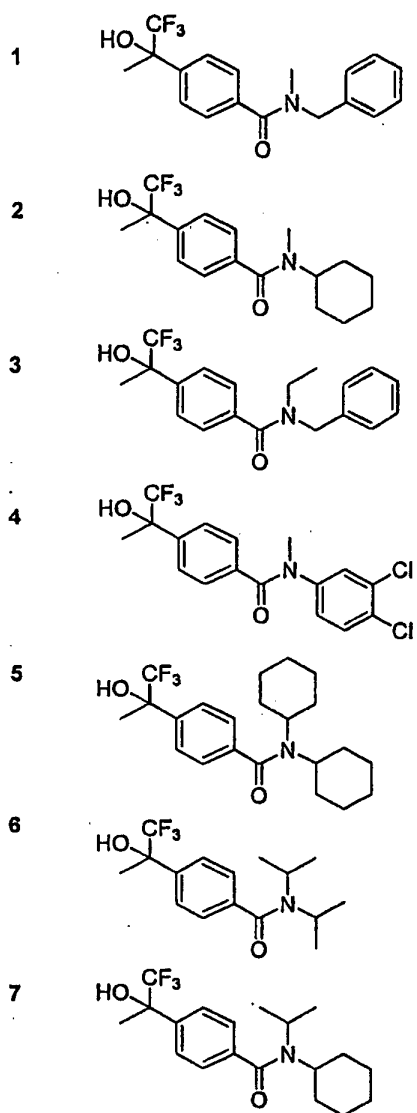
En otra realización, R^{12} es arilalquilo (C_1-C_6), en particular R^{12} es bencilo. En todavía otra realización, R^{12} es alquilo (C_3-C_8), en particular, ciclohexilo monosustituido en la posición 4. En algunas realizaciones, el sustituyente de la posición 4 en el ciclohexilo es arilo o heteroarilo.

- 20 En aún otra realización, R^{11} y R^{12} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo en anillo de cinco a ocho miembros.

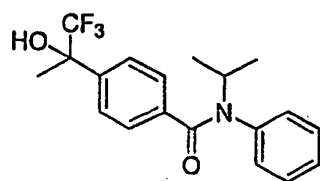
Los derivados de benzamida pueden tener centros asimétricos y por tanto existir en diferente formas enantioméricas y diastereoméricas. Esta invención se refiere al uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los derivados de benzamida, y mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas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

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

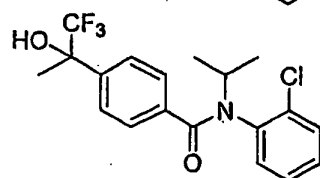
A continuación se facilitan ejemplos específicos de compuestos de fórmula (I):



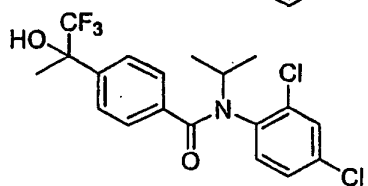
8



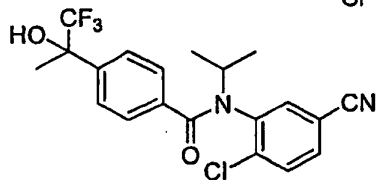
9



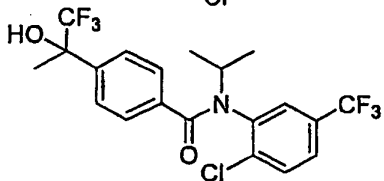
10



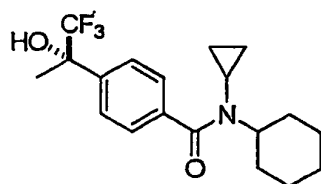
11



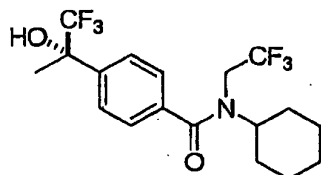
12



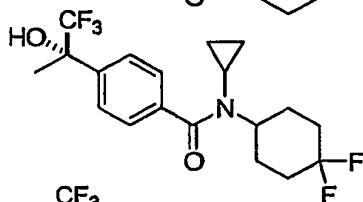
13



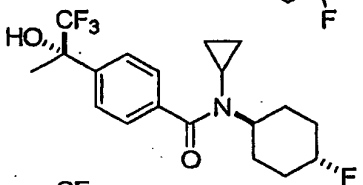
14



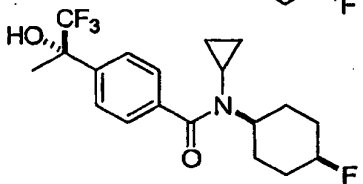
15



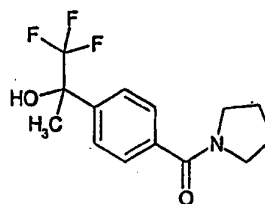
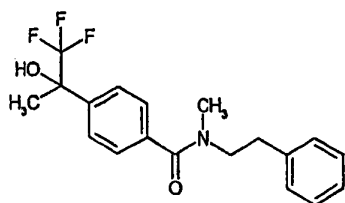
16a

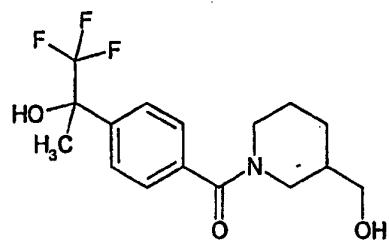
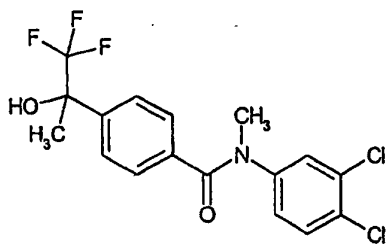
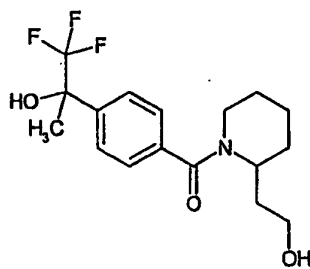
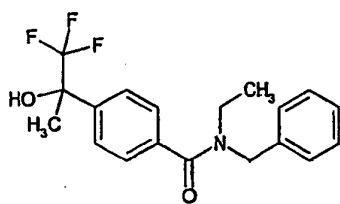
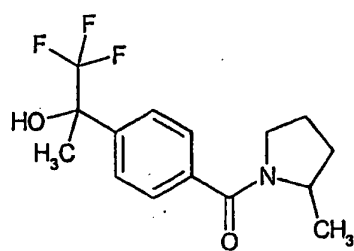
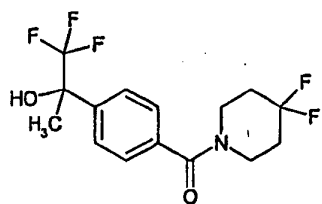
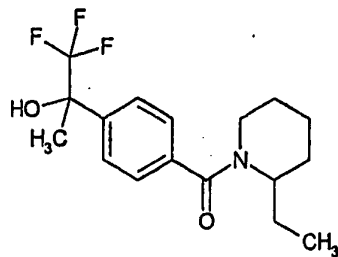
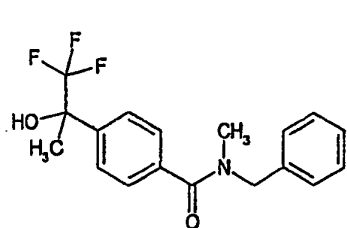


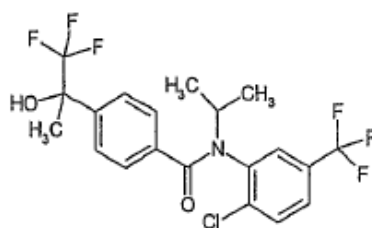
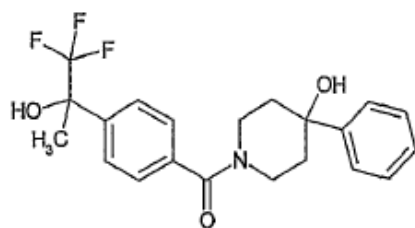
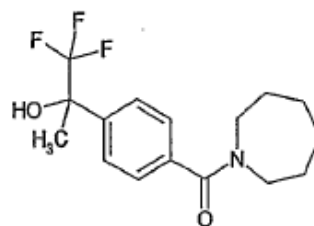
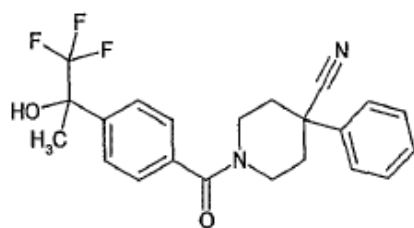
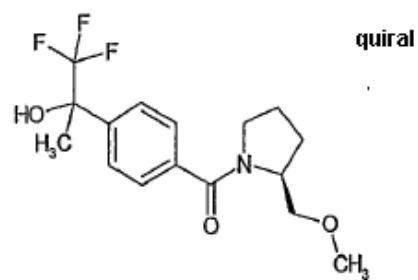
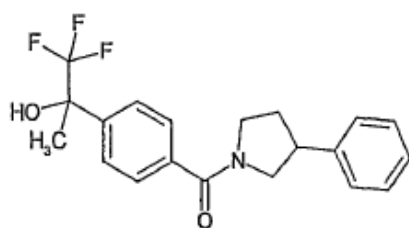
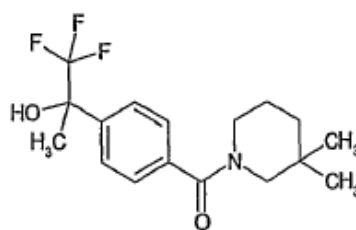
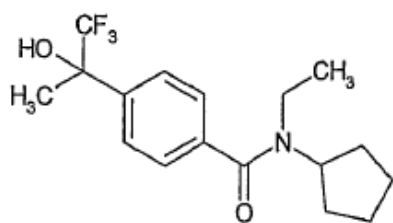
16b

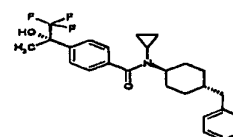
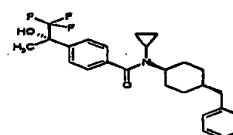
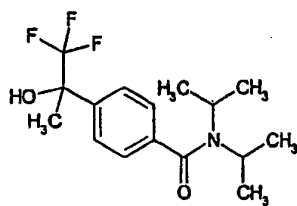
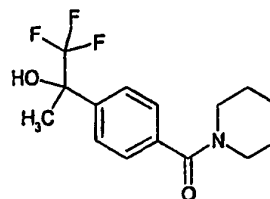
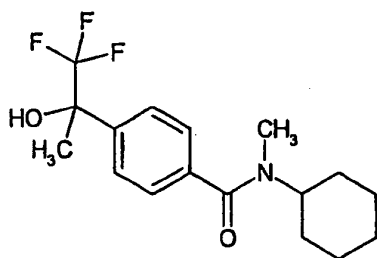
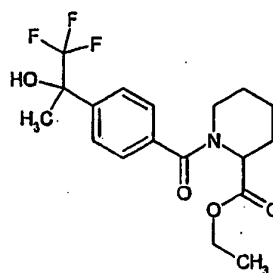
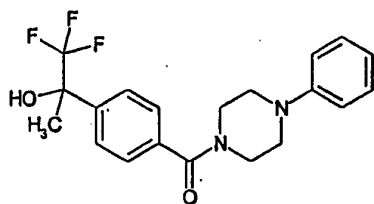
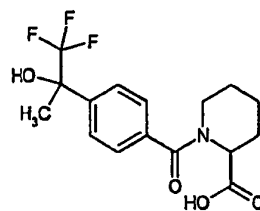
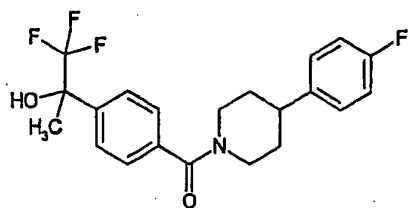


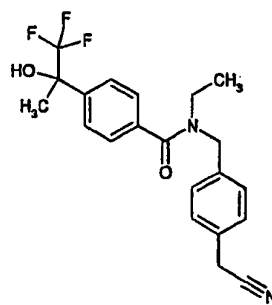
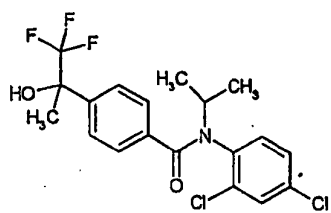
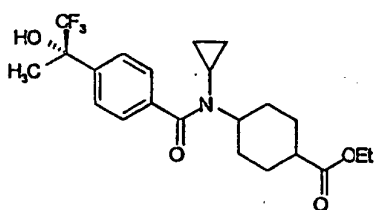
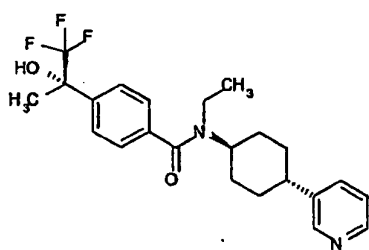
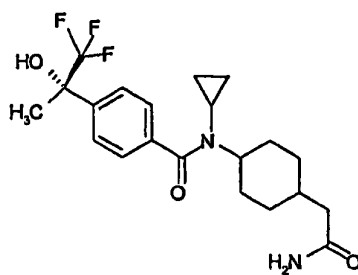
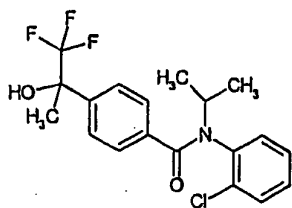
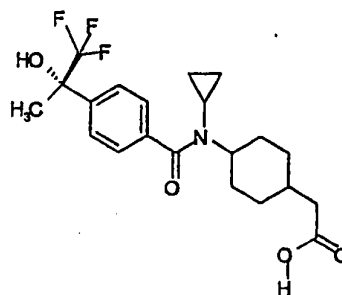
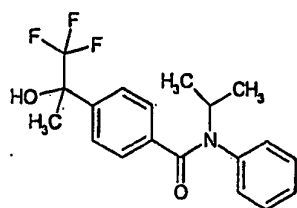
A continuación se facilitan ejemplos específicos de compuestos de fórmula (II):

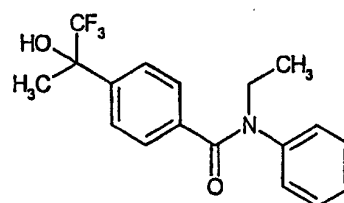
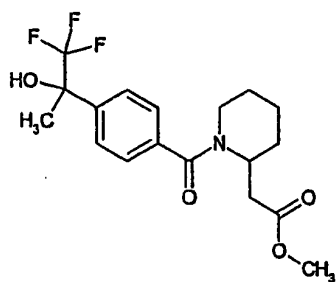
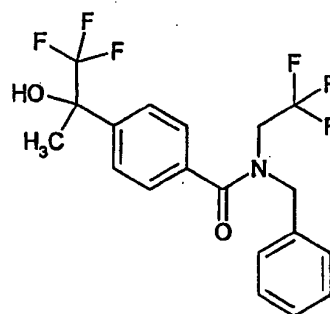
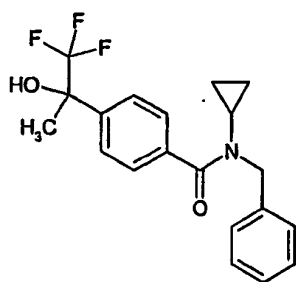
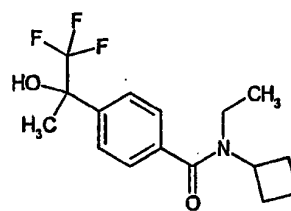
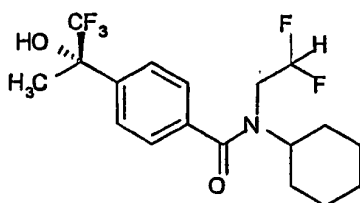
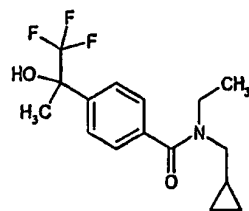
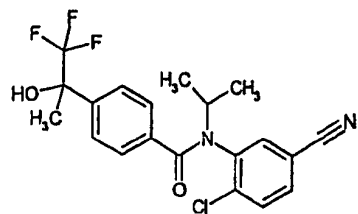


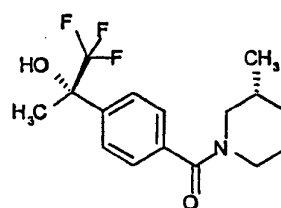
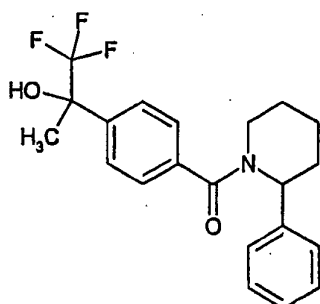
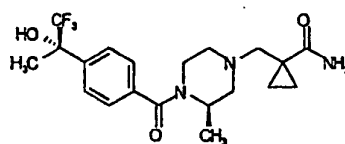
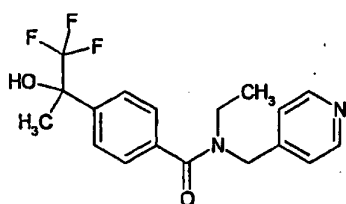
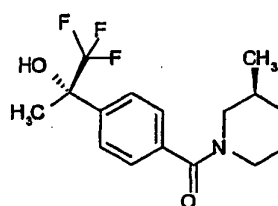
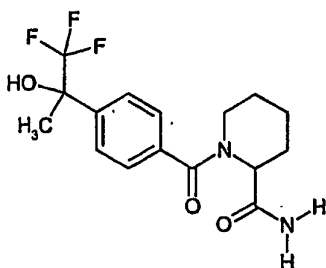
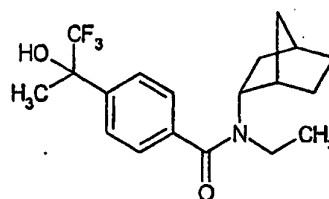
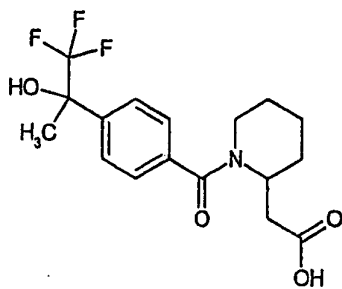


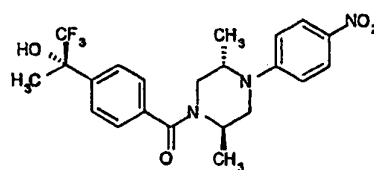
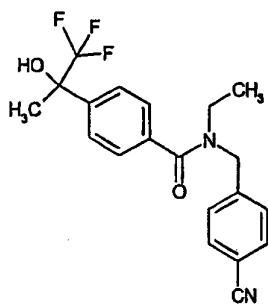
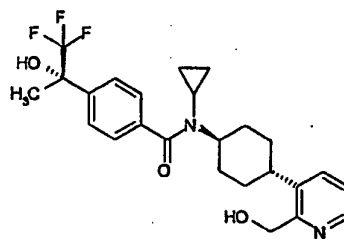
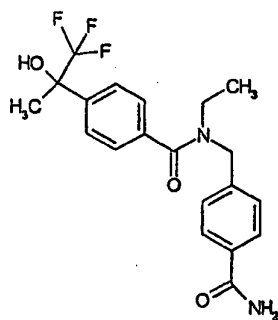
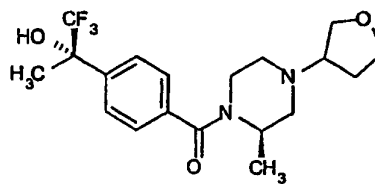
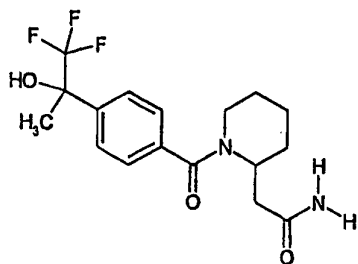
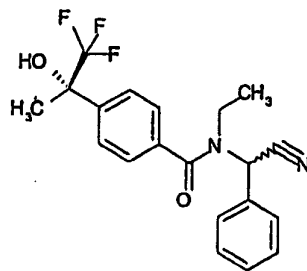
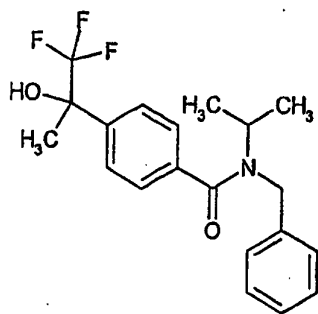


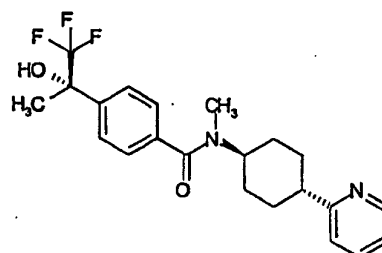
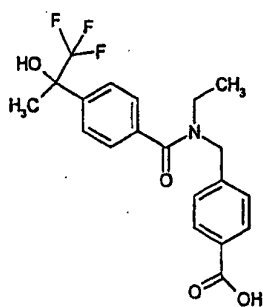
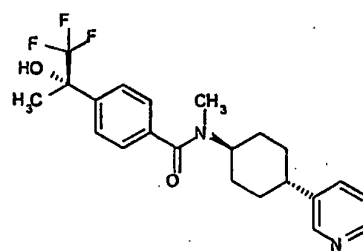
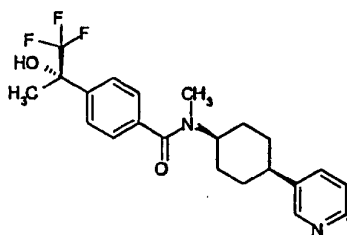
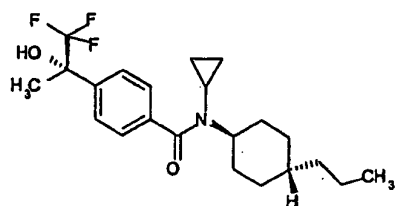
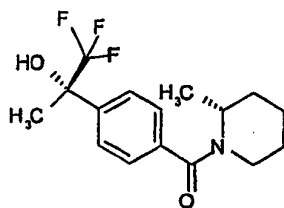
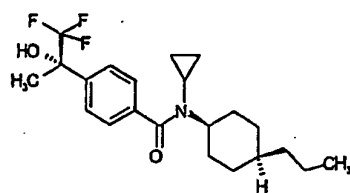
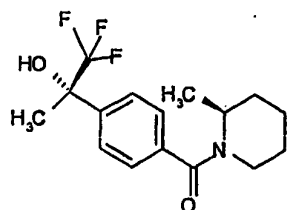


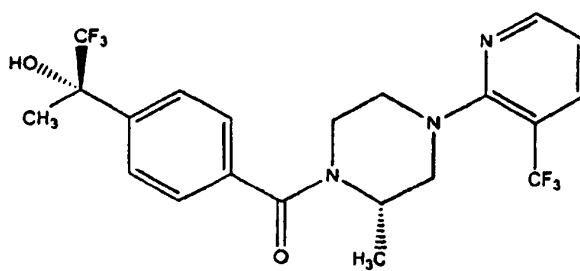
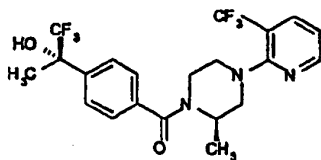
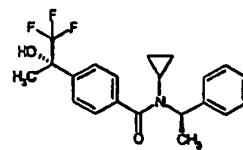
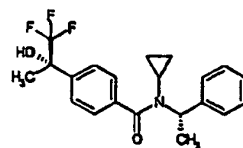
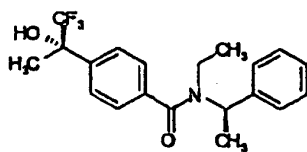
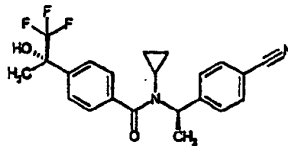
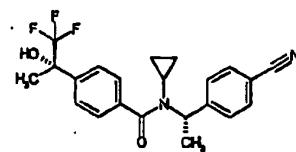
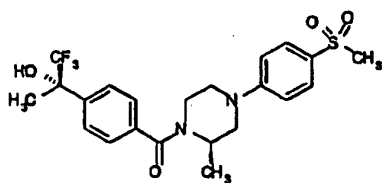
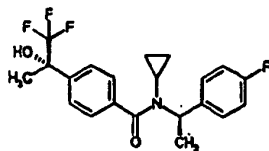
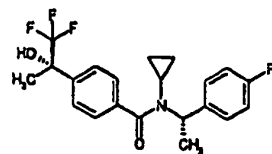
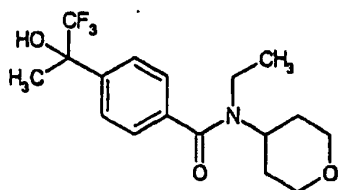


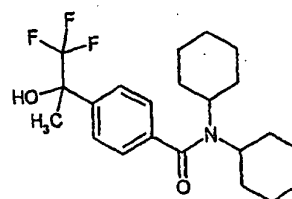
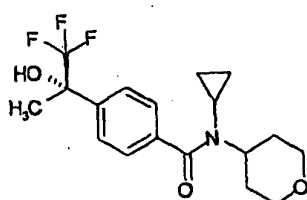
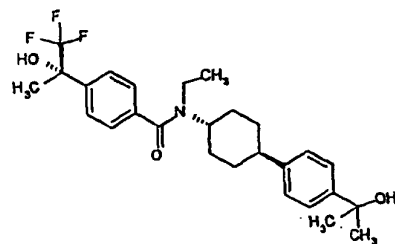
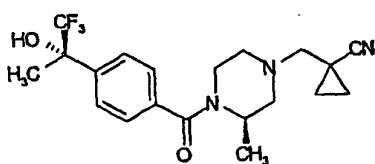
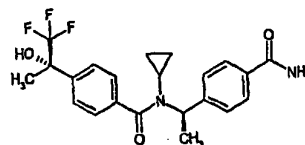
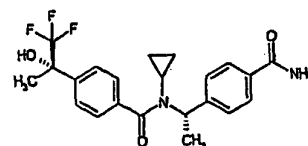
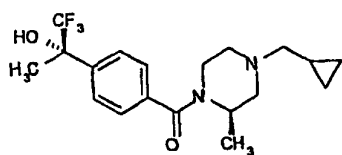
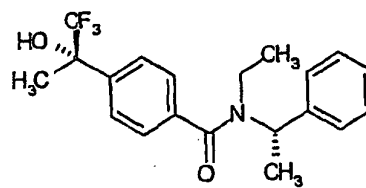
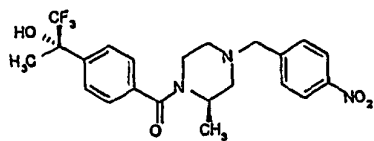


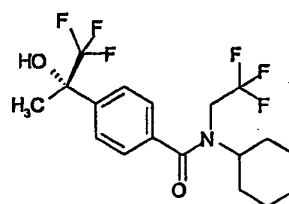
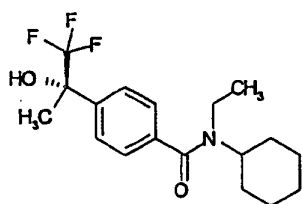
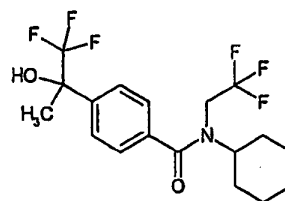
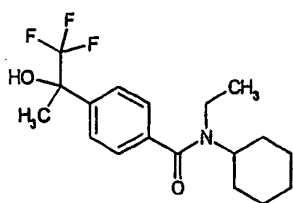
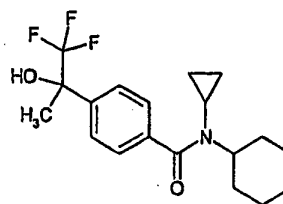
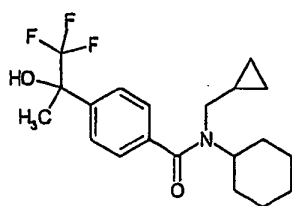
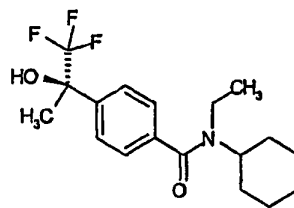
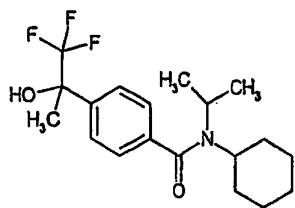


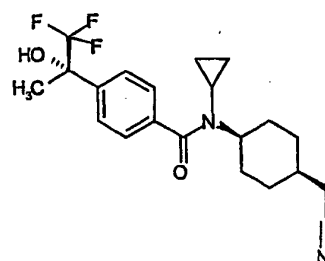
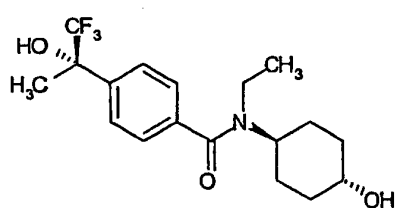
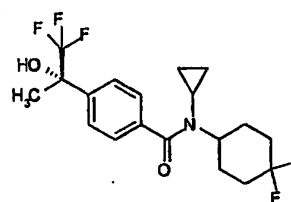
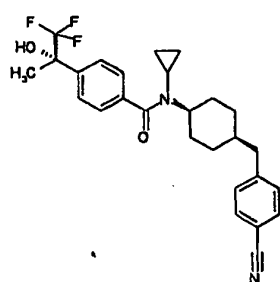
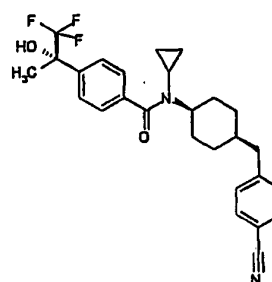
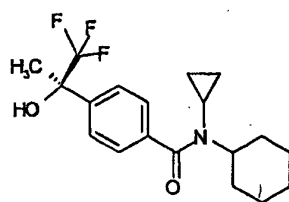
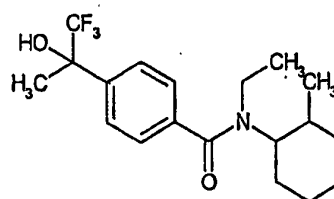
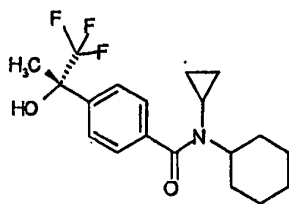


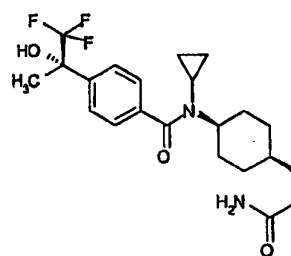
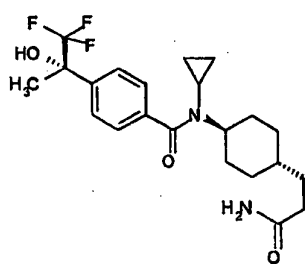
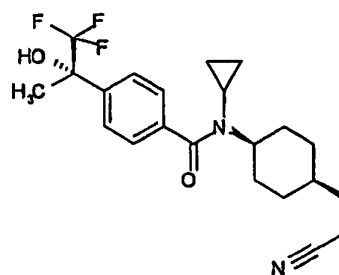
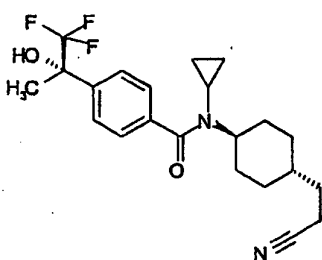
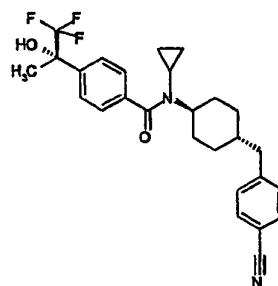
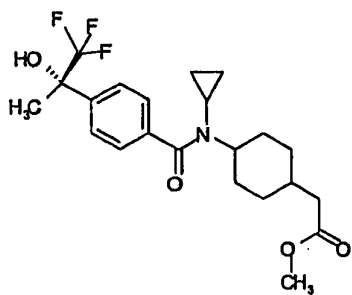
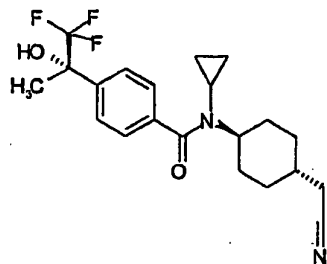
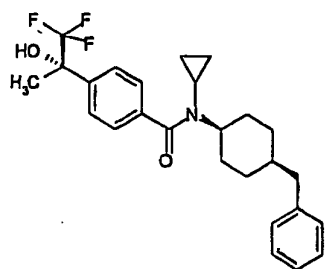


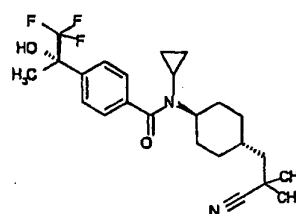
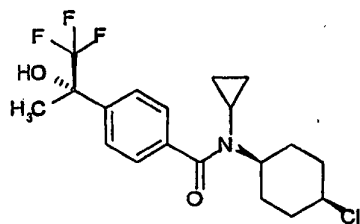
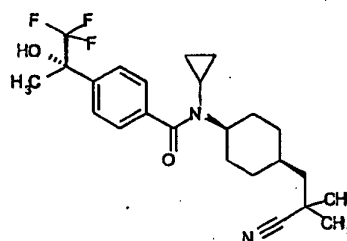
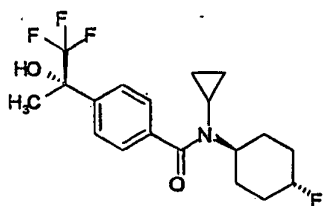
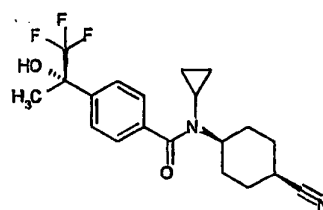
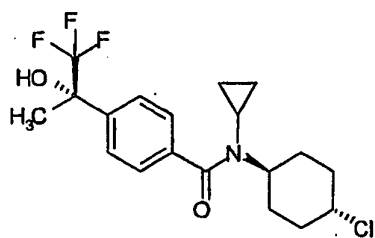
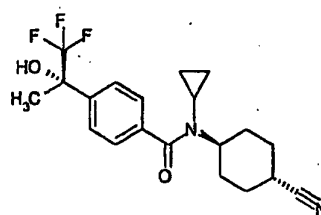
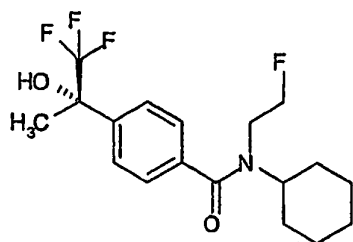


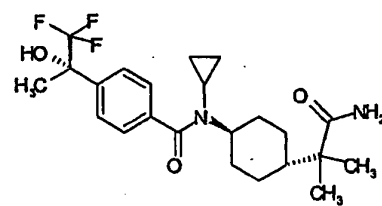
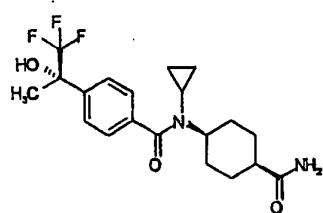
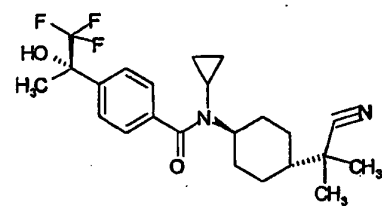
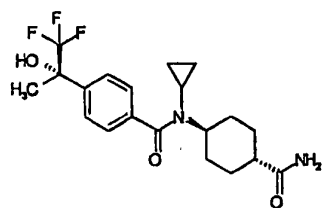
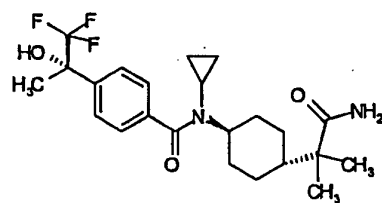
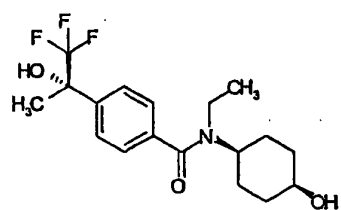
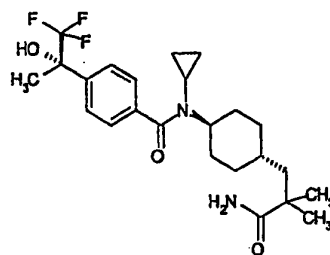
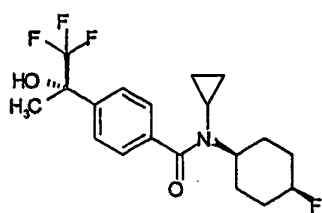


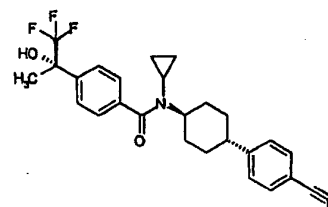
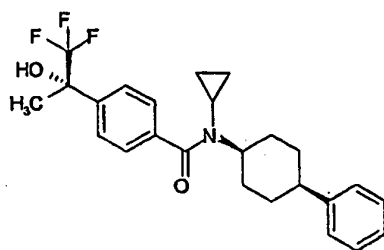
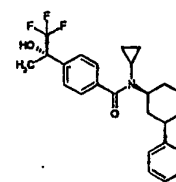
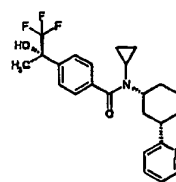
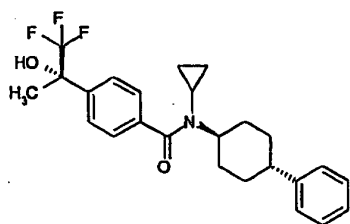
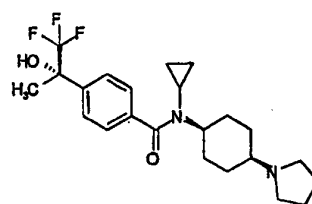
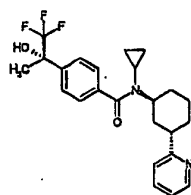
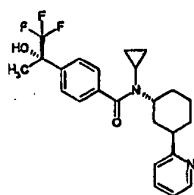
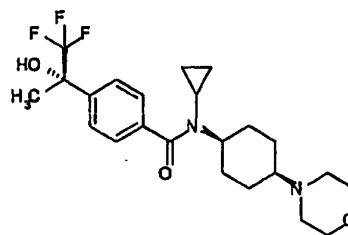
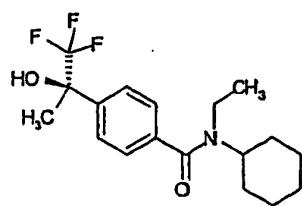


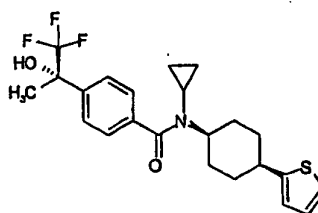
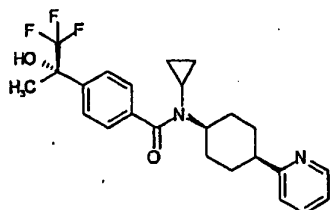
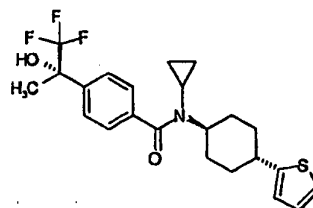
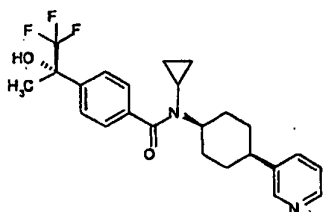
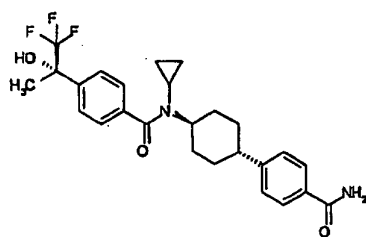
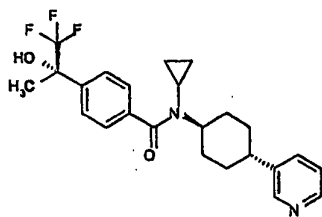
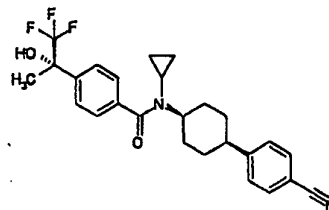
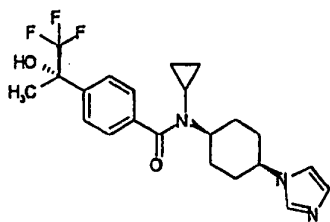


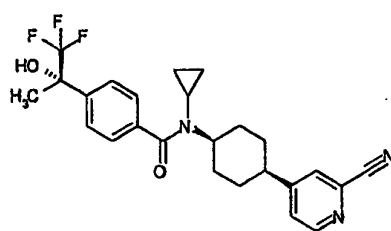
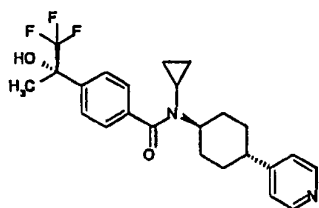
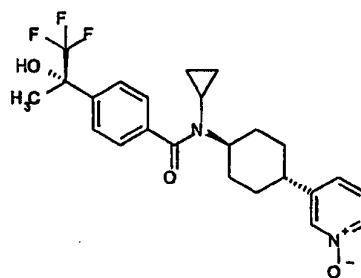
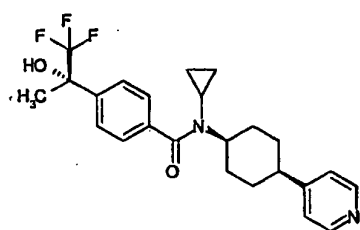
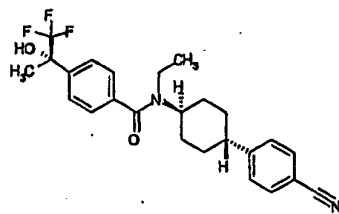
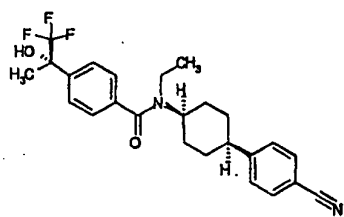
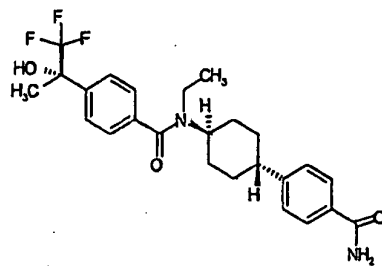
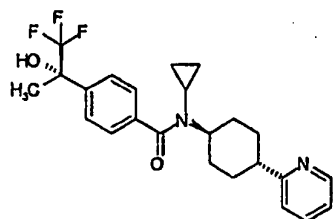


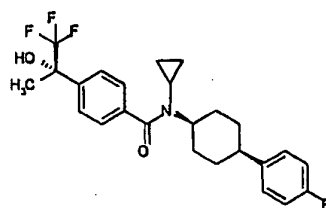
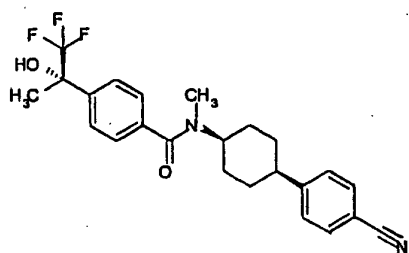
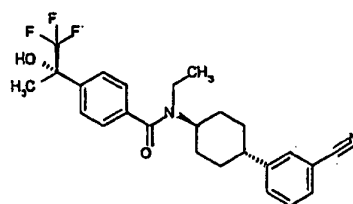
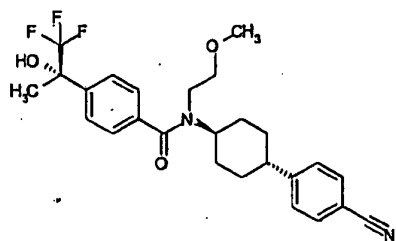
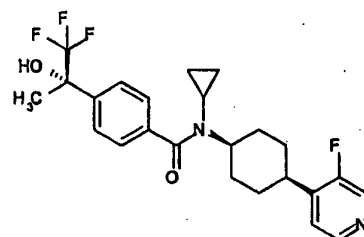
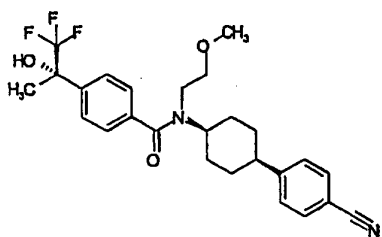
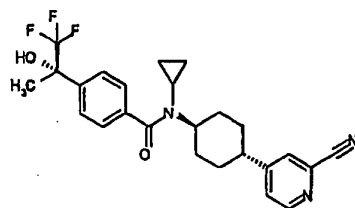
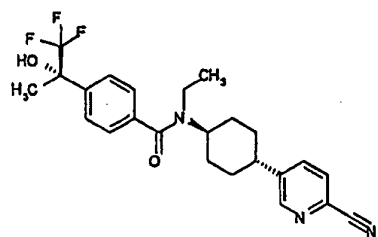


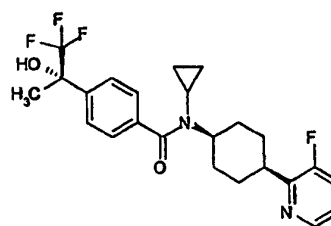
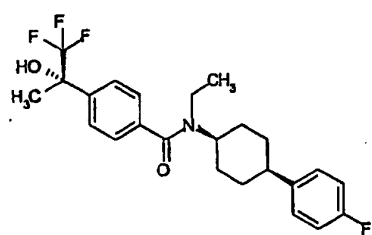
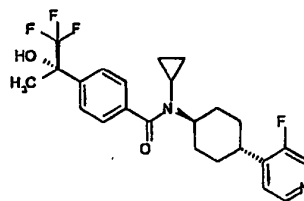
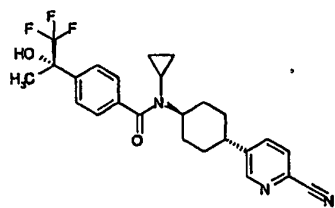
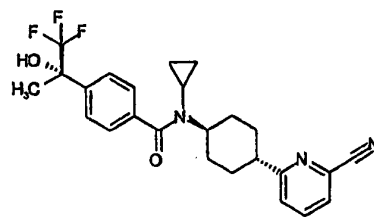
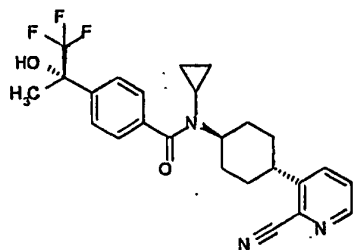
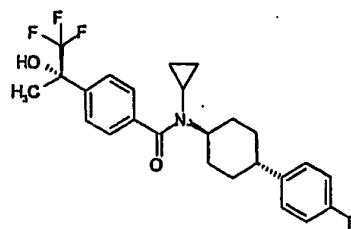
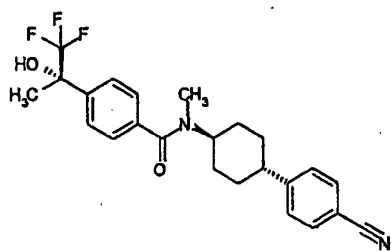


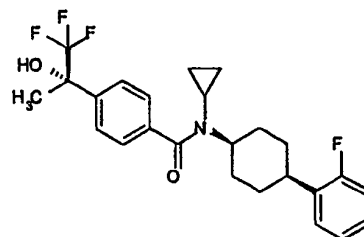
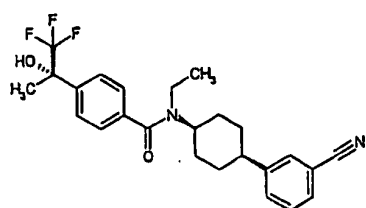
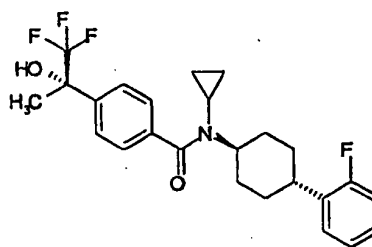
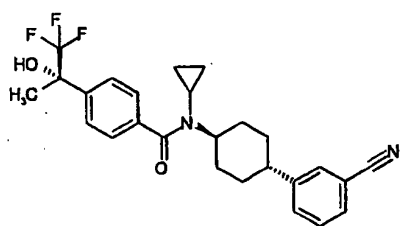
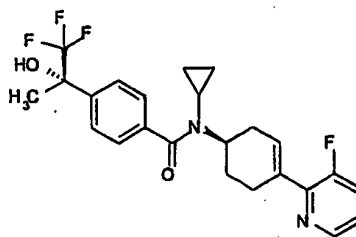
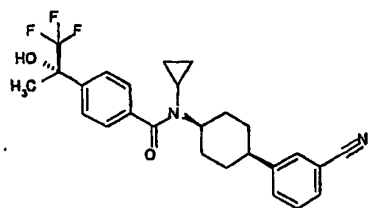
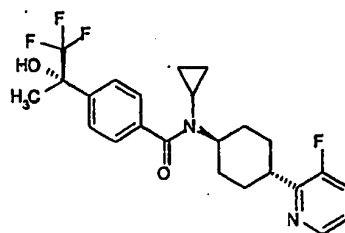
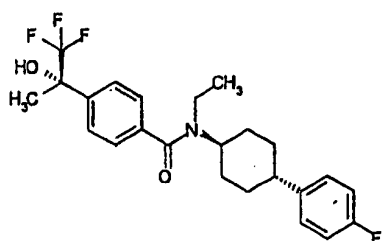


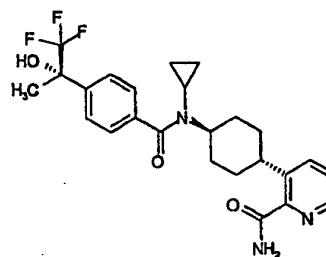
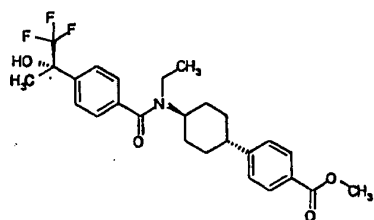
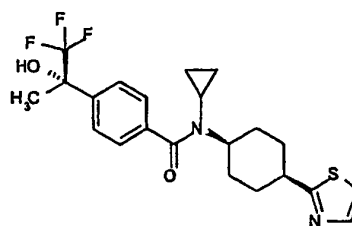
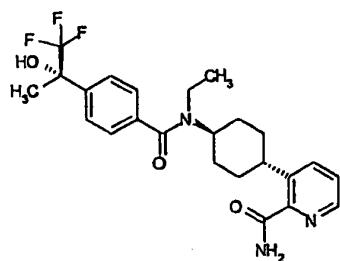
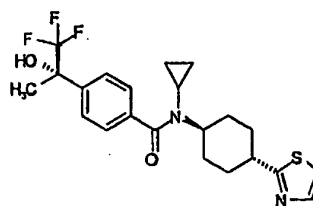
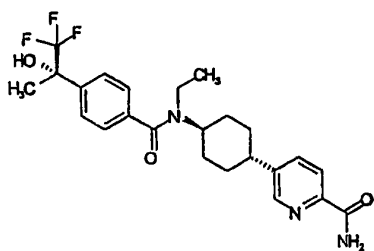
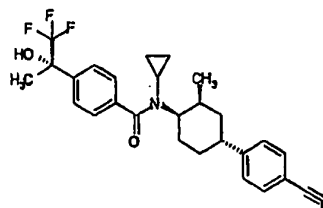
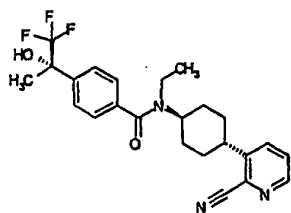


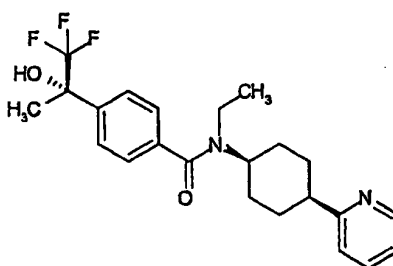
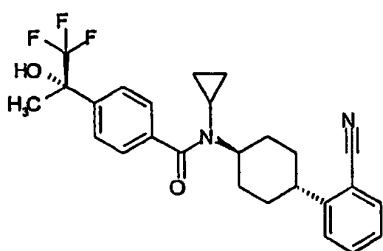
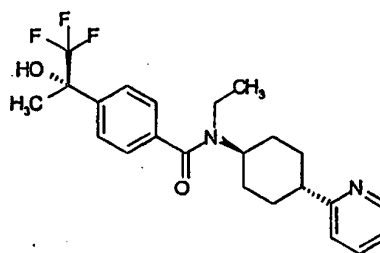
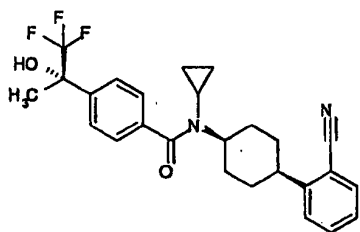
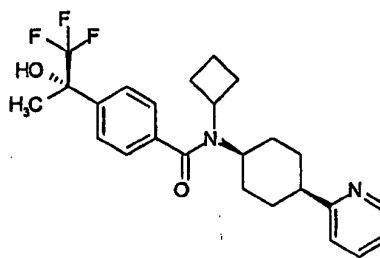
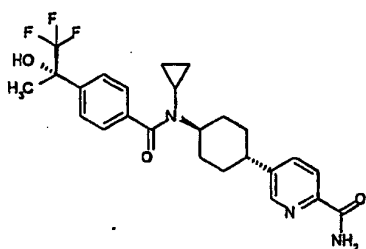
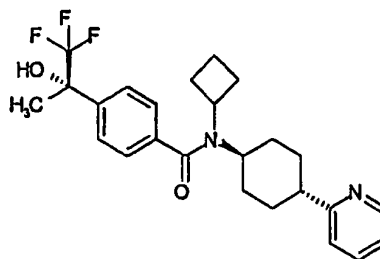
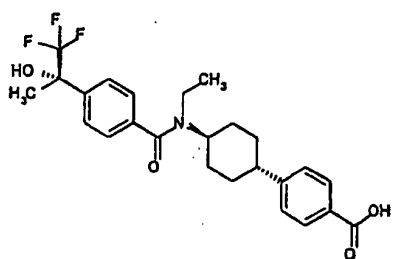


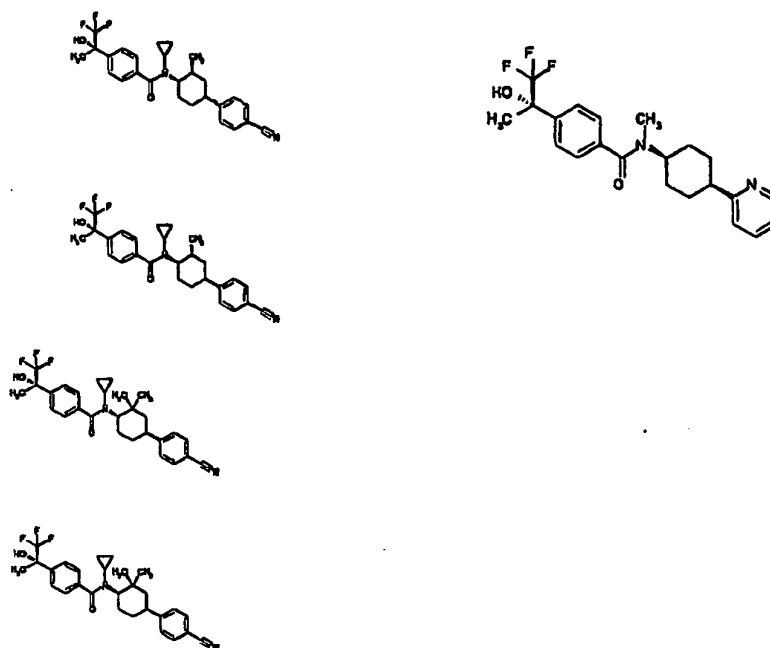












La presente invención también proporciona composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida de fórmula (I) y un vehículo, portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

La invención proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de la diabetes.

- 10 La invención también proporciona un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de la obesidad.

La invención proporciona además un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de un estado o trastorno mediado por HSD.

La invención proporciona además un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de un estado o trastorno mediado por 11 β -HSD1.

- 15 La invención proporciona además un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de un estado o trastorno mediado por 11 β -HSD2.

La invención proporciona además un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de un estado o trastorno mediado por 17 β -HSD3.

- 20 La invención proporciona además un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de un estado o trastorno que responde a HSD.

La invención proporciona además un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de un estado o trastorno que responde a 11 β -HSD1.

La invención proporciona además un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de un estado o trastorno que responde a 11 β -HSD2.

- 25 La invención proporciona además un derivado de benzamida de fórmula (I) o (II) para su uso en un método de tratamiento de un estado o trastorno que responde a 17 β -HSD3.

Por ejemplo, y en otra realización, la invención se refiere a la fabricación de un medicamento que comprende un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores.

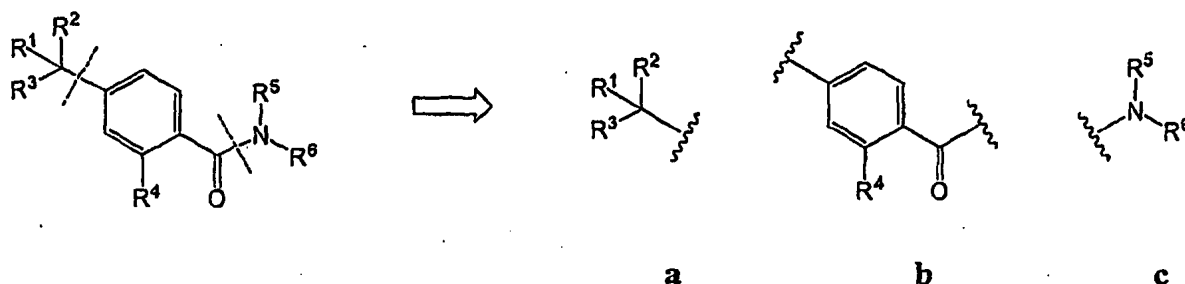
- 30 Otra realización de la invención se refiere a un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento de diabetes, síndrome X, obesidad, enfermedad de ovario poliquístico, un trastorno de alimentación, craneofaringioma,

- 5 síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de HDL, hiperglicemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensión, aterosclerosis, reestenosis vascular, retinopatía, nefropatía, enfermedad neurodegenerativa, neuropatía, atrofia muscular progresiva, trastornos cognitivos, demencia, depresión, psoriasis, glaucoma, osteoporosis, una infección viral, un trastorno inflamatorio o un trastorno inmunitario, comprendiendo el método combinar un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores con un portador farmacéutico para formar el medicamento.
- 10 Otra realización de la invención se refiere a un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes o la obesidad, comprendiendo el método combinar un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores con un portador farmacéutico para formar el medicamento.
- 15 Otra realización de la invención se refiere a un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento de diabetes mellitus insulino dependiente, comprendiendo el método combinar un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores con un portador farmacéutico para formar el medicamento.
- 20 Otra realización de la invención se refiere a un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento de resistencia a la insulina, comprendiendo el método combinar un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores con un portador farmacéutico para formar el medicamento.
- 25 Otra realización de la invención se refiere a un método de fabricación de un medicamento para modular la producción de cortisol, comprendiendo el método combinar un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores con un portador farmacéutico para formar el medicamento.
- 30 Otra realización de la invención se refiere a un método de fabricación de un medicamento para la inhibición de una hidroxisteroide deshidrogenasa, comprendiendo el método combinar un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores con un portador farmacéutico para formar el medicamento.
- 35 Otra realización de la invención se refiere a un método de fabricación de un medicamento para la inhibición de 11 β -HSD1, 11 β -HSD2 o 17 β -HSD3, comprendiendo el método combinar un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores con un portador farmacéutico para formar el medicamento.
- 40 Otra realización de la invención se refiere a un método de fabricación de un medicamento para la modulación de la función de una hidroxisteroide deshidrogenasa, comprendiendo el método combinar un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores con un portador farmacéutico para formar el medicamento.
- 45 Otra realización de la invención se refiere a un método de fabricación de un medicamento para la modulación de la función 11 β -HSD1, 11 β -HSD2 o 17 β -HSD3, comprendiendo el método combinar un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores con un portador farmacéutico para formar el medicamento.
- 50 Otra realización de la invención es el uso de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores en un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento de diabetes, síndrome X, obesidad, enfermedad de ovario poliquístico, un trastorno de alimentación, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de HDL, hiperglicemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensión, aterosclerosis, reestenosis vascular, retinopatía, nefropatía, enfermedad neurodegenerativa, neuropatía, atrofia muscular progresiva, trastornos cognitivos, demencia, depresión, psoriasis, glaucoma, osteoporosis, una infección viral, un trastorno inflamatorio o un trastorno inmunitario.
- 50 Otra realización de la invención es el uso de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores en un método de fabricación de un medicamento para la modulación de la función de una hidroxisteroide deshidrogenasa.
- 50 Otra realización de la invención es el uso de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores en un método de fabricación de un medicamento para la modulación de la función de 11 β -HSD1, 11 β -HSD2 o 17 β -HSD3.
- 50 Otra realización de la invención es el uso de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores en un método de fabricación de un medicamento para la inhibición de una hidroxisteroide deshidrogenasa.
- 50 Otra realización de la invención es el uso de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones anteriores en un método de fabricación de un medicamento para la inhibición de una hidroxisteroide deshidrogenasa.

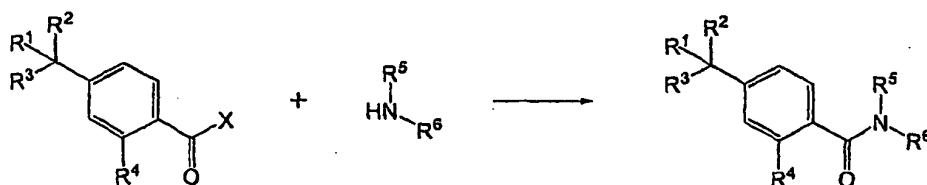
un método de fabricación de un medicamento para la inhibición de 11 β -HSD1, 11 β -HSD2 o 17 β -HSD3.

Preparación de los derivados de benzamida de fórmula I y II

Los expertos en la técnica reconocerán que hay una variedad de métodos disponibles para sintetizar las moléculas representadas en las reivindicaciones. En general, 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 -CR¹R²R³ e instalación o modificación de grupos funcionales añadidos al grupo -NR⁵R⁶ y el anillo de arilo sustituido en R⁴. A continuación se muestra la desconexión retrosintética de los compuestos de la invención en fragmentos a-c útil para la construcción de los compuestos:



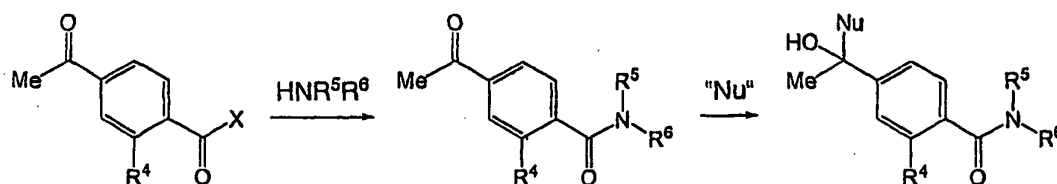
A continuación se ilustran varios métodos para la preparación de los compuestos reivindicados (ecuaciones 1-3). La ecuación uno demuestra un método de formación del enlace amida. En el caso de la ec.1, X puede elegirse de un grupo apropiado tal como OH, Cl y F, o de cualquier grupo que pueda activar un grupo carbonilo para el desplazamiento por una amina (por ejemplo, OSu, imidazol, etc.).



ec. 1

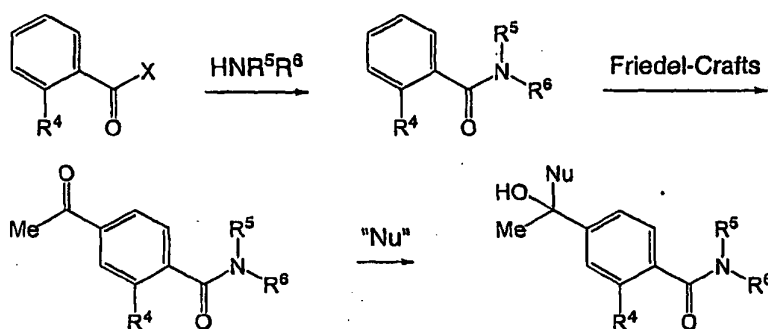
Puede ayudarse al acoplamiento al que se hace referencia en la ec. 1 mediante el uso de bases orgánicas o inorgánicas, que activan agentes tales como HBTU, y también mediante catalizadores, en particular mediante aquellos catalizadores que se conocen en la técnica que ayudan en la formación de enlaces amida, tales como DMAP, HOBT, etc. Parejas de acoplamiento adecuados 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 y así sucesivamente. Los expertos en la técnica reconocerán que hay otras posibles combinaciones que también darán como resultado el producto deseado.

La instalación del grupo -CR¹R²R³ puede producirse antes o después de la reacción de acoplamiento principal, y el grupo puede modificarse adicionalmente en diversas ocasiones durante la preparación de las moléculas reivindicadas. La ecuación 2 demuestra un método, en el que el grupo -CR¹R²R³ puede instalarse en forma de una cetona antes de la reacción de acoplamiento principal, seguido por la modificación adicional para convertirse en los compuestos de la invención. Tras el acoplamiento principal, la adición de un nucleófilo ("Nu") tal como CF₃⁻ o CH₃⁻ a través de la adición de, por ejemplo, CF₃TMS, MeLi, MeMgBr o reactivos similares completa la instalación del grupo -CR¹R²R³. Esto puede ir seguido por la modificación adicional de sustituyentes para completar la preparación.



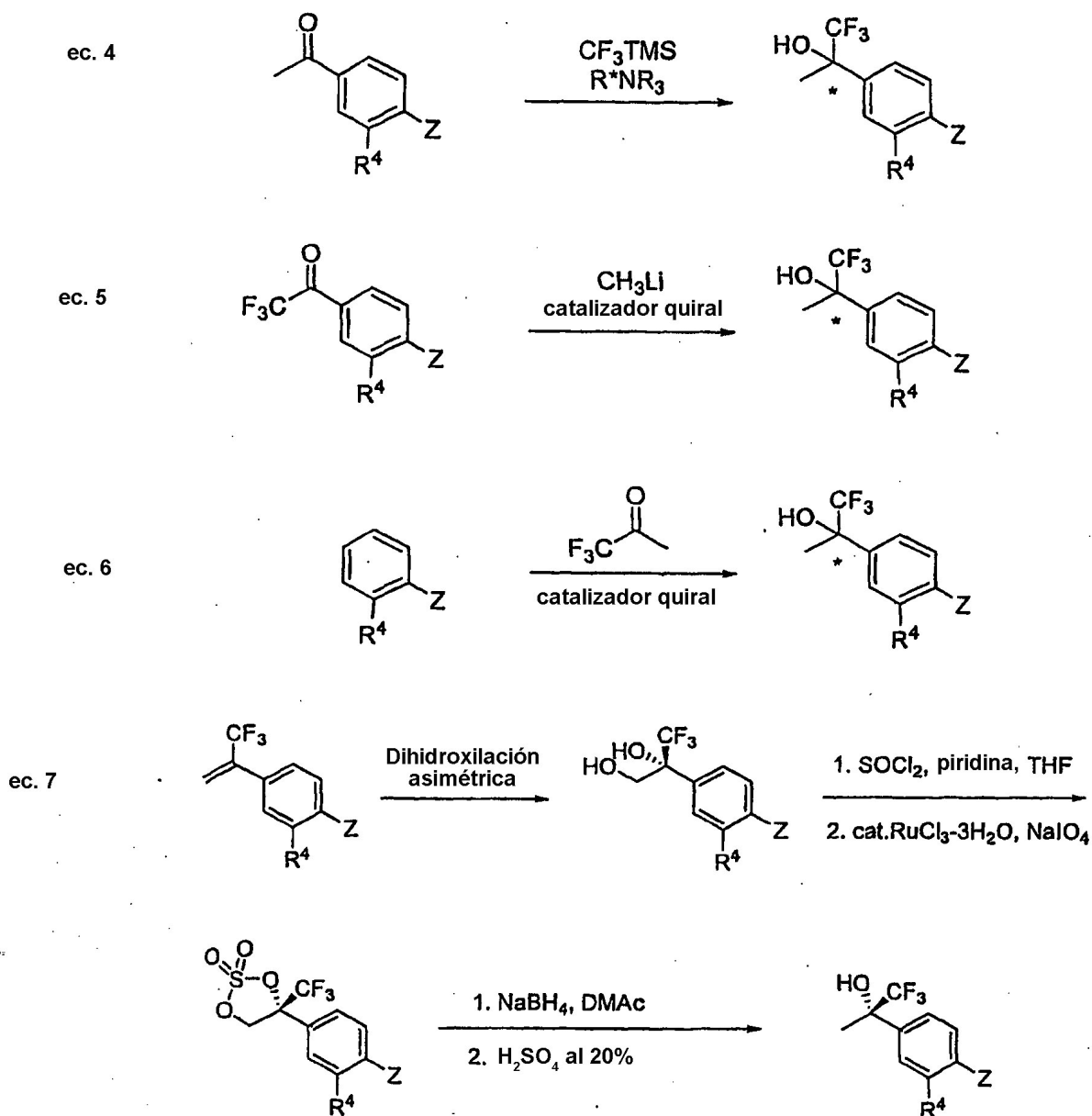
ec. 2

Alternativamente, el grupo -CR¹R²R³ puede instalarse tras el acoplamiento principal a través de la acilación de Friedel-Crafts, tal como se muestra en la ec. 3. Los expertos en la técnica entenderán que esto puede ser o no ventajoso dependiendo del patrón de sustituyente. La modificación adicional como en las ec. 1 y 2 proporciona los compuestos de la invención.



ec. 3

La introducción de un resto de trifluorometil-carbinol puede lograrse a través de una variedad de métodos, algunos de los cuales se muestran a modo de ejemplo en las ec. 4-6. Puede introducirse el grupo CF_3 mediante la adición a una cetona usando CF_3TMS y TBAF, o la base de amonio cuaternario de TBAF puede sustituirse con una base cuaternaria quiral, tal como en la ec. 4, para producir preferiblemente 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 mediada 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). Todavía otro método útil es la alquilación de Friedel-Crafts (ec. 6), que puede realizarse de forma que dé productos ópticamente activos a través del 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 del trifluorometilestireno puede ser un método altamente selectivo para sintetizar este tipo de carbinol quiral. La dihidroxilación brusca está bien establecida y habitualmente es altamente enantioselectiva. Tal como se muestra, el diol se transfiere al sulfato cíclico correspondiente. El sulfato puede reducirse entonces, la hidrólisis posterior da el carbinol deseado (ec. 7). Un experto en la técnica entenderá que se dispone de una variedad de métodos para esta transformación. Para la preparación más eficaz de cualquier compuesto particular en las reivindicaciones, un experto en la técnica reconocerá que los momentos de la introducción del grupo $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ pueden variar, y puede ser la transformación primera, última o intermedia en la preparación de un compuesto dado.



Se ha usado una variedad de los métodos descritos anteriormente para preparar los compuestos de la invención, algunos de los cuales se facilitan a modo de ejemplo en los ejemplos.

Composiciones farmacéuticas

- 5 Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias individuales 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 farmacéuticas individuales de la invención pueden ser adecuadas para 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 farmacéuticas unitarias individuales de la invención son adecuadas para 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 farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; sellos; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; escayolas; disoluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores nasales o inhaladores); geles; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para 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 farmacéuticas líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden
- 15

reconstituirse para proporcionar formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La composición, la forma y el tipo de formas farmacéuticas de la invención variarán normalmente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma farmacéutica usada en el tratamiento agudo de la inflamación o una enfermedad relacionada puede contener cantidades mayores de uno o más de los principios activos que comprende que una forma farmacéutica usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma farmacéutica parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los principios activos que comprende que una forma farmacéutica oral usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Éstas y otras formas en las que variarán entre sí las formas farmacéuticas específicas englobadas por esta invención serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas típicas comprenden uno o más portadores, excipientes o diluyentes. Los expertos en la técnica de farmacia conocen bien los excipientes adecuados y en el presente documento se facilitan ejemplos no limitativos de excipientes adecuados. Que un excipiente particular sea adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma farmacéutica depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica incluyendo, pero sin limitarse a, el modo en que se administrará la forma farmacéutica a un paciente. Por ejemplo, formas farmacéuticas orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para su uso en formas farmacéuticas parenterales. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los principios activos específicos en la forma farmacéutica.

Esta invención engloba además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras (por ejemplo, <1% de agua) que comprenden los principios activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, un 5%) se acepta ampliamente en las técnicas farmacéuticas como medio de simulación del almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la semivida o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del 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 importancia puesto que se encuentra comúnmente humedad durante la fabricación, manipulación, acondicionamiento, almacenamiento, transporte y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras de la invención pueden prepararse usando componentes anhidros o que contienen baja humedad y en condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas 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 la humedad durante la fabricación, acondicionamiento y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras pueden acondicionarse usando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua de manera que puedan incluirse en kits de medicamentos adecuados. Ejemplos de acondicionamientos adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas metálicas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), paquetes de blister y paquetes de tiras.

La invención engloba además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos que reducen la tasa a la que se descompondrá el principio activo. Tales compuestos, que se denominan en el presente documento "estabilizadores" incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos.

Los derivados de benzamida pueden administrarse a un mamífero (ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, ganado bovino, cerdo, mono etc.) como un modulador de 11 β -HSD1, un fármaco profiláctico o terapéutico para la diabetes, un fármaco profiláctico o terapéutico para una complicación de la diabetes (retinopatía, nefropatía, neuropatía, infarto cardíaco y infarto cerebral basados en arteriosclerosis etc.), un fármaco profiláctico o terapéutico para la hiperlipemia, un fármaco profiláctico o terapéutico para la obesidad, enfermedad neurodegenerativa y similares, o un fármaco profiláctico o terapéutico de enfermedades mediadas por 11 β -HSD1.

Los derivados de benzamida pueden administrarse a un mamífero con un agente terapéutico adicional para el tratamiento de una enfermedad, tal como diabetes u obesidad, con la ayuda 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.

Dependiendo de la enfermedad que va a tratarse y del estado de paciente, los compuestos de la invención pueden administrarse mediante vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, infusión o inyección intracisternal, inyección o implante subcutáneo), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica, local) y pueden formularse, solos o conjuntamente, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos.

convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables, apropiados para cada vía de administración. La invención también contempla la administración de los compuestos de la invención en una formulación de depósito, en la que el principio activo se libera a lo largo de un periodo de tiempo definido.

En el caso de una administración combinada, los derivados de benzamida pueden administrarse simultáneamente con otro agente terapéutico que sea útil para el tratamiento o la prevención de la diabetes, la obesidad u otra enfermedad o pueden administrarse en un momento anterior a o posterior a otro agente terapéutico. En el caso de la administración combinada, puede administrarse una composición farmacéutica que contiene el derivado de benzamida y un agente terapéutico adicional. Alternativamente, una composición farmacéutica que contiene el derivado de benzamida y una composición farmacéutica que contiene un agente terapéutico adicional pueden administrarse por separado. 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, contemplándose la administración de una a varias veces al día (por ejemplo, una vez a la semana). Además, el compuesto puede administrarse en una dosis más pequeña. El agente farmacéutico combinado puede administrarse a una dosis empleada generalmente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes u obesidad o a una dosis más pequeña de ésta.

Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de principios activos en una forma farmacéutica pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitarse a, la vía mediante la que va a administrarse a los pacientes. Sin embargo, las formas farmacéuticas típicas de la invención comprenden un derivado de benzamida, o una sal, solvato, clatrato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En el tratamiento o la prevención de la diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunitarios, depresión u otros estados o trastornos asociados con la modulación de una hidroxisteroide deshidrogenasa, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día que puede administrarse en dosis individuales o múltiples. Un nivel de dosificación a modo de ejemplo será de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 25 mg/kg por día o aproximadamente de 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. En otras realizaciones, un nivel de dosificación adecuado puede ser de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 25 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg por 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 por día dentro del intervalo de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 2000 mg por día, administrados como una dosis individual una vez al día por la mañana pero normalmente como dosis divididas a lo largo del día tomadas con alimentos. En una realización, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis igualmente divididas. Un intervalo de dosis diaria puede ser de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 500 mg por día, o entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 300 mg por día. En el tratamiento del paciente, la terapia puede iniciarse a una dosis inferior, quizá desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 25 mg, y puede aumentarse si es necesario hasta desde aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 2000 mg por día o bien como una dosis individual o bien en dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente.

Para la terapia de 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 componente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la invención con un AINE, la razón en peso del compuesto de la invención con respecto al AINE oscilará generalmente desde aproximadamente 1000:1 hasta aproximadamente 1:1000, tal como de aproximadamente 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.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán 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 y modo y el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad del estado particular y la terapia subyacente del huésped.

Formas farmacéuticas orales

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como formas farmacéuticas diferenciadas, tales como, pero sin limitarse a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Tales formas farmacéuticas contienen cantidades predeterminadas de principios activos, y pueden prepararse mediante métodos de farmacia bien conocidos para los expertos en la técnica. Véase generalmente, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas farmacéuticas orales típicas de la invención se preparan combinando el(los) principio(s) activo(s) en una

mezcla completa con al menos un excipiente según las técnicas de obtención de compuestos farmacéuticos convencionales. Los excipientes pueden adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Por ejemplo, excipientes adecuados para su uso en formas farmacéuticas 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 farmacéuticas 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 farmacéuticas unitarias orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Tales formas farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas se preparan mezclando de manera uniforme y completa los principios activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego dando forma al producto en la presentación deseada si es necesario.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse mediante compresión o moldeo. Los comprimidos fabricados por compresión pueden prepararse mediante la compresión en una máquina adecuada de los principios activos en una forma que fluye libremente tal como polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un excipiente. Los comprimidos moldeados pueden obtenerse mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas farmacéuticas 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 farmacéuticas 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, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, (por ejemplo, N.^{os} 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas 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 las 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 farmacéutica.

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 (disponibles 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 carboximetilcelulosa de sodio vendida como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103TM y Almidón 1500 LM.

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 demasiado disgregante pueden disgregarse en el almacenamiento, mientras que los que contienen demasiado poco, no pueden disgregarse a la tasa deseada o en las condiciones deseadas. Por tanto, debe usarse una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiado ni demasiado poco para alterar de manera perjudicial la liberación de los principios activos para formar formas farmacéuticas orales sólidas de la invención. La cantidad de disgregante usado varía basándose en el tipo de formulación y es fácilmente discernible para los expertos habituales en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden desde aproximadamente el 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.

Los disgregantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, poliacrilina 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.

Los lubricantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas 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, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de 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 Piano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se usan, los lubricantes se usan normalmente en una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento peso de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas en las que se incorporan.

Para 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 para el paciente que va a tratarse. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día, tal como, por ejemplo, una o dos veces por día.

Formas farmacéuticas de liberación retardada

Los principios activos de la invención pueden administrarse mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que los expertos habituales en la técnica conocen bien. 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; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566. Tales formas farmacéuticas pueden usarse para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, 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 diversas proporciones. Formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas para 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 farmacéuticas unitarias individuales adecuadas para la administración oral tales como, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos oblongos que se adaptan para la liberación controlada.

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

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

Formas farmacéuticas parenterales

Pueden administrarse formas farmacéuticas parenterales a pacientes mediante diversas vías incluyendo, pero sin limitarse a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración evita normalmente las defensas naturales del paciente contra contaminantes, las formas farmacéuticas parenterales pueden ser estériles o pueden esterilizarse antes de su administración a un paciente. Los ejemplos de formas farmacéuticas 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 su reconstitución para dar formas farmacéuticas libres de material particulado para su administración a seres humanos.

Los expertos en la técnica conocen bien vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas farmacéuticas parenterales de la invención. 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 cloruro de sodio y dextrosa e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con 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.

- 5 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 farmacéuticas parenterales de la invención.

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

Formas farmacéuticas transdérmicas y tópicas

- 10 Las formas farmacéuticas 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. Véase, 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 farmacéuticas transdérmicas incluyen parches de "tipo reservorio" o "tipo matriz", que pueden aplicarse a la piel y llevarse durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de principios activos.

- 15 Los expertos en las técnicas farmacéuticas conocen bien excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas farmacéuticas transdérmicas y tópicas englobadas por esta invención, y dependen del tejido particular al que se aplicará una forma farmacéutica o composición farmacéutica dada. Teniendo esto en cuenta, 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 son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. También pueden añadirse agentes de humectación o humectantes a composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas si se desea. Se conocen bien en la técnica ejemplos de tales componentes adicionales. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990).

- 25 Dependiendo del tejido específico que va a tratarse, pueden usarse componentes adicionales antes de, conjuntamente con, o posteriormente al tratamiento con principios activos de la invención. Por ejemplo, pueden usarse potenciadores de la penetración para ayudar en la administración de los principios activos al tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, alcohol oleílico y alcohol tetrahidrofúrrico; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; grados de 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).

- 35 El pH de una composición farmacéutica o forma farmacéutica, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma farmacéutica, puede ajustarse también para mejorar la administración de uno o más principios activos. De manera similar, puede ajustarse la polaridad de un portador de disolvente, su fuerza iónica o tonicidad para mejorar la administración. También pueden añadirse compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más principios activos de modo que se mejore la administración. En este sentido, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agentes de emulsificación o tensioactivo, y como agente potenciador de la penetración o potenciador de la administración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

Formas farmacéuticas mucosas y administración pulmonar

- 45 Las formas farmacéuticas 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. Véase, 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). Pueden formularse formas farmacéuticas adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad oral como colutorios o como geles orales. En una realización, el aerosol comprende un portador. En otra realización, el aerosol está libre de portador.

- 50 También puede administrarse un compuesto de la invención directamente al pulmón mediante inhalación (véase por ejemplo, Tong *et al.*, publicación internacional n.º WO 97/39745; Clark *et al.*, publicación internacional n.º WO 99/47196). Para administración mediante inhalación, puede administrarse convenientemente un derivado de benzamida al pulmón mediante varios dispositivos diferentes. Por ejemplo, puede usarse un inhalador de dosis medida ("MDI") que utiliza botes que contienen un propelente de bajo punto de ebullición adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado para administrar un derivado de benzamida directamente al pulmón. Están disponibles dispositivos de MDI de varios proveedores tales como 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough y Vectura.

Alternativamente, puede usarse un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI) para administrar un derivado de benzamida al pulmón (véase, por ejemplo, Raleigh *et al.*, Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting, 1999, 40, 397). Los dispositivos de DPI usan normalmente un mecanismo tal como una descarga de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un recipiente, que entonces puede inhalarse por el paciente. También se conocen bien en la técnica dispositivos de DPI y pueden adquirirse de varios proveedores que incluyen, por ejemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose y Vectura. Una variación popular es el sistema de DPI de múltiples dosis ("MDDPI"), que permite la administración de más de una dosis terapéutica. Están disponibles dispositivos de MDDPI de compañías 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 de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón para estos sistemas.

Otro tipo de dispositivo que puede usarse para administrar 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 de fármaco líquidas que pueden inhalarse entonces directamente en el pulmón.

En una realización, se usa un dispositivo nebulizador para administrar un derivado de benzamida al pulmón. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de formulaciones de fármaco líquidas usando, por ejemplo, energía ultrasónica para formar partículas finas que pueden inhalarse fácilmente (véase por ejemplo, Verschöyle *et al.*, British J Cancer, 1999, 80, supl. 2, 96). Los ejemplos de nebulizadores incluyen dispositivos suministrados por Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (véase, 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), Aventis y Batelle Pulmonary Therapeutics. Actualmente están en investigación compuestos inhalados, administrados mediante dispositivos nebulizadores, como tratamientos para cáncer aerodigestivo (Engelke *et al.*, póster 342 en la American Association of Cancer Research, San Francisco, Calif., 1-5 de abril de 2000) y cáncer de pulmón (Dahl *et al.*, póster 524 en la American Association of Cancer Research, San Francisco, Calif., 1-5 de abril de 2000).

En una realización, se usa un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD") para administrar un derivado de benzamida al pulmón. Los dispositivos de aerosol EHD usan energía eléctrica para aerosolizar suspensiones o disoluciones de fármaco líquidas (véase 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). Las propiedades electroquímicas del compuesto de la formulación de la invención pueden ser parámetros importantes a optimizar cuando se administra 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 administrar más eficazmente fármacos al pulmón que las tecnologías de administración pulmonar existentes. El experto en la técnica conocerá otros métodos de administración intrapulmonar de un derivado de benzamida y están dentro del alcance de la invención.

Las formulaciones de fármaco líquidas adecuadas para su uso con nebulizadores y dispositivos de pulverización líquida y 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 un líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Los expertos en la técnica conocen otros métodos de formulación de suspensiones o disoluciones de fármaco líquidas adecuadas para su uso en dispositivos de aerosol (véase, por ejemplo, Biesalski, patente estadounidense n.º 5.112.598; Biesalski, documento 5.556.611). También puede formularse un compuesto de la invención en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, que contienen, por ejemplo, bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, también puede formularse un derivado de benzamida 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 hidrófobos o poliméricos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados ligeramente solubles, por ejemplo, como una sal ligeramente soluble.

Otros sistemas de administración

Alternativamente, pueden emplearse otros sistemas de administración farmacéutica. Liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración que pueden usarse para administrar un derivado de benzamida. También pueden emplearse determinados disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque habitualmente con el coste de mayor toxicidad. También puede administrarse un compuesto de la invención en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (Sefton, CRC Crit. Ref Biomed Bag., 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 (véase *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, *J Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.*, 1983, 23, 61; véase 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, requiriendo por tanto sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en *Medical Applications of Controlled Release*, citado anteriormente, vol. 2, pág. 115 (1984)). Puede usarse otro sistema de liberación controlada (véase por ejemplo, Langer, *Science*, 1990, 249, 1527).

Los expertos en las técnicas farmacéuticas conocen bien excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas farmacéuticas mucosas abarcadas por esta invención, y dependen del sitio o método particular con el que se administrará una forma farmacéutica o composición farmacéutica dada. Teniendo esto 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 son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Se conocen bien en la técnica ejemplos de tales componentes adicionales. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma farmacéutica, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma farmacéutica, puede ajustarse también para mejorar la administración de uno o más principios activos. De manera similar, puede ajustarse la polaridad de un portador de disolvente, su fuerza iónica o tonicidad para mejorar la administración. También pueden añadirse compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más principios activos de modo que se mejore la administración. En este sentido, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agentes de emulsificación o tensioactivo, y como agente potenciador de la penetración o potenciador de la administración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

Usos terapéuticos de los derivados de benzamida

En una realización, la invención proporciona métodos de tratamiento o prevención de un estado o trastorno asociado con la modulación de hidroxisteroide deshidrogenasas administrando a un paciente que tiene tal estado o trastorno una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención. En un grupo de realizaciones, 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 β -HSD1.

Tratamiento o prevención de la diabetes

Pueden tratarse o prevenirse la diabetes o estados diabéticos mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida.

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

En una realización, el tipo de diabetes que está tratándose es diabetes tipo II.

Tratamiento o prevención de la obesidad

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

La obesidad puede tener determinantes genéticos, medioambientales (por ejemplo, gastar menos energía de la que se consume) y determinantes regulatorios. La obesidad incluye obesidad exógena, hiperinsular, 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 arteriopatía coronaria, están asociados comúnmente con la obesidad.

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

Tratamiento o prevención de otros estados

Otros estados que pueden tratarse o prevenirse administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida incluyen, pero no se limitan a, cualquier estado que sea sensible a la modulación, tal como inhibición, de hidroxisteroide deshidrogenasas o isoformas específicas de las mismas, y de ese modo se beneficie de la administración de un modulador de este tipo. Los estados representativos en este sentido 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, niveles bajos de HDL, niveles altos de HDL, hiperglicemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y síndrome de Cushing; enfermedades asociadas con los mismos tales como hipertensión, aterosclerosis, reestenosis vascular, retinopatía y nefropatía; trastornos neurológicos tales como enfermedad neurodegenerativa, neuropatía y atrofia muscular progresiva; trastornos cognitivos, tales como trastornos del aprendizaje relacionados con la edad, demencia, neurodegeneración, así como para la mejora de la función cognitiva en sujetos que oscilan desde los gravemente discapacitados (por ejemplo, demencia asociada a Parkinson o Alzheimer) a los levemente discapacitados (por ejemplo, deterioro de la memoria asociado con la edad, deterioro cognitivo inducido por fármacos) a sujetos no discapacitados (por ejemplo, potenciadores cognitivos para la población general) (véase, Sandeep, *et al.*, PNAS, disponible electrónicamente en www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0306996101); trastornos relacionados con andrógenos y/o estrógenos tales como cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama, hiperplasia prostática benigna, cáncer de ovarios, cáncer uterino y pseudohermafroditismo masculino; endometriosis, demencia, depresión, psoriasis, glaucoma, osteoporosis, infecciones virales, trastornos inflamatorios y trastornos inmunitarios.

Agentes terapéuticos adicionales

En una realización, los presentes métodos para tratar o prevenir 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 momento en el que se ejerce el efecto terapéutico del otro agente terapéutico se solapa con el momento en el que se ejerce el efecto terapéutico del derivado de benzamida.

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

Tales otros agentes, o fármacos, pueden administrarse, mediante una ruta y en una cantidad comúnmente usada para la misma, simultánea o secuencialmente con un derivado de benzamida. En una realización, una composición farmacéutica contiene tales otros fármacos además del compuesto de la invención cuando se usa un derivado de benzamida al mismo tiempo con uno o más otros fármacos. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las que también contienen uno o más otros principios activos o agentes terapéuticos, además de un derivado de benzamida.

En una realización, para el tratamiento o la prevención de la diabetes, puede administrarse un derivado de benzamida con otro agente terapéutico, incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antidiabéticos tales como insulina, insulina inhalada (Exuber®), miméticos de insulina, secretagogos de insulina, sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, meglinitida, glimepirida, gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropresnivesimida, tolbutamida, acetohexamida, glicopiramida, carbutamida, glibonurida, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolclamida y tolazamida), biguanidas (por ejemplo, metformina (Glucophage®)), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa y miglitol), compuestos de tiazolidinona (por ejemplo, rosiglitazona (Avandia®), troglitazona (Rezulin®), ciglitazona, pioglitazona (Actos®) y englitazona), reguladores de la glucosa pandrial (por ejemplo, repaglinida y nateglinida) y antagonistas del receptor de glucagón.

En otra realización, para el tratamiento o la prevención de la obesidad, puede administrarse un derivado de benzamida con otro agente terapéutico, incluyendo, pero sin limitarse a, agonistas del receptor adrenérgico β 3, leptina o derivados de la misma, antagonistas de neuropéptido Y (por ejemplo, NPY5) y mazindol.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un derivado de benzamida, o bien administrados por separado o bien en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a: (i) agentes hipocolesterolemiantes tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina, simvastatina (Zocor®), pravastatina, fluvastatina, atorvastatina (Lipitor®) y otras estatinas), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), vitamina B₃ (también conocida como ácido nicotínico o niacina), vitamina B₆ (piridoxina), vitamina B₁₂ (cianocobalamina), derivados de ácido fibrico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzaifibrato), probucol, nitroglicerina e inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, beta-sitosterol e inhibidores de acilCoA-colesterol aciltransferasa (ACAT) tales como melinamida), inhibidores de HMG-CoA sintasa, inhibidores de escualeno epoxidasa e inhibidores de escualeno sintetasa; (ii) agentes antitrombóticos, tales como agentes trombolíticos (por ejemplo, estreptocinasa, alteplasa, anistreplasa y reteplasa),

5 derivados de heparina, hirudina y warfarina, β -bloqueantes (por ejemplo, atenolol), agonistas β -adrenérgicos (por ejemplo, isoproterenol), antagonistas de angiotensina II, inhibidores de ACE y vasodilatadores (por ejemplo, nitroprusiato de sodio, clorhidrato de nicardipina, nitroglicerina y enalaprilat); (iii) agonistas de PPAR, por ejemplo, agonistas de PPAR γ y PPAR δ ; (iv) antagonistas de DP; (v) lubricantes o emolientes tales como vaselina y lanolina, agentes queratolíticos, derivados de vitamina D₃ (por ejemplo, calcipotrieno y calcipotriol (Dovonex®)), PUVA, antralina (Drithrocreme®), etretinato (Tegison®) e isotretinoína; (vi) terapias contra el glaucoma tales como agonistas colinérgicos (por ejemplo, pilocarpina y carbachol), inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, fisostigmina, neostigmina, demacarium, isofluorato 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 adrenérgicos α_2 -selectivos (por ejemplo, apraclonidina y brimonidina), β -bloqueantes (por ejemplo, timolol, betazolol, levobunolol, carteolol y metipranolol), análogos de prostaglandina (por ejemplo, latanoprost) y diuréticos osmóticos (por ejemplo, glicerina, manitol e isosorbida); corticosteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, dexametasona, fluticasona e hidrocortisona, y análogos de corticosteroides tales como budesonida; (vii) inmunosupresores tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, Rapamune®) y otros inmunosupresores de tipo FK-506, y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetilo (CellCept®); (viii) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados de ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclozico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), 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), oxicamas (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y sulfasalazina) y las pirazolonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (ix) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®); (xi) inhibidores de 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 y profármacos de los mismos.

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 se combina un derivado de benzamida con un AINE, la razón en peso del compuesto de la invención con respecto al AINE oscilará generalmente entre aproximadamente 1000:1 y aproximadamente 1:1000, tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 1:200. Combinaciones de un derivado de benzamida y otros principios activos estarán también generalmente dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

Kits

40 La invención engloba kits que pueden simplificar la administración de los derivados de benzamida o la 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 farmacéutica unitaria está en un envase, 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 farmacéutica unitaria está en un envase que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de benzamida como un liofilizado o sal farmacéuticamente aceptable. En este caso, el kit puede comprender además otro envase que contiene una disolución útil para la reconstitución del liofilizado o la disolución de la sal. El kit puede comprender también una etiqueta o instrucciones impresas para el uso de los derivados de benzamida.

En una realización adicional, el kit comprende una forma farmacéutica unitaria de una composición de la invención.

50 Los kits de la invención pueden comprender además uno o más dispositivos que son útiles para administrar las formas farmacéuticas 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 contiene opcionalmente las formas farmacéuticas unitarias.

55 Debe indicarse que pueden omitirse uno o más átomos de hidrógeno o grupos metilo de las estructuras dibujadas de manera consecuente con la notación abreviada aceptada de tales compuestos orgánicos, y que un experto en la técnica de la química orgánica apreciaría fácilmente su presencia.

Ejemplos

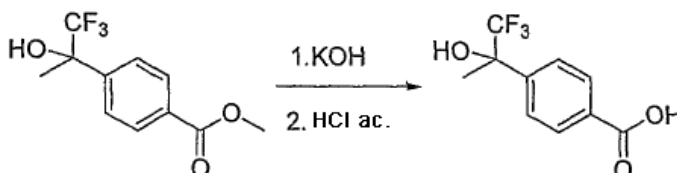
Preparación de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico

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



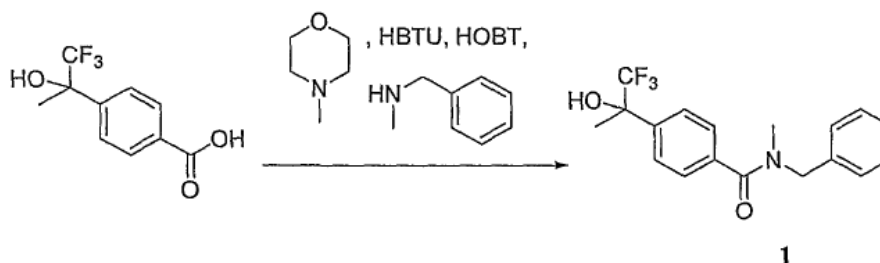
A una mezcla de 4-acetilbenzoato de metilo (5,0 g, 28,1 mmol) y CF_3SiMe_3 (12,5 ml, 84,2 mmol) en THF (150 ml) se le añadió TBAF (1,0 M, 78,6 ml, 78,6 mmol) gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla durante 2,5 h a temperatura ambiente, se diluyó con Et_2O (100 ml). Se lavó la disolución con NaHCO_3 acuoso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

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



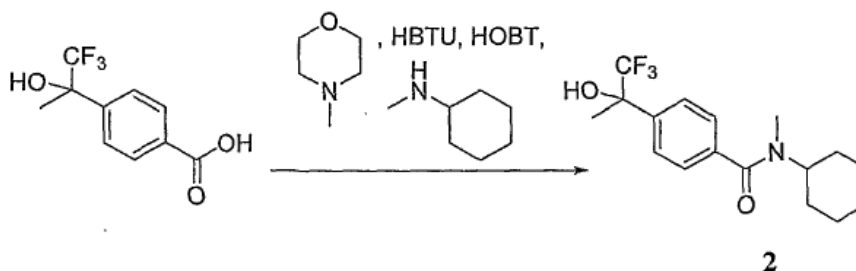
Se sometió a reflujo una mezcla de 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoato de metilo (6,0 g, 24,2 mmol) y KOH (2,72 g, 48,4 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y H_2O (50 ml) durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se evaporó el 1,4-dioxano a vacío. Se acidificó el residuo acuoso con HCl 2 N y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se lavaron los extractos con salmuera y se secaron. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando EtOAc-Hexano 3:7, dio ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (4,93 g). ^1H -RMN (CDCl_3) 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). EM 235,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 1-Preparación de N-bencil-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (1)



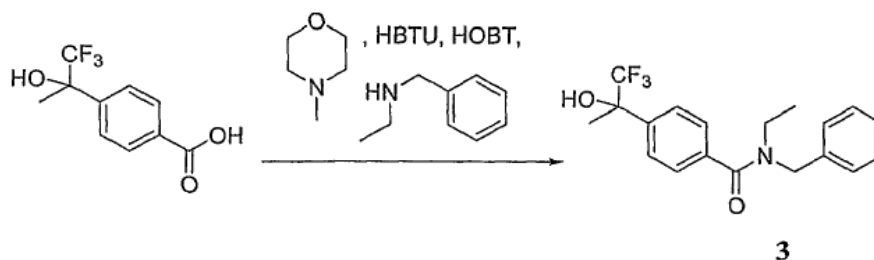
Se agitó una mezcla de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (30,0 mg, 0,128 mmol), HBTU (73 mg, 0,192 mmol), HOBT (26 mg, 0,192 mmol), 4-metilmorfolina (0,03 ml, 0,218 mmol) y N-metil(fenil)metanamina (0,14 ml, 1,28 mmol) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con Et_2O (10 ml). Se lavó la disolución con agua y salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando EtOAc-Hexano 3:7, dio la amida N-bencil-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (42,4 mg). ^1H -RMN (CD_3OD) δ 7,70 (a, 2 H), 7,51 (a, 2 H), δ 7,40-7,30(m, 4 H), 7,22(a, 1 H), 4,80(s, 1,32 H), 4,51(s, 0,68 H), 3,05(s, 0,96 H), 2,93(s, 1,94 H), 1,80(a, 3H). EM 338,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 2-Preparación de N-ciclohexil-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (2)



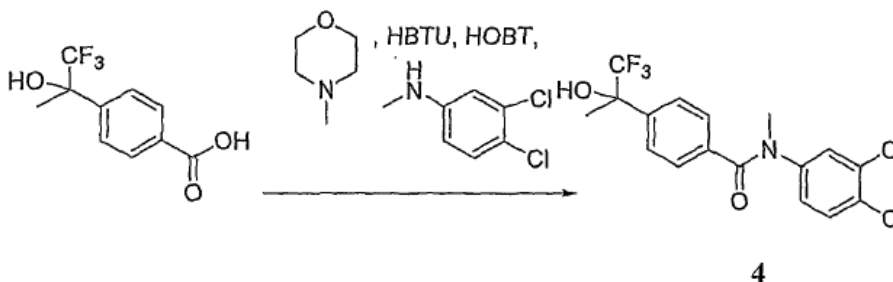
Se agitó una mezcla de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (30,0 mg, 0,128 mmol), HBTU (73 mg, 0,192 mmol), HOBT (26 mg, 0,192 mmol), 4-metilmorfolina (0,03 ml, 0,218 mmol) y N-metilciclohexanamina (0,17 ml, 1,28 mmol) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con Et₂O (10 ml). Se lavó la disolución con agua y salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando EtOAc-Hexano 3:7, dio la amida N-ciclohexil-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (41,1 mg). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 7,71 (a, 2 H), 7,38 (a, 2 H), 4,41(a, 0,45 H), 3,45 (a, 0,55 H), 2,98(a, 1,65 H), 2,85 (a, 1,35 H), 1,90-1,40 (m, incluyendo un singlete a δ 1,75, 11 H), 1,20-0,76 (m, 2 H). EM 330,1 (M+H⁺).

Ejemplo 3-Preparación de N-bencil-N-etil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (3)



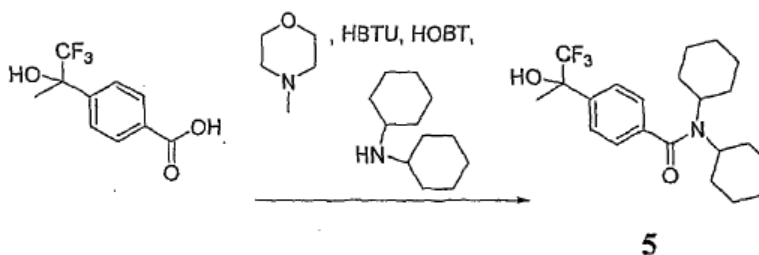
Se agitó una mezcla de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (30,0 mg, 0,128 mmol), HBTU (73 mg, 0,192 mmol), HOBT (26 mg, 0,192 mmol), 4-metilmorfolina (0,03 ml, 0,218 mmol) y N-bencil-N-etilamina (0,18 ml, 1,28 mmol) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con Et₂O (10 ml). Se lavó la disolución con agua y salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando EtOAc-Hexano 3:7, dio la amida N-bencil-N-etil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (26,8 mg). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 7,60 (a, 2 H), 7,46 (d, J= 8,0 Hz, 2 H), δ 7,38-7,32(m, 3 H), 7,30 (d, J= 8,1 Hz, 1 H), 7,20(a, 1 H), 4,82 (a, 1,10 H), 4,50 (a, 0,90 H), 3,51 (a, 0,90 H), 3,22 (a, 1,10 H), 2,50(a, 1H), 1,77 (a, 3H), 1,35-1,05 (m, 3 H). EM 352,1 (M+H⁺).

Ejemplo 4-Preparación de N-(3,4-diclorofenil)-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



Se agitó una mezcla de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (30,0 mg, 0,128 mmol), HBTU (73 mg, 0,192 mmol), HOBT (26 mg, 0,192 mmol), 4-metilmorfolina (0,03 ml, 0,218 mmol) y 3,4-dicloro-N-metilbenzenamina (0,20 ml, 1,28 mmol) en DMF (1,5 ml) a 110°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con Et₂O (10 ml). Se lavó la disolución con agua y salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando EtOAc-Hexano 3:7, dio la amida N-(3,4-diclorofenil)-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (6,6 mg). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 7,57(d, J= 8,5 Hz, 2 H), 7,44(d, J= 2,5 Hz, 1 H), 7,43(d, J= 8,5 Hz, 1 H), 7,38(d, J= 8,5 Hz, 2 H), 7,13(dd, J= 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 5,52 (s, 1 H), 3,48 (s, 3H), 1,70 (s, 3H). EM 392,0 (M+H⁺).

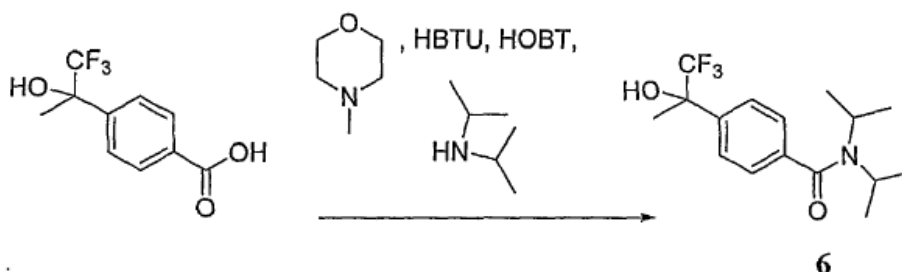
Ejemplo 5-Preparación de N,N-diciclohexil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (5)



Se agitó una mezcla de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (46,2 mg, 0,197 mmol), HBTU (112 mg, 0,296 mmol), HOBT (40,0 mg, 0,296 mmol), 4-metilmorfolina (0,04 ml, 0,335 mmol) y diciclohexilamina (0,40 ml, 1,97 mmol) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con Et₂O (10 ml).

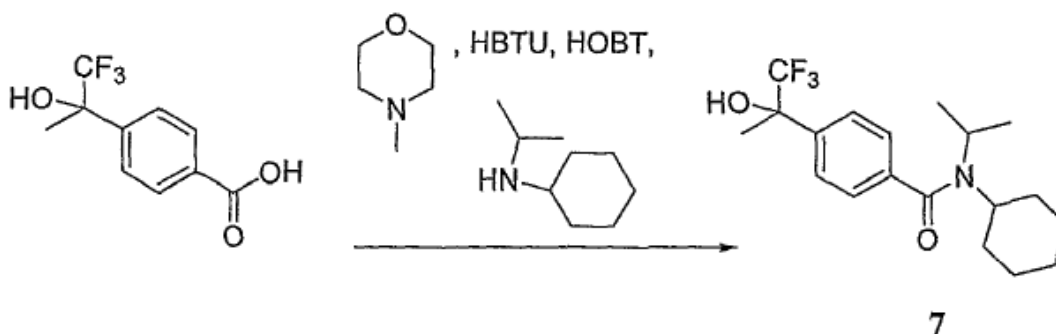
Se lavó la disolución con agua y salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando EtOAc-Hexano 3:7, dio la amida N,N-diciclohexil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (45,3 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 3,40-3,00 (m, 2 H), 2,68 (a, 1 H), 1,85-1,72 (m, incluyendo un singlete a δ 1,78, 7 H), 1,72-1,40 (m, 8 H), 1,35-0,95 (m, 8 H). EM 398,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Ejemplo 6-Preparación de N,N-diisopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (6)



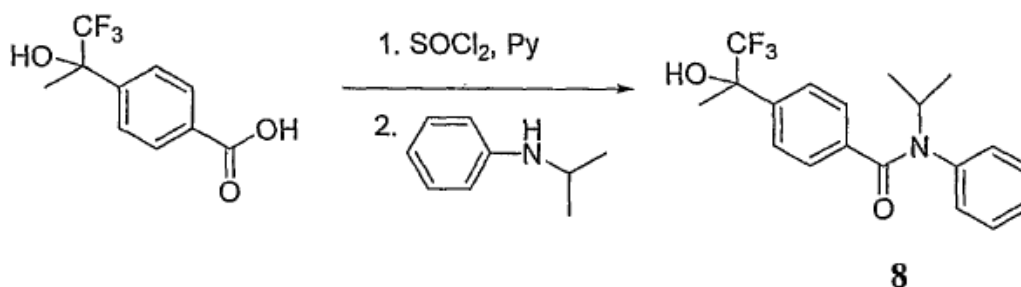
10 Se agitó una mezcla de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (46,2 mg, 0,197 mmol), HBTU (112 mg, 0,296 mmol), HOBT (40,0 mg, 0,296 mmol), 4-metilmorfolina (0,04 ml, 0,335 mmol) y diisopropilamina (0,28 ml, 1,97 mmol) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con Et_2O (10 ml). Se lavó la disolución con agua y salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando EtOAc-Hexano 3:7, dio la amida N,N-diisopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (14,1 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 3,82 (a, 1 H), 3,64 (a, 1 H), 1,73 (s, 3 H), 1,52 (a, 6 H), 1,16 (a, 6 H). EM 318,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 7-Preparación de N-ciclohexil-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (7)



15 Se agitó una mezcla de ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (46,2 mg, 0,197 mmol), HBTU (112 mg, 0,296 mmol), HOBT (40,0 mg, 0,296 mmol), 4-metilmorfolina (0,04 ml, 0,335 mmol) y N-isopropilciclohexanamina (0,32 ml, 1,97 mmol) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con Et_2O (10 ml). Se lavó la disolución con agua y salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando EtOAc-Hexano 3:7, dio la amida N-ciclohexil-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (52,7 mg). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,00-3,00 (m, 2 H), 2,65 (a, 1 H), 1,90-1,72 (m, incluyendo un singlete a δ 1,78, 5 H), 1,78-1,40 (m, 7 H), 1,40-0,95 (m, 7 H). EM 358,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

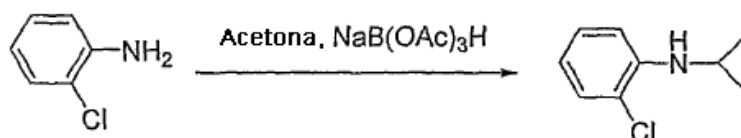
Ejemplo 8-Preparación de N-isopropil-N-fenil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (8)



25 A ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (50,0 mg, 0,21 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron SOCl_2 (0,02 ml, 0,32 mmol) y piridina (0,03 ml, 0,42 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 2 h y se enfrió

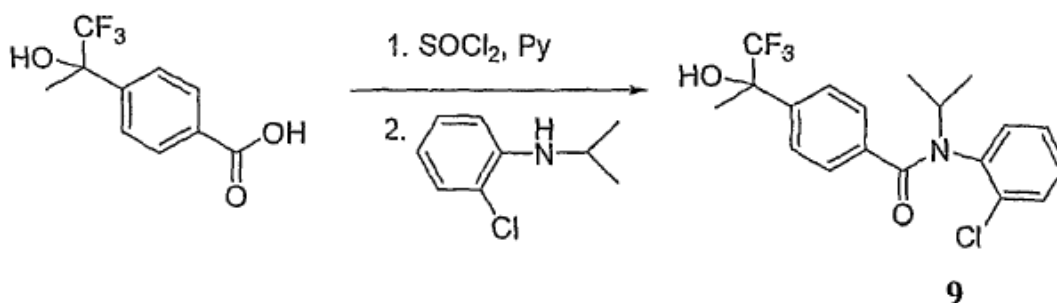
hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió N-isopropilbencenamina (0,04 ml, 0,315 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 (10 ml). Se lavó la disolución con CuSO_4 acuoso saturado, agua y salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando EtOAc-Hexano 3:7, dio la amida N-isopropil-N-fenil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (62,5 mg). ^1H -RMN (CD_3OD) δ 7,42 (a, 2 H), 7,31-7,18 (m, 5 H), 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,00(a, 1 H), 1,61(s, 3 H), 1,22(m, 6 H). EM 352,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 9-Preparación de N-(2-clorofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (9)



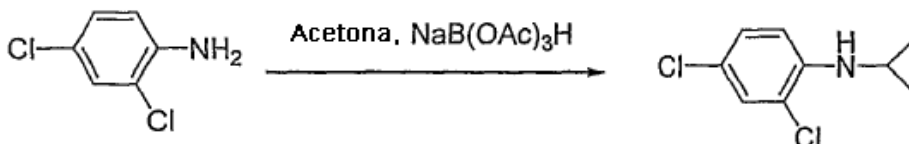
2-Cloro-N-isopropilbencenamina.

A 2-clorobencenamina (500 mg, 3,23 mmol) y acetona (1,2 ml, 16,1 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (10 ml) se le añadió $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (2,74 g, 12,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:9, dio la amina 2-cloro-N-isopropilbencenamina (0,40 g). ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,64 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,35(a, 1 H), 3,70(m, 1 H), 1,30(a, 6 H).



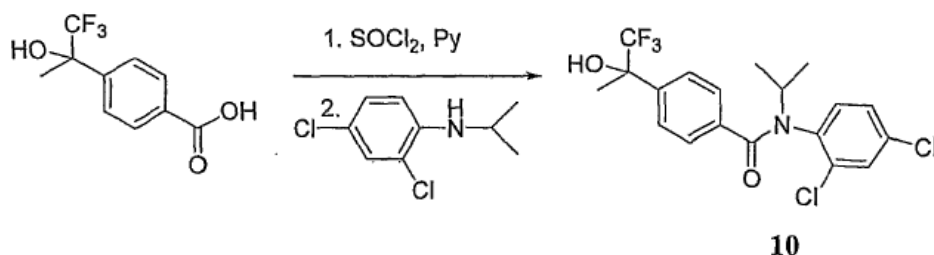
A ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (50,0 mg, 0,21 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron SOCl_2 (0,02 ml, 0,32 mmol) y piridina (0,03 ml, 0,42 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 2 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió 2-cloro-N-isopropilbencenamina (70 mg, 0,42 mmol), y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 (10 ml). Se lavó la disolución con CuSO_4 acuoso saturado, agua y salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando EtOAc-Hexano 3:7, dio la amida N-(2-clorofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (69,2 mg). ^1H -RMN (CD_3OD) δ 7,50-7,20 (m, 8 H), 3,31(m, 1H), 1,62(s, 3 H), 1,44(d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,13(d, J = 6,4 Hz, 3 H). EM 386,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 10-Preparación de N-(2,4-diclorofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (10)



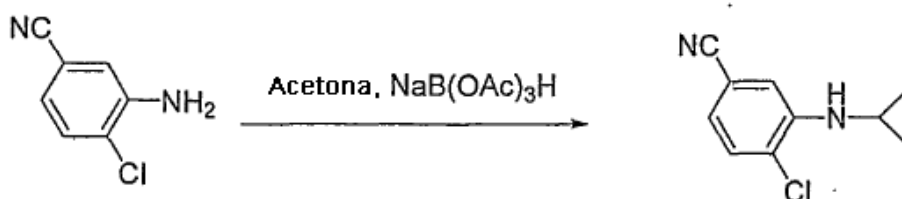
2,4-Dicloro-N-isopropilbencenamina

A 2,4-diclorobencenamina (500 mg, 3,09 mmol) y acetona (1,2 ml, 16,1 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (10 ml) se le añadió $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (2,62 g, 12,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:9, dio la amina 2,4-dicloro-N-isopropilbencenamina (0,38 g). ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,27(s, 1H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,18(a, 1 H), 3,66(m, 1 H), 1,28(a, 6 H). EM 204,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



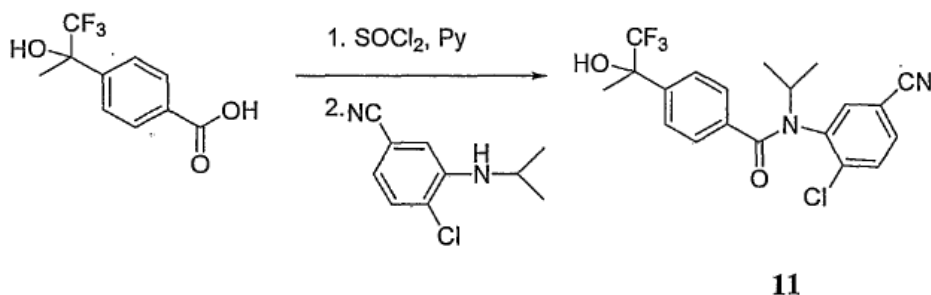
A ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropán-2-il)benzoico (50,0 mg, 0,21 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron SOCl_2 (0,02 ml, 0,32 mmol) y piridina (0,03 ml, 0,42 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 2 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió 2,4-dicloro-N-isopropilbencenamina (85 mg, 0,42 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 (10 ml). Se lavó la disolución con CuSO_4 acuoso saturado, agua y salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando EtOAc-Hexano 3:7, dio la amida N-(2,4-diclorofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropán-2-il)benzamida (68,1 mg). ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,50-7,15 (m, incluyendo un singlete a δ 7,20, 7 H), 4,18(a, 0,5 H), 3,65 (a, 0,5 H), 2,41(a, 1H), 1,71(s, 3 H), 1,40(a, 3 H), 1,13(d, J= 6,8 Hz, 3 H). EM 420,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 11-Preparación de N-(2-cloro-5-cianofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropán-2-il)benzamida (II)



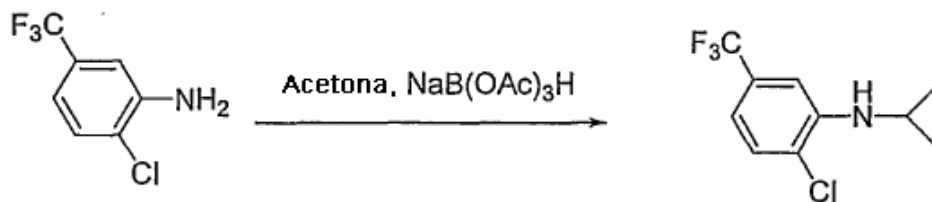
4-Cloro-3-(isopropilamino)benzonitrilo.

A 3-amino-4-clorobenzonitrilo (470 mg, 3,09 mmol) y acetona (1,2 ml, 16,1 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (10 ml) se le añadió $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (2,62 g, 12,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando MeOH- CH_2Cl_2 1:9, dio la amina 4-cloro-3-(isopropilamino)benzonitrilo (0,35 g). ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,33 (d, J= 9,0 Hz, 1 H), 6,90 (d, J= 9,0 Hz, 1 H), 6,88(s, 1H), 4,35(a, 1 H), 3,67(m, 1 H), 1,31 (a, 6 H).



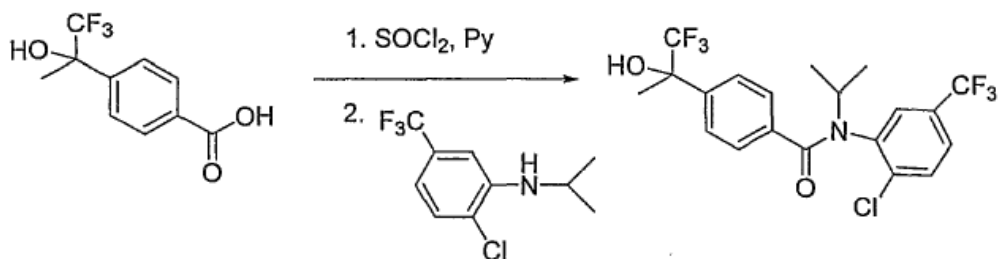
A ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropán-2-il)benzoico (50,0 mg, 0,21 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron SOCl_2 (0,02 ml, 0,32 mmol) y piridina (0,03 ml, 0,42 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 2 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió 4-cloro-3-(isopropilamino)benzonitrilo (81 mg, 0,42 mmol), y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 (10 ml). Se lavó la disolución con CuSO_4 acuoso saturado, agua y salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando EtOAc-Hexano 3:7, dio la amida N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropán-2-il)benzamida (5,5 mg). ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,99(s, 1H), 7,75-7,15 (m, 6 H), 4,55(s, 1 H), 1,64(s, 3 H), 1,44(a, 3 H), 1,24(d, J= 4,4 Hz, 3 H). EM 411,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 12-Preparación de N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropán-2-il)benzamida (12)



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

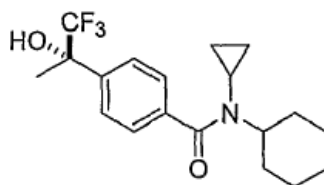
- 5 A 2-cloro-5-(trifluorometil)bencenamina (430 mg, 3,09 mmol) y acetona (1,2 ml, 16,1 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (10 ml) se le añadió $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (2,62 g, 12,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:9, dio la amina 2-cloro-N-isopropil-5-(trifluorometil)bencenamina (0,35 g). ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,35 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H), 6,87 (s, 1H), 6,86 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H), 4,48 (a, 1 H), 3,73(m, 1 H), 1,32 (a, 6 H).



12

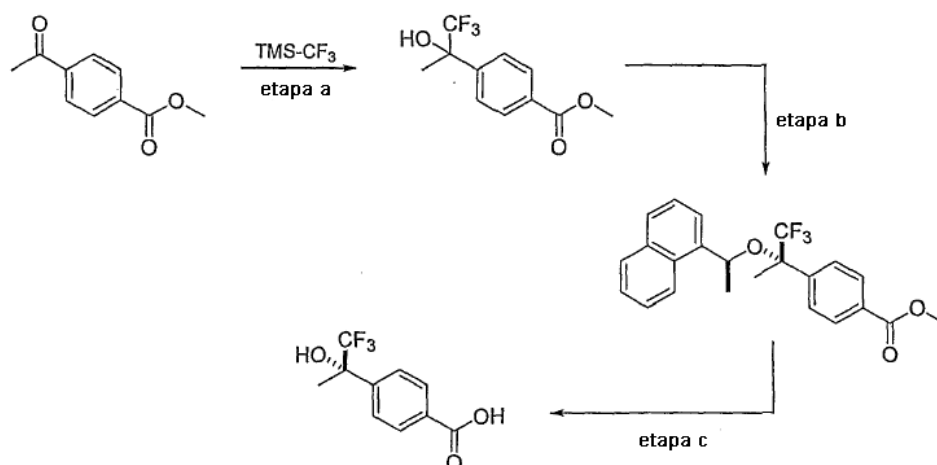
- 10 A ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropán-2-il)benzoico (50,0 mg, 0,21 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron SOCl_2 (0,02 ml, 0,32 mmol) y piridina (0,03 ml, 0,42 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 2 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió 2-cloro-N-isopropil-5-(trifluorometil)bencenamina (100 mg, 0,42 mmol), y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla con CH_2Cl_2 (10 ml). Se lavó la disolución con CuSO_4 acuoso saturado, agua y salmuera, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo, usando EtOAc-Hexano 3:7, dio la amida N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropán-2-il)benzamida (43,8 mg). ^1H -RMN (CD_3OD) δ 7,90-7,10 (m, 7 H), 3,75(a, 1H), 1,73(s, 3 H), 1,43(a, 3 H), 1,16(a, 3 H). EM 454,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 15

Ejemplo 13-Preparación de (S)-N-ciclohexil-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropán-2-il)benzamida (13)



13

- 20 Preparación de ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropán-2-il)benzoico ópticamente activo



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

Se cargó 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 con 96,6 g de TMS-CF₃ (0,68 mol, 2,0 equiv.) a 0°C. Se dejó agitar la disolución durante 30 min. Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (680 ml, 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 la adición, se dejó agitar la disolución durante 30 min. adicionales y calentarse hasta temperatura ambiente. Se concentró la disolución a presión reducida. Se diluyó la mezcla con NaHCO₃ saturado, se extrajo (4 x 10% de MeOH/CH₂Cl₂). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 15% de EtOAc/Hexanos) dio 67 g del producto como un aceite naranja (0,27 mol).

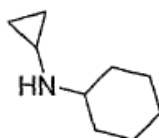
4-((S)-1,1,1-Trifluoro-2-(((S)-1-(naftalen-1-il)etil)carbamoiloxi)-propan-2-il)benzoato de metilo.

Se cargó un matraz de 500 ml que contenía una porción del producto obtenido anteriormente (25 g, 0,1 mol, 1,0 equiv.) en 150 ml de CH₂Cl₂ con 19,7 g de DMAP (0,16 mol, 1,6 equiv.) a 0°C. Se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (28,5 g, 0,14 mol, 1,4 equiv.) en porciones. Se dejó agitar la mezcla resultante durante 15 min. a 0°C y 3,0 h a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se añadió (S)-1-(1-naftalenil)etanamina (34,2 g, 0,2 mol, 2,0 equiv.) en porciones. Tras la adición, se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con 6 x NaOH 1 M, HCl 1 N y salmuera. Se secaron los extractos orgánicos y se concentraron a presión reducida. Se separaron los dos diastereómeros mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 15% de metil-t-butil éter/Hexanos). Se recogió la primera parte de las dos manchas cercanas y se concentró a presión reducida dando 14 g del diastereómero (S,S) como un aceite incoloro (31,4 mmol).

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

Se cargó un matraz de 250 ml que contenía el producto obtenido anteriormente (13,5 g, 30 mmol, 1,0 equiv.) con 70 ml de THF, 30 ml de H₂O, 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 CH₂Cl₂. Se acidificó la fase acuosa con HCl 2 N hasta pH ~ 4 y se extrajo (5 x 10% de MeOH/CH₂Cl₂). Se secaron los extractos orgánicos (MgSO₄), se concentraron a presión reducida dando 7,5 g del producto como un sólido blanco (32,0 mmol).

Preparación de N-ciclopropilciclohexilamina



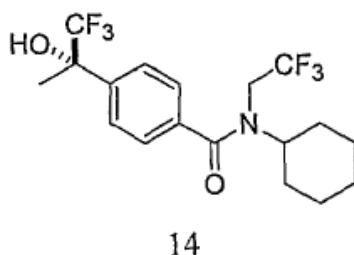
A ciclohexanona (1,0 ml, 10 mmol) en dicloroetano (30 ml) se le añadió ciclopropilamina (0,70 ml, 10 mmol), NaBH(OAc)₃ (3,18 g, 15 mmol) y AcOH (0,57 ml, 10 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 10 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (60 ml) y se acidificó hasta pH 2 con HCl 5 N seguido por eliminación de la porción orgánica. Se llevó la porción acuosa hasta pH > 12 con NaOH 5 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos recogidos con Na₂SO₄ y se eliminaron los disolventes orgánicos volátiles a vacío proporcionando el compuesto intermedio deseado.

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

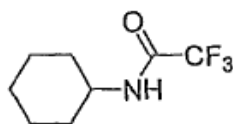
A ácido 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (0,10 g, 0,43 mmol), HBTU (0,19 g, 0,51 mmol) y HOBt

(0,072 g, 0,53 mmol) se le añadió DMF (1 ml) y base de Hünig (0,18 ml, 1,0 mmol). Se activó el ácido agitando a temperatura ambiente durante 5 min. Al éster activado se le añadió N-ciclopropilciclohexilamina (0,13 g, 0,86 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h, se vertió en H₂O (7 ml), se acidificó con HCl 5 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 ml). Se lavaron los extractos orgánicos con NaOH 1 N (4 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se eliminaron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente del 20 al 30% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó N-ciclohexil-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida racémica. La HPLC quiral (Chiracel AD-H, isocrática 10% de IPA en hexanos) proporcionó los isómeros R que eluían antes y los isómeros S que eluían después, 35 mg y 37 mg, respectivamente. Isómero S: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,40-0,50 (m, 2H), 0,51-0,61 (m, 2H), 1,12-1,25 (m, 1H), 1,33-1,45 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 7H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,53-2,6 (m, 1 H), 2,83 (s, 1H), 4,03-4,15 (sa, 1H), 7,47 (d, J= 9 Hz 2H), 7,58 (d, J= 9 Hz, 2H).

Ejemplo 14-Preparación de (S)-N-ciclohexil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida

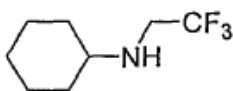


Preparación de N-ciclohexil-2,2,2-trifluoroacetamida



A una disolución enfriada con hielo de ciclohexilamina (1,0 ml, 8,8 mmol), CH₂Cl₂ (18 ml) y piridina (0,74 ml, 9,2 mmol) se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético. Se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 X 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío produciendo 1,6 g de la acetamida deseada.

Preparación de N-(2,2,2-trifluoroetil)ciclohexilamina



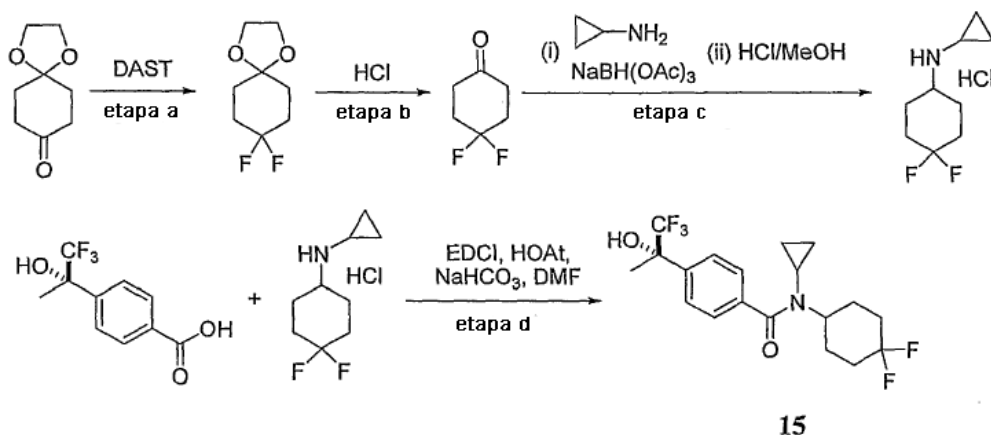
Se añadió lentamente BH₃ 1 M en THF (23 ml) directamente a N-ciclohexil-2,2,2-trifluoroacetamida sólida enfriada con hielo bajo atmósfera de nitrógeno. Se retiró el baño de hielo del sistema y se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, se trató con MeOH (6,7 ml) y se devolvió al reflujo durante 5 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua (100 ml) y se acidificó hasta pH 2 con HCl 5 N. Tras la extracción con CH₂Cl₂ (3 x 40 ml), se llevó la fase acuosa hasta pH 10 con NaOH 5 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados con Na₂SO₄ y se eliminó cuidadosamente el disolvente a vacío obteniendo 1,36 g de N-(2,2,2-trifluoroetil)ciclohexilamina volátil.

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

A una disolución de ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (0,10 g, 0,43 mmol), piridina (0,069, 0,86 mmol) y THF (1 ml) se le añadió SOCl₂ (0,046 ml, 0,64 mmol). Se agitó la reacción a 80°C durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se secuestró la mitad del cloruro de ácido para la reacción. A este material se le añadieron 2 equiv. de N-(2,2,2-trifluoroetil)ciclohexilamina (0,077 mg, 0,43 mmol). Se agitó la reacción de formación de amida a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua (5 ml), se acidificó con HCl 5 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 ml). Se lavaron los extractos orgánicos con NaOH 1 N (4 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se eliminaron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente del 20 al 30% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó 21 mg de (S)-N-ciclohexil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,10-1,20 (m, 3H), 1,42-1,65 (m, 3H), 1,74-1,85 (m, 7H), 2,68 (sa, 1H), 3,68 (sa, 1H), 4,02-4,19 (m, 2 H), 7,44 (d, J= 8 Hz, 2H), 7,66 (d, J= 8 Hz, 2H).

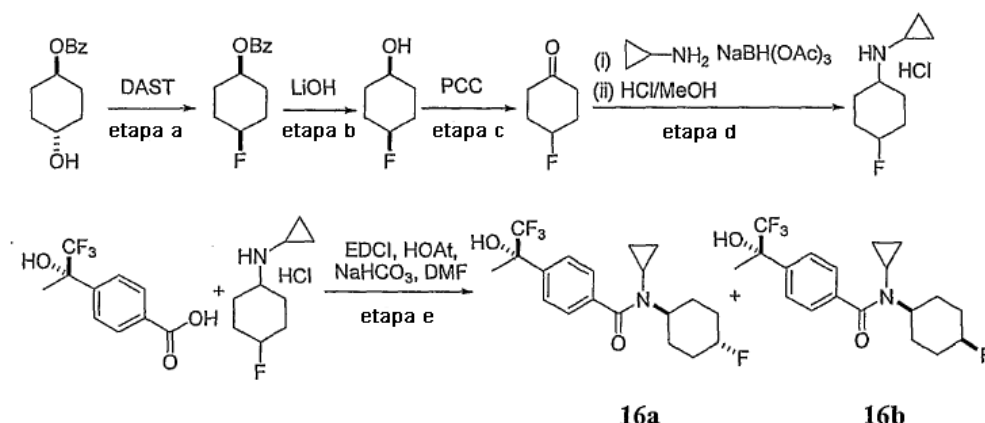
Ejemplo 15-Preparación de (S)-N-ciclopropil-N-(4,4-difluorociclohexil)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-

il)benzamida (15)



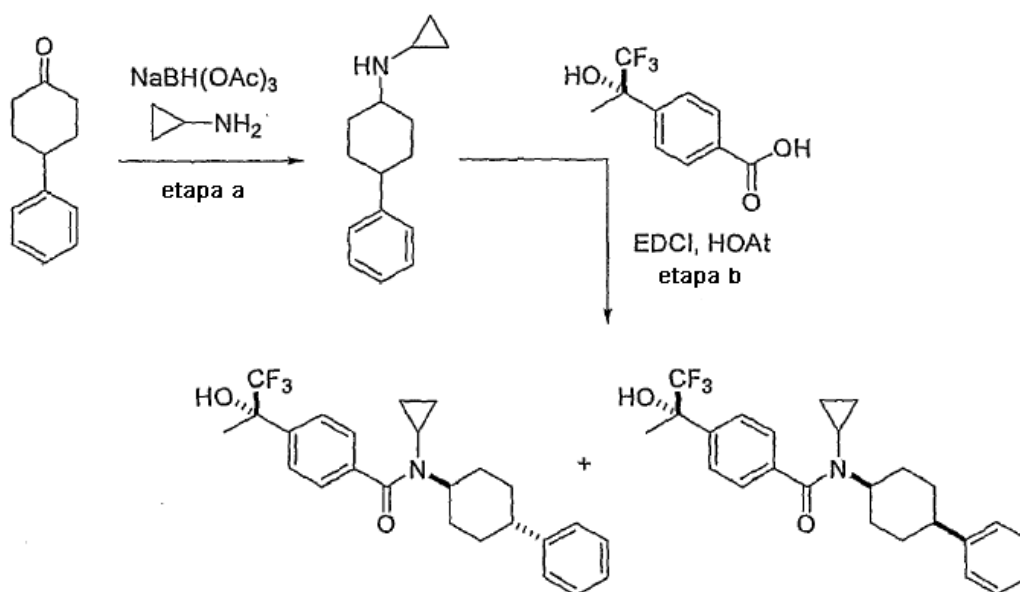
(S)-N-ciclopropil-N-(4,4-difluorociclohexil)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida (15)

- 5 Etapa a. Se trató una disolución de monoetilen-acetal de 1,4-ciclohexanodiona (2,00 g, 12,8 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (60 ml) a 0°C con DAST (2,00 ml, 15,4 mmol, 1,2 equiv.). Tras agitarse a 0°C durante 30 min. y a 25°C durante 12 h, se diluyó la mezcla de reacción (CH_2Cl_2), se lavó (1 x NaHCO_3 acuoso saturado y 1 x salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo (SiO_2 , 10% de EtOAc/Hexanos) proporcionó 0,89 g del producto como un sólido amarillo (4,96 mmol).
- 10 Etapa b. Se trató una disolución de etilen-acetal de 4,4-difluorociclohexanona preparado anteriormente en la etapa a (250 mg, 1,40 mmol) en THF (12 ml) con ácido clorhídrico acuoso 3 N (8 ml). Tras agitar a 25°C durante 3 días, se eliminó el THF a presión reducida y se extrajo la reacción (4 x 10% de MeOH/ CH_2Cl_2). Se secó la fase orgánica combinada (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida proporcionando 60 mg del producto como un líquido amarillo (0,45 mmol).
- 15 Etapa c. Se trató una disolución de 4,4-difluorociclohexanona preparada anteriormente en la etapa b (60 mg, 0,45 mmol, 1,0 equiv.), ciclopropilamina (47 μl , 0,68 mmol, 1,5 equiv.) y AcOH (77 μl , 1,35 mmol, 3,0 equiv.) en $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (2,5 ml) a 0°C con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (190 mg, 0,90 mmol, 2,0 equiv.). Tras agitarse durante 12 h a 25°C , se extinguió la reacción (NaOH acuoso 1 N), se extrajo (5 x 10% de MeOH/ CH_2Cl_2), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se trató el residuo resultante con disolución de HCl metanólica 1,25 N (1 ml) y se concentró a presión reducida proporcionando 46 mg del producto como un sólido amarillo (0,22 mmol).
- 20 Etapa d. Se trató una disolución de clorhidrato de N-ciclopropil-4,4-difluorociclohexanamina preparada anteriormente en la etapa c (46 mg, 0,22 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (60 mg, 0,24 mmol, 1,1 equiv.) en DMF (0,8 ml) a 0°C con EDCI (64 mg, 0,33 mmol, 1,5 equiv.), HOAt (45 mg, 0,33 mmol, 1,5 equiv.) y NaHCO_3 (56 mg, 0,66 mmol, 3,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitar a 25°C durante 12 h, se diluyó la reacción (EtOAc) y se lavó (1 x ácido cítrico acuoso al 10%, 1 x NaHCO_3 saturado y 1 x salmuera). Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo (SiO_2 , 35% de EtOAc/Hexanos) dio 37 mg del producto como un sólido blanco (0,095 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,59 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 4,33-4,28 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,28-2,05 (m, 4H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 0,60-0,52 (m, 2H), 0,48-0,40 (m, 2H). EM (ESI) 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 25 Ejemplo 16-Preparación de N-ciclopropil-N-[(1r,4r)-4-fluorociclohexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida (16a) y N-ciclopropil-N-[(1s,4s)-4-fluorociclohexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida (16b)
- 30



N-ciclopopil-N-[(1R,4R)-4-fluorociclohexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il]benzamida (16a) y N-ciclopopil-N-[(1S,4S)-4-fluorociclohexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il]benzamida (16b).

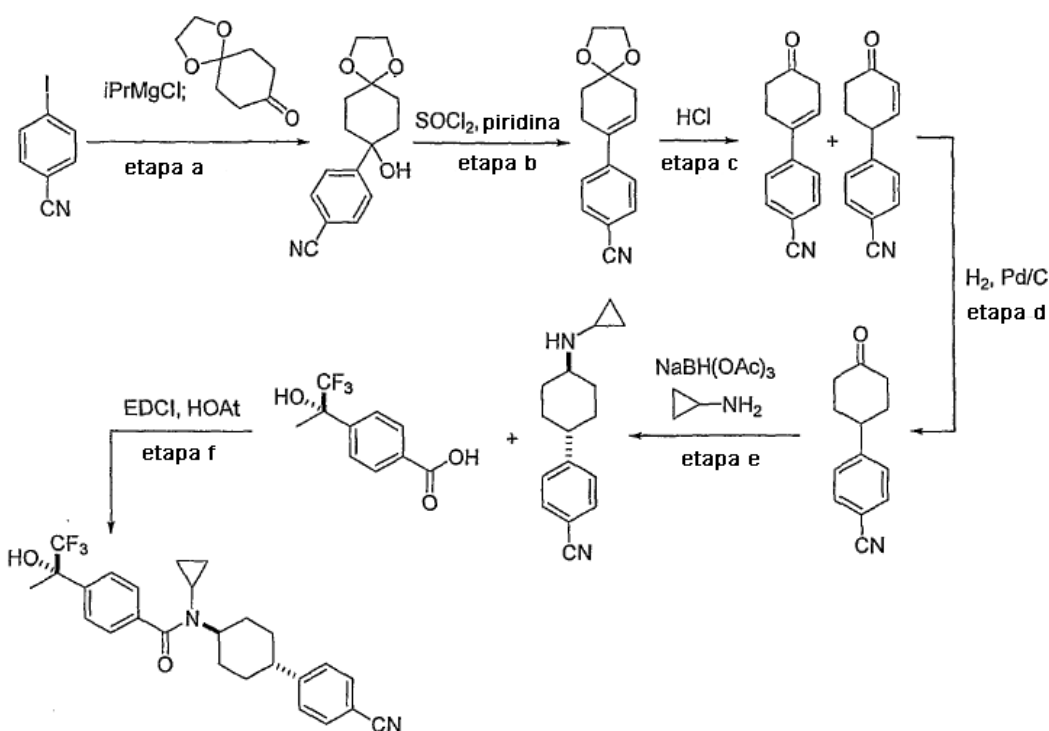
- 5 Etapa a. Se trató una disolución de (1R,4R)-benzoato de 4-hidroxiciclohexilo (5,26 g, 23,9 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (120 ml) a -78°C con una disolución de DAST (2,00 ml, 15,4 mmol, 1,2 equiv.) en CH_2Cl_2 (120 ml). Tras agitarse a -78°C durante 10 min, 0°C durante 1 h y a 25°C h durante 2 h, se diluyó la reacción (CH_2Cl_2), se lavó (1 x H_2O y 1 x salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo (SiO_2 , 5% de MTBE/Hexanos) proporcionó 1,01 g del producto como un sólido blanco (4,54 mmol).
- 10 Etapa b. Se trató una disolución de (1S,4S)-benzoato de 4-fluorociclohexilo preparado anteriormente en la etapa a (300 mg, 1,35 mmol) en THF/MeOH (v/v, 1/1, 5,4 ml) con LiOH acuoso 1,2 N (1,4 ml). Tras agitarse a 25°C durante 5 h, se diluyó la mezcla de reacción (H_2O) y se extrajo (5 x 10% de MeOH/ CH_2Cl_2). Se secó la fase orgánica combinada (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida proporcionando 150 mg del producto como un sólido amarillo (1,26 mmol).
- 15 Etapa c. Se trató una disolución de PCC (437 mg, 2,03 mmol, 1,6 equiv.) y tamiz molecular, 4 Å (polvo, 4,37 g) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0°C con una disolución de (1S,4S)-4-fluorociclohexanol preparado anteriormente en la etapa b (150 mg, 1,26 mmol). Tras agitarse durante 1 h a 25°C , se diluyó la reacción (Et_2O), se filtró (SiO_2), se lavó (Et_2O) y se concentró a presión reducida proporcionando 103 mg del producto como un líquido amarillo (0,89 mmol).
- 20 Etapa d. Se trató una disolución de 4-fluorociclohexanona preparada anteriormente en la etapa c (103 mg, 0,89 mmol, 1,0 equiv.), ciclopropilamina (140 μl , 2,02 mmol, 2,3 equiv.) y AcOH (230 μl , 4,02 mmol, 4,5 equiv.) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (7,5 ml) a 0°C con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (573 mg, 2,70 mmol, 3,0 equiv.). Tras agitarse durante 12 h a 25°C , se extinguió la reacción (NaOH acuoso 1 N), se extrajo (5 x 10% de MeOH/ CH_2Cl_2), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se trató el residuo resultante con disolución de HCl metanólica 1,25 N (3 ml) y se concentró a presión reducida proporcionando 170 mg del producto como un sólido amarillo (0,88 mmol).
- 25 Etapa e. N-ciclopopil-N-[(1R,4R)-4-fluorociclohexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il]benzamida (16a) y N-ciclopopil-N-[(1S,4S)-4-fluorociclohexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il]benzamida (16b). Se trató una disolución de clorhidrato de N-ciclopopil-4-fluorociclohexanamina preparado anteriormente en la etapa d (170 mg, 0,88 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzoico (226 mg, 0,97 mmol, 1,1 equiv.) en DMF (2,9 ml) a 0°C con EDCI (252 mg, 1,32 mmol, 1,5 equiv.), HOAt (179 mg, 1,32 mmol, 1,5 equiv.) y NaHCO_3 (222 mg, 2,63 mmol, 3,0 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_3 saturado y 1 x salmuera). Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo (SiO_2 , 20%-35% de EtOAc/Hexanos, elución en gradiente) dio 33 mg de 16a como un sólido blanco (0,087 mmol, 10%) y 47 mg de 16b como un sólido blanco (0,12 mmol).
- 30 16a: R_f = 0,30 (40% de EtOAc/hexanos). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,60-4,45 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 2,77-2,74 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 1,68-1,61 (m, 2H), 0,58-0,53 (m, 2H), 0,46-0,40 (m, 2H). EM (ESI) 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 35 16b: R_f = 0,25 (40% de EtOAc/hexanos). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,74 (d, J = 48 Hz, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 4H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,73-1,56 (m, 3H), 0,58-0,53 (m, 2H), 0,48-0,44 (m, 2H). EM (ESI) 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 40 Ejemplo 17-Preparación de N-ciclopopil-N-[trans-4-fenilciclohexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il]benzamida y N-ciclopopil-N-[cis-4-fenilciclohexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il]benzamida



a). Se trató una disolución de 4-fenilciclohexanona (500 mg, 2,87 mmol) en 1,2-dicloroetano (16 ml) a 0°C con ciclopropilamina (298 μ l, 4,31 mmol, 1,5 equiv.), ácido acético (329 μ l, 5,74 mmol, 2,0 equiv.) y NaBH(OAc)₃ (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), se lavó (1 x NaOH acuoso 1 N y 2 x salmuera). Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto como un líquido incoloro. Se usó el producto para la siguiente etapa sin purificación adicional.

b). Se trató una disolución de N-ciclopropil-4-fenilciclohexanamina preparada anteriormente en la etapa a (81 mg, 0,38 mmol, 1,1 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (80 mg, 0,34 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (1,7 ml) a 0°C con EDCI (85 mg, 0,44 mmol, 1,3 equiv.), HOAt (60 mg, 0,44 mmol, 1,3 equiv.) y NaHCO₃ (57 mg, 0,68 mmol, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la reacción (EtOAc), se lavó (1 x ácido cítrico acuoso al 10%, 1 x NaHCO₃ acuoso saturado y 1 x salmuera). Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 20% de EtOAc/Hexanos) dio el producto trans como un sólido blanco (R_f = 0,22 en un 25% de EtOAc/Hexanos): ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz, isómero trans) δ 7,59 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,32-7,18 (m, 5H), 4,28-4,18 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 3H), 2,08-1,99 (m, 6H), 1,79 (s, 3H), 1,69-1,59 (m, 2H), 0,61-0,57 (m, 2H), 0,54-0,48 (m, 2H); EM(ESI) 432 [M+H]⁺. La elución adicional usando más disolvente polar (SiO₂, 25% de EtOAc/Hexano) proporcionó el isómero cis como un sólido blanco (R_f = 0,20 en un 25% de EtOAc/Hexanos).

Ejemplo 18 - Preparación de N-[trans-4-(4-cianofenil)ciclohexil]-N-ciclopropil-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida



a). A una disolución de 4-yodobenzonitrilo (15,0 g, 65,5 mmol) en THF (135 ml) se le añadió una disolución de iso-PrMgCl en THF (2,0 M, 36,0 ml, 72,1 mmol, 1,1 equiv.) a - 20°C gota a gota a lo largo de 10 min. y se agitó la reacción a - 20°C durante 1 h. Entonces se añadió gota a gota una disolución de monoetilen-acetal de 1,4-ciclohexanodiona (11,3 g, 72,1 mmol, 1,1 equiv.) en THF (100 ml) a - 20°C a lo largo de 20 min. Tras agitarse a 25°C durante 1 h, se diluyó la reacción resultante (EtOAc) y se lavó (1 x NH₄Cl acuoso saturado y 1 x salmuera). Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante recristalización (EtOAc/n-Hexano, v/v = 1/2) proporcionó el producto como un sólido blanco.

b). A una disolución de 4-(8-hidroxi-1,4-dioxo-espiro[4,5]dec-8-il)-benzonitrilo preparado anteriormente en la etapa a (9,50 g, 36,6 mmol) en piridina (73 ml) se le añadió cloruro de tionilo (15,0 ml, 5,6 equiv.) a - 10°C gota a gota a lo largo de 10 min. Tras agitarse durante 2 h a 0°C, se diluyó la reacción (EtOAc) y se lavó (3 x HCl 1 N enfriado con hielo y 1 x salmuera). Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto como un sólido de color amarillo pálido. Se usó el producto para la siguiente etapa sin purificación adicional.

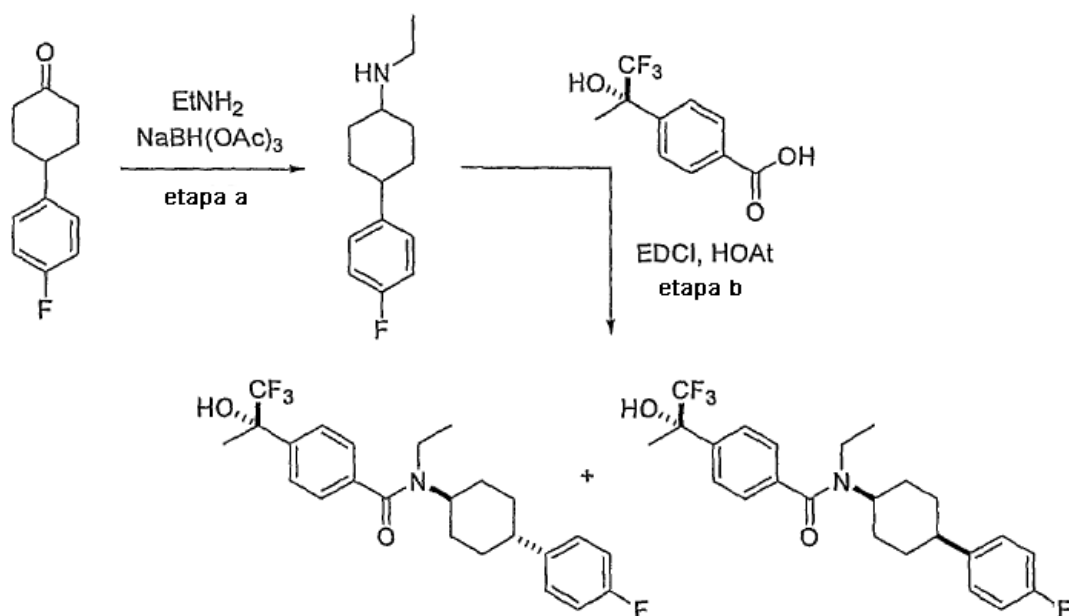
c). A una disolución de 4-(1,4-dioxo-espiro[4,5]dec-7-en-8-il)-benzonitrilo bruto preparado anteriormente en la etapa b (36,6 mmol) en THF (150 ml) se le añadió HCl 3 N (100 ml). Tras agitarse durante 16 h, se diluyó la reacción (EtOAc) y se lavó (1 x salmuera, 1 x NaHCO₃ acuoso saturado y 1 x salmuera). Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto como un sólido amarillo. Se usó el producto para la siguiente etapa sin purificación adicional.

d). A una disolución de la mezcla bruta de 4-(4-oxo-ciclohex-1-enil)-benzonitrilo y 4-(4-oxo-ciclohex-1-enil)-benzonitrilo preparados anteriormente en la etapa c (36,6 mmol) en EtOAc (120 ml) se le añadió Pd al 10%-C (900 mg) y se desgasificó la reacción (3 x vacío y H₂). Tras agitarse 7 horas bajo atmósfera de H₂, se añadió Pd al 10%-C adicional (500 mg) y se agitó la reacción resultante durante 12 h adicionales bajo atmósfera de H₂. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida dando 4-(4-oxo-ciclohexil)-benzonitrilo como un sólido blanco. Se usó el producto para la siguiente etapa sin purificación adicional.

e). Se trató una disolución de 4-(4-oxo-ciclohexil)-benzonitrilo bruto preparado anteriormente en la etapa d (36,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (170 ml) a 0°C con ciclopropilamina (3,80 ml, 54,7 mmol, 1,5 equiv.), ácido acético (4,19 ml, 73,2 mmol, 2,0 equiv.) y NaBH(OAc)₃ (15,5 g, 73,2 mmol, 2,0 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 (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 20-30% de EtOAc/n-Hexano que contenía un 2,5% de TEA, elución en gradiente) dio la amina cis (R_f = 0,50 en un 40% de EtOAc/n-Hexano que contenía un 2,5% de TEA). La elución adicional usando más disolvente polar (30-50% de EtOAc/n-Hexano que contenía un 2,5% de TEA, elución en gradiente) proporcionó la amina trans como un sólido de color amarillo pálido (R_f = 0,25 en un 40% de EtOAc/n-Hexano que contenía un 2,5% de TEA).

f). Se trató una disolución de 4-[trans-4-(ciclopropilamino)ciclohexil]benzonitrilo (6,30 g, 26,2 mmol) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (6,14 g, 26,2 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (66 ml) a 0°C con EDCI (6,53 g, 34,1 mmol, 1,3 equiv.), HOAt (4,64 g, 34,1 mmol, 1,3 equiv.) y NaHCO₃ (4,40 g, 52,4 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 (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante recristalización (3 x 50% de EtOAc/n-Hexano) proporcionó el producto de amida como un sólido blanco: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,25-4,15 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 3H), 2,20-1,92 (m, 6H), 1,80 (s, 3H), 1,69-1,59 (m, 2H), 0,61-0,57 (m, 2H), 0,54-0,48 (m, 2H); EM(ESI) 457 [M+H]⁺.

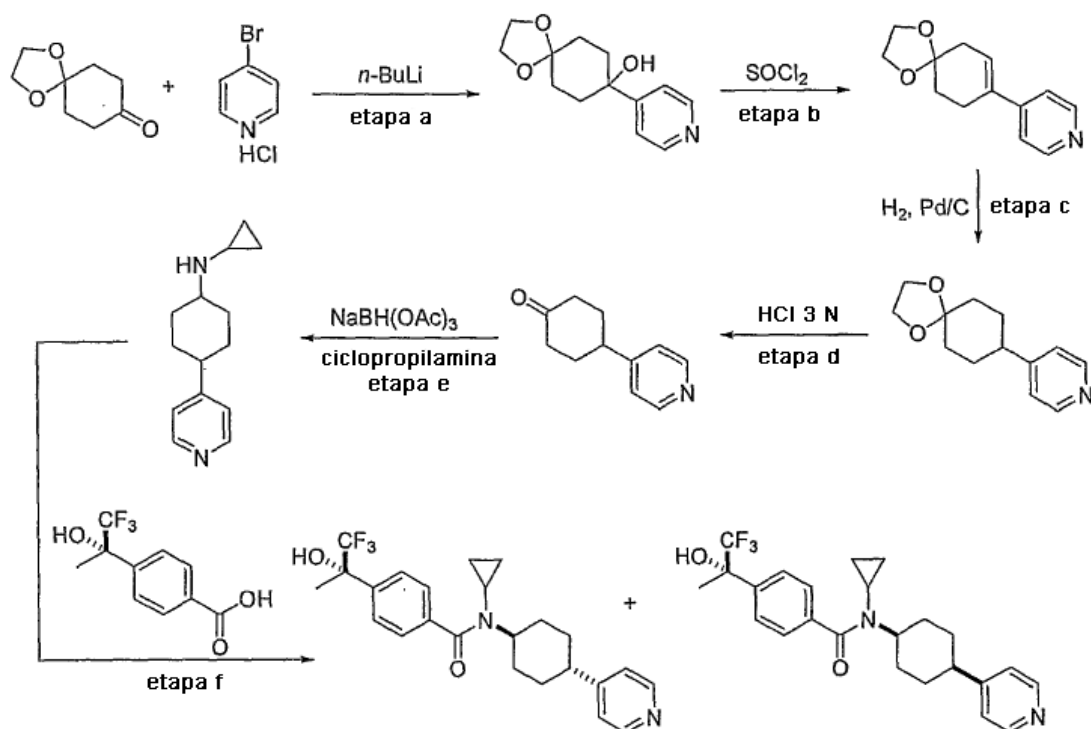
10 Ejemplo 19 - Preparación de N-etil-N-[trans-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida y N-etil-N-[cis-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida



a). Usando las etapas a, b, c y d descritas anteriormente en el ejemplo B, pero sustituyendo 4-yodobenzonitrilo por 1-fluoro-4-yodobenceno, se preparó 4-(4-fluorofenil)ciclohexanona. Entonces, se trató una disolución de 4-(4-fluorofenil)ciclohexanona (70 mg, 0,37 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) a 0°C con etilamina (disolución 2 M en THF, 550 µl, 1,10 mmol, 3,0 equiv.), ácido acético (64 µl, 1,10 mmol, 3,0 equiv.) y NaBH(OAc)₃ (235 mg, 1,10 mmol, 3,0 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 (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto como un líquido amarillo. Se usó el producto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

b). Se trató una disolución de N-etil-4-(4-fluorofenil)ciclohexanamina preparada anteriormente en la etapa a (78 mg, 0,35 mmol, 1,0 equiv.) y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (81 mg, 0,35 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (0,72 ml) a 0°C con EDCI (87 mg, 0,46 mmol, 1,3 equiv.), HOAt (61 mg, 0,46 mmol, 1,3 equiv.) y NaHCO₃ (59 mg, 0,70 mmol, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 3 días, se diluyó la reacción (EtOAc), se lavó (1 x ácido cítrico acuoso al 10%, 1 x NaHCO₃ acuoso saturado y 1 x salmuera). Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. Se resolvió una mezcla de dos isómeros geométricos mediante HPLC quiral dando el isómero cis (t_R = 14,1 min.) y el isómero trans como un sólido incoloro (t_R = 18,6 min.): ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz, isómero trans) δ 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19-7,00 (m, 2H), 6,98-6,90 (m, 2H), 4,48-4,30 (m, 1H), 3,70-3,40 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,65-2,40 (m, 2H), 2,00-1,75 (m, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 3H); EM(ESI) 438 [M+H]⁺. La velocidad de flujo fue de 18 ml/min. en una columna Chiralpak OD-H de 20 mm de D.I. x 250 mm, 5 mic. (Daicel Chemical Industries LTD), usando un 12% de alcohol isopropílico/hexanos como eluyente.

Ejemplo 20 - Preparación de N-ciclopropil-N-((trans-4-(piridin-4-il)ciclohexil)-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida y N-ciclopropil-N-((cis-4-(piridin-4-il)ciclohexil)-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida



a). A una disolución de *n*-butil-litio (2,5 M en hexano, 12,8 ml) en éter seco (35 ml) se le añadieron 30 ml de 4-bromopiridina (5,1 g, 32 mmol) en éter (se preparó la disolución etérea a partir de clorhidrato de 4-bromopiridina y NaOH acuoso 2 N) gota a gota a -78°C. Tras agitar a la misma temperatura, se añadió una disolución de monoetilen-cetal de ciclohexano-1,4-diona (5,0 g, 32 mmol) en THF seco (30 ml) a lo largo de un periodo de 10 min. Se continuó agitando durante 1 h a -78°C y entonces se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta -20°C a lo largo de 1 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción en NH₄Cl acuoso saturado y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa (3 x CHCl₃) y se secaron las fases orgánicas combinadas y se concentraron a presión reducida. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 50% de EtOAc/Hexano) dando el producto como un sólido de color amarillo claro.

b). Se añadió cloruro de tionilo (3,5 ml) a una disolución de etilen-cetal de 4-hidroxi-4-(4-piridil)ciclohexanona (2,0 g, 8,5 mmol, preparado en la etapa a) en piridina (16 ml) a lo largo de 10 min. a -10°C. Tras agitar a 0°C durante 2 h, se diluyó cuidadosamente la mezcla de reacción (NaHCO₃ sat.) y se extrajo con CH₂Cl₂. Se combinaron los extractos, se secaron y se concentraron a vacío dando el producto como un líquido incoloro.

c). Se hidrogenó una disolución de etilen-cetal de 4-(4-piridil)ciclohex-3-en-1-ona (1,8 g, 8,3 mmol, preparado en la etapa b) en acetato de etilo (30 ml) y etanol (3 ml) que contenían Pd al 10%/C (500 mg) a presión atmosférica a temperatura ambiente durante 24 h. Tras la filtración del catalizador, se concentró la disolución a presión reducida dando el producto como un líquido incoloro.

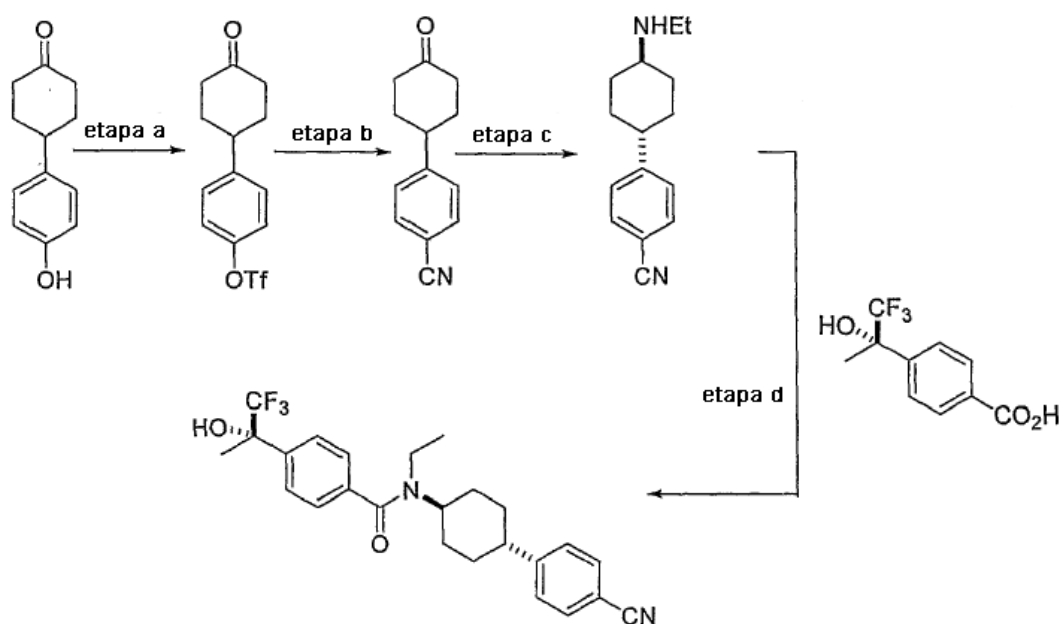
d). Se añadió HCl 3 N (3 ml) a una disolución de etilen-cetal de 4-(4-piridil)ciclohexanona preparado en la etapa c (1,6 g, 7,3 mmol) en THF (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h y entonces se diluyó (NaHCO₃ sat.). Se extrajo la disolución resultante (10% de MeOH/CH₂Cl₂), se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 60% de EtOAc/Hexano) dando el producto como un sólido blanco.

e). Se trató una disolución de 4-(piridin-4-il)ciclohexanona preparada anteriormente (264 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a 0°C con ciclopropilamina (175 mg, 2,0 equiv.), ácido acético (0,09 ml, 1,0 equiv.) y NaBH(OAc)₃ (636 mg, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó cuidadosamente la mezcla de reacción (NaHCO₃ sat.) y se extrajo (10% de MeOH/CH₂Cl₂). Se lavaron las fases orgánicas combinadas (salmuera), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto bruto.

f). N-Ciclopropil-N-((trans-4-(piridin-4-il)ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida y N-ciclopropil-N-((cis-4-(piridin-4-il)ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida. Se trató una disolución del material bruto de la etapa e y ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (351 mg, 1,0 equiv.) en DMF (10 ml) a 0°C con EDCI (372 mg, 1,3 equiv.), HOAt (265 mg, 1,3 equiv.) y NaHCO₃ (252 mg, 2,0 equiv.) sucesivamente. Tras agitarse a 25°C durante 12 h, se diluyó la reacción (EtOAc), se lavó (NaOH 2 N y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂,

100% de EtOAc) proporcionando el producto como una mezcla de isómeros cis y trans. La separación de la mezcla mediante HPLC quiral dio ambos productos trans y cis como sólidos blancos: ^1H -RMN (DMSO, 400 MHz, isómero trans) δ 8,48 (sa, 2 H), 7,62 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,32 (sa, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 4,07 (m, 1H), 2,76-2,50 (m, 2 H), 2,00 (m, 6 H), 1,73 (s, 3 H), 1,62 (m, 2 H), 0,52-0,40 (m, 4 H). La velocidad de flujo era de 18 ml/min. en una columna Chiralpak OD-H de 20 mm de D.I. x 250 mm, 5 mic. (Daicel Chemical Industries LTD), usando un 20% de alcohol isopropílico/hexano como eluyente.

Ejemplo 21 - Preparación de N-etil-N-[trans-4-(4-cianofenil)ciclohexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il]benzamida



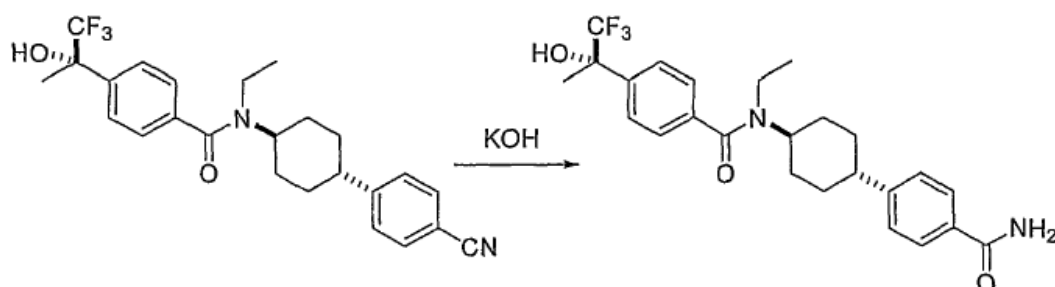
a). A una disolución agitada de la 4-(4-hidroxifenil)ciclohexanona (2 g, 10,5 mmol, 1 equiv.) en 15 ml de CH_2Cl_2 se le añadió trietilamina (2 ml, 13,6 mmol, 1,3 equiv.) y se enfrió la mezcla hasta -25°C bajo N_2 en un baño de nieve carbónica. Se añadió anhídrido del ácido trifluorometilsulfónico (2,12 ml, 12,6 mmol, 1,2 equiv.) a la disolución gota a gota. Se agitó la mezcla y se dejó calentar hasta temperatura ambiental durante la noche. Entonces se diluyó la mezcla con disolución de NaHCO_3 sat., se extrajo (3 x CH_2Cl_2), se lavó (1 x salmuera), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 100% de CH_2Cl_2) dio el producto de triflato.

b). Se combinaron $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1,17g, 10 mmol, 1 equiv.), dppf (166 mg, 0,3 mmol, 0,03 equiv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (137 mg, 0,15 mmol, 0,015 equiv.) en un matraz de 25 ml y se mantuvieron a alto vacío durante 10 minutos. Se llevó la mezcla a 5 ml de DMF y se añadió el triflato generado en la etapa a (5 g, 15,5 mmol, 1,5 equiv.), y se agitó la mezcla con una aspersión de nitrógeno durante 5 minutos. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C durante la noche y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiental. Se diluyó la mezcla con NaHCO_3 sat., se filtró para eliminar los compuestos insolubles, se diluyó el filtrado (EtOAc), se lavó (1 x NaHCO_3 sat., 1 x salmuera), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se purificó la mezcla mediante cromatografía ultrarrápida dando el producto de nitrilo.

c). A una disolución agitada del cetonitrilo preparado anteriormente (2 g, 10 mmol, 1 equiv.) en 50 ml de THF:1,2-dicloroetano:MeOH 2:2:1 se le añadió clorhidrato de etilamina (4,12 g, 50 mmol, 5 equiv.) seguido por cianoborohidruro de sodio (6,36 g, 30 mmol, 3 equiv.) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 2,5 horas. Se diluyó la mezcla (ácido cítrico al 10% (ac.)), se reservó la fase acuosa y se basificó con KOH al 33% (ac.), y entonces se extrajo (2 x EtOAc). Se secaron las fases orgánicas sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre sílice (7,5% de MeOH en CH_2Cl_2 con un 1% de NH_4OH) para aislar el isómero trans.

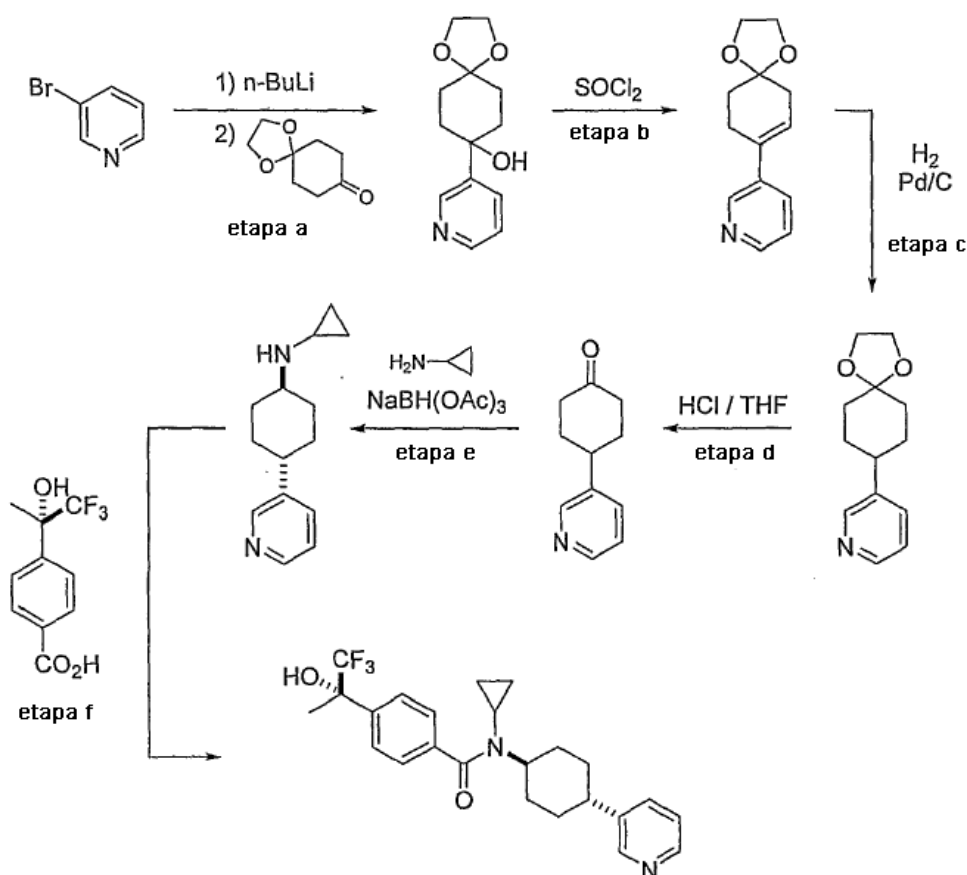
d). Se combinó ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzoico (761 mg, 3,25 mmol, 1 equiv.) con la especie de etilamina generada como en la etapa c (675 mg, 2,96 mmol, 1 equiv.) en 10 ml de DMF seca, junto con HOAt (600 mg, 4,4 mmol, 1,5 equiv.), clorhidrato de EDC (852 mg, 2,1 mmol, 1,5 equiv.) y NaHCO_3 (500 mg, 6 mmol, 2 equiv.) y se agitó la reacción durante la noche bajo nitrógeno. Se diluyó la reacción (HCl al 10% (ac.)), se extrajo (2 x CH_2Cl_2), se lavó (1 x NaOH 1 N), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó la mezcla mediante HPLC, 60-70% de acetonitrilo-agua 18 min. ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz, temperatura 75°C) δ 7,67 (dd, $J = 8,8$ Hz, 4H), 7,39 (dd, $J = 8,1$ 5,6 Hz, 4H), 6,35 (s, 1 Hz), 3,9 - 3,4 (M amplio, 1 H), 3,35 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,19 - 1,60 (m amplio, 6H), 1,74 (s, 3H), 1,5 - 1,34 (m amplio, 2H), 1,14 - 0,9 (dd, $J = 6,8$, 6,8 Hz, 3 H); EM(ESI) 445,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22 - Preparación de N-etil-N-[trans-4-(4-carboxiamidafenil)ciclohexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida



Se hidrolizó N-etil-N-[trans-4-(4-cianofenil)ciclohexil]-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida preparada en el ejemplo anterior (50 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de terc-butanol en presencia de KOH (100 mg) a 100°C durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiental, se diluyó con agua, se extrajo (3 x MeOH al 5% en CH₂Cl₂), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el aceite resultante mediante HPLC (45-60% de acetonitrilo/agua, gradiente de 45 minutos) produciendo el producto de carboxiamida como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz,) δ 7,87 (s, 1H), 7,84-7,71 (m amplio, 2H), 7,66 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,38 (d, J= 8 Hz, 2H), 7,35-7,1 (m amplio, 3H), 6,69 (s, 1H), 4,4 - 4,0 (m amplio, 1H), 3,3-3,1 (m amplio, 1H), 2,0-1,5 (m amplio, 10H), 1,4 - 0,9 (m amplio, 5 H); EM(ESI) 463,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 23 - Preparación de N-ciclopropil-N-(trans-4-(piridin-3-il)ciclohexil)-4-[(S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il]benzamida

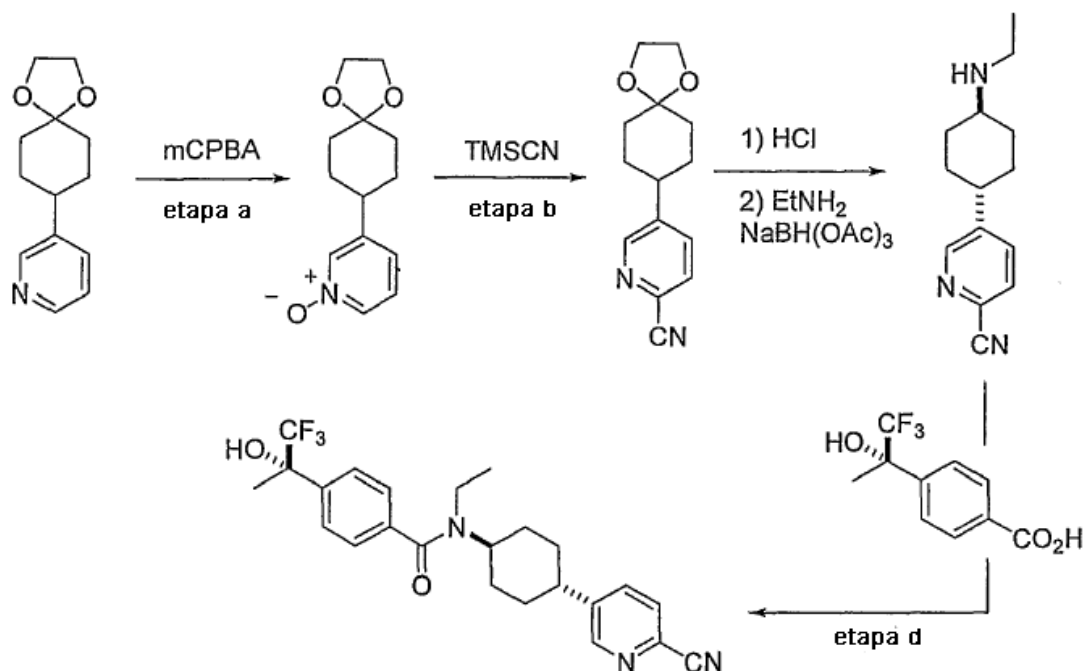


a). A una disolución de n-BuLi (2,5 M en hexanos, 88,4 ml, 221,0 mmol) en Et₂O (250 ml) a -78°C se le añadió una disolución enfriada (-78°C) de 3-bromopiridina (35 g, 221,0 mmol) en Et₂O (125 ml) mediante una cánula. Tras agitarse durante 10 min., se añadió mediante una cánula una disolución de monoetilen-cetal de 1,4-ciclohexanodiona (34,5 g, 221,0 mmol) en THF (125 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a -78°C, luego se calentó lentamente hasta -20°C a lo largo de 1 h. Se extinguió la reacción vertiendo en NH₄Cl acuoso saturado, y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (100 ml x 3) y se lavaron las fases orgánicas

combinadas con salmuera (200 ml), se secaron con MgSO_4 y se concentraron a vacío. Se trituró el producto bruto con Et_2O proporcionando etilen-cetal de 4-hidroxi-4-(3-piridil)ciclohexanona como un sólido blanco.

- 5 b). Se añadió lentamente cloruro de tionilo (45 ml, 622,5 mmol) a una disolución de etilen-cetal de 4-hidroxi-4-(3-piridil)ciclohexanona (preparado como en la etapa a, 29,3 g, 124,5 mmol) en piridina (250 ml) a -10°C . Tras agitar a 0°C durante 2,5 h, se vertió la mezcla de reacción sobre hielo y se ajustó a pH 8 con NaOH 2 N. Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (100 ml x 3) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (200 ml), se secaron con MgSO_4 y se concentraron a vacío proporcionando etilen-cetal de 4-(3-piridil)ciclohex-3-en-1-ona bruto, que se usó sin purificación adicional.
- 10 c). Se hidrogenó una mezcla de etilen-cetal de 4-(3-piridil)ciclohex-3-en-1-ona preparado anteriormente (26 g, 120,0 mmol) en EtOAc (240 ml), que contenía Pd al 10%/C (3,9 g), a presión atmosférica durante 24 h. En este momento, se añadieron 1,3 g adicionales de Pd al 10%/C y se dejó agitar la mezcla 2,5 d adicionales bajo una atmósfera de gas de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de celite y se concentró a vacío proporcionando etilen-cetal de 4-(3-piridil)ciclohexanona bruto, que se usó sin purificación adicional.
- 15 d). Se agitó una disolución de etilen-cetal de 4-(3-piridil)ciclohexanona preparado anteriormente (27 g, 120,0 mmol) en THF (200 ml) y HCl 2 N (100 ml) a 23°C durante 23 h. Se extinguió la reacción añadiendo NaHCO_3 acuoso saturado y se diluyó con EtOAc (200 ml). Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (100 ml x 4) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (200 ml), se secaron con MgSO_4 y se concentraron a vacío. Se filtró el producto bruto a través de un tapón de gel de sílice, lavando con un 5% de MeOH en CH_2Cl_2 , lo que proporcionó 4-(3-piridil)ciclohexanona.
- 20 e). Se añadió ciclopropilamina (11,4 ml, 165 mmol) a una disolución de 4-(3-piridil)ciclohexanona (19,2 g, 110 mmol) en DCE (360 ml) y ácido acético (12,6 ml, 220 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió en porciones $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (46 g, 220 mmol). Tras agitarse durante 21 h a 23°C , volvió a enfriarse la reacción hasta 0°C y se extinguió con NaOH 1 M (200 ml). Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2x200 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (300 ml), se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó la mezcla bruta de aminas cis y trans mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución en gradiente, 40% de EtOAc /hexanos (2,5% de TEA) $\rightarrow$ 70% de EtOAc /hexanos (2,5% de TEA)) proporcionando trans-N-ciclopropil-4-(piridina-3-il)ciclohexilamina.
- 25 f). Se combinaron trans-N-ciclopropil-4-(piridina-3-il)ciclohexilamina (7,3 g, 34,0 mmol, preparada tal como se describió anteriormente), ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (8,7 g, 37,3 mmol), EDCI (9,1 g, 47,6 mmol), HOAt (6,5 g, 47,6 mmol) y NaHCO_3 (5,7 g, 68,0 mmol) y se disolvieron en DMF (125 ml). Tras agitarse durante 16 h a 23°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 un 10% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5x100 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con H_2O (400 ml) y salmuera (400 ml), se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución en gradiente, 3%-10% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionando el producto: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,49 (s, 1H), 8,46 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,58 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,24 (dd, 1H - solapante con CDCl_3), 4,23 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,05 (m, 6H), 1,80 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 0,60 (d, J= 4,8 Hz, 2H). 0,49 (m, 2H); EM(ESI) 433,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$) C, H, N.

40 Ejemplo 24 - Preparación de N-(trans-4-(6-cianopiridin-3-il)ciclohexil)-N-etil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida



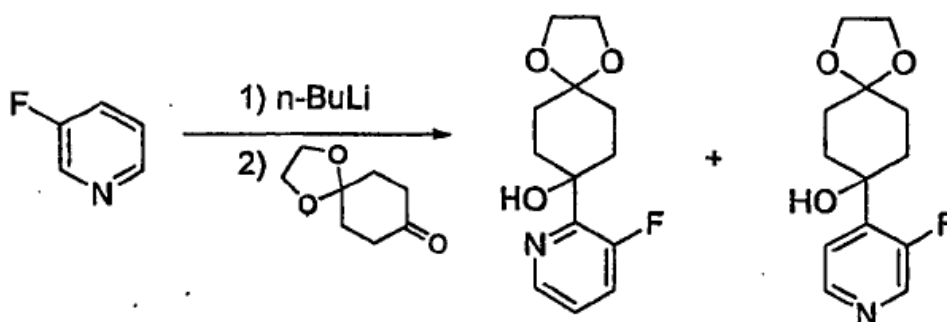
a) A una disolución de etilen-cetal de 4-(3-piridil)ciclohexanona (3,6 g, 16,5 mmol) en CH₂Cl₂ (65 ml) se le añadió m-CPBA (4,3 g, 24,8 mmol). Tras agitarse durante 2 h a 23°C, se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ y se lavó con NH₄OH 1 M (2x50 ml), luego H₂O (5x50 ml). Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (4x50 ml), se lavó con salmuera (2x20 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto de N-óxido. Se usó el material bruto en la reacción posterior sin purificación adicional.

b) Se calentó hasta 85°C una disolución del N-óxido preparado anteriormente (2,7 g, 11,5 mmol), Et₃N (8,0 ml, 57,5 mmol), TMSCN (4,5 ml, 34,4 mmol) y CH₃CN (40 ml). Tras agitarse durante 14 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta 23°C y se concentró a vacío. Se diluyó este material con EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO₃ (2x50 ml) y salmuera (100 ml) y se extrajeron las fases acuosas combinadas con un 10% de MeOH/CH₂Cl₂ (5x50 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución en gradiente, 0%→5%→10% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionando una mezcla 1:4:1 de 6-ciano (deseado) y 2-cianopiridinas.

c) A una disolución de 5-(4-oxociclohexil)picolinonitrilo (preparado mediante hidrólisis del cetal del material preparado en la etapa b, como en la etapa d del ejemplo previo) mezclado con ~40% de 3-(4-oxociclohexil)picolinonitrilo (395 mg, 1,97 mmol), clorhidrato de etilamina (322 mg, 3,95 mmol), DCE (4 ml), MeOH (4 ml) y THF (4 ml), se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (837 mg). Tras agitarse durante 15 h a 23°C, se extinguió la mezcla de reacción con NaOH 1 M (20 ml), se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con un 10% de MeOH/CH₂Cl₂, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución en gradiente, 40% de EtOAc/hexanos (2,5% de TEA)→100% de EtOAc/hexanos (2,5% de TEA)→10% de MeOH/CH₂Cl₂ (2,5% de TEA)) proporcionando una mezcla 2,8:1 de 5-(trans-4-(etilamino)ciclohexil)picolinonitrilo y 3-(trans-4-(etilamino)ciclohexil)picolinonitrilo.

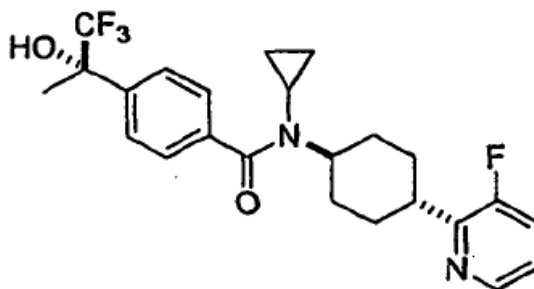
d) Usando las condiciones de la etapa f descritas en el ejemplo anterior, se preparó el siguiente compuesto: N-(trans-4-(6-cianopiridin-3-il)ciclohexil)-N-etil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida: ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz, mezcla de rotámeros) δ 8,66 (m, 0,5H), 8,55 (m, 1H), 7,94 (m, 0,5 H), 7,75 (d, J= 7,0 Hz, 5H), 7,43 (d, J= 7,7 Hz, 3H), 4,31 (m, 0,5 H), 3,67 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 2,71 (m, 1,5 H), 1,99 (m, 9,5 H), 1,78 (s, 5H), 1,32 (m, 5H), 1,11 (m, 1,5 H); EM(ESI) 446,2 [M+H]⁺; anal. (C₂₄H₂₆F₃N₃O₂) C, H, N; C: calc. 64,71; hallado, 64,12, H: calc. 5,88; hallado, 5,89, N: calc. 9,43; hallado, 9,08.

Ejemplo 25 - Preparación de etilen-cetal de 4-(3-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexanona y etilen-cetal de 4-(3-fluoropiridin-4-il)-4-hidroxiciclohexanona



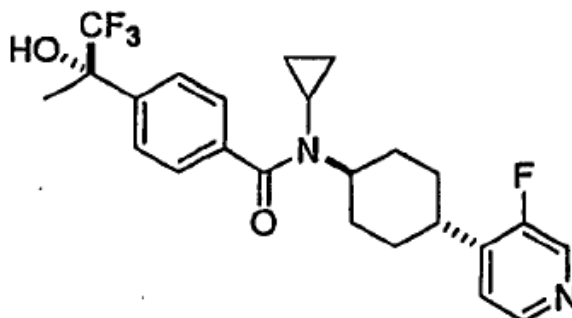
A una disolución de n-BuLi (2,5 M en hexanos, 8,4 ml, 21,1 mmol) en Et₂O (30 ml) a -78°C se le añadió 3-fluoropiridina (2 g, 20,1 mmol) en Et₂O (7 ml) mediante una jeringuilla. Tras agitarse durante 30 min. a -40°C, se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C y se añadió una disolución de monoetilen-cetal de 1,4-ciclohexanodiona (3,1 g, 20,0 mmol) en Et₂O:THF (7:3, 7 ml) mediante una jeringuilla. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a -78°C, entonces se calentó hasta -10°C a lo largo de 1 h. Se extinguió la reacción vertiendo en NH₄Cl acuoso saturado, y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (50 ml x 3) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (elución en gradiente, 3%→5%→10% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionando etilen-cetal de 4-(3-fluoropiridin-2-il)-4-hidrox ciclohexanona (contaminado con ~30% de monoetilen-cetal de 1,4-ciclohexanodiona) y etilen-cetal de 4-(3-fluoropiridin-4-il)-4-hidrox ciclohexanona.

Ejemplo 26 - Preparación de N-ciclopropil-N-(trans-4-(3-fluoropiridin-2-il)-ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida



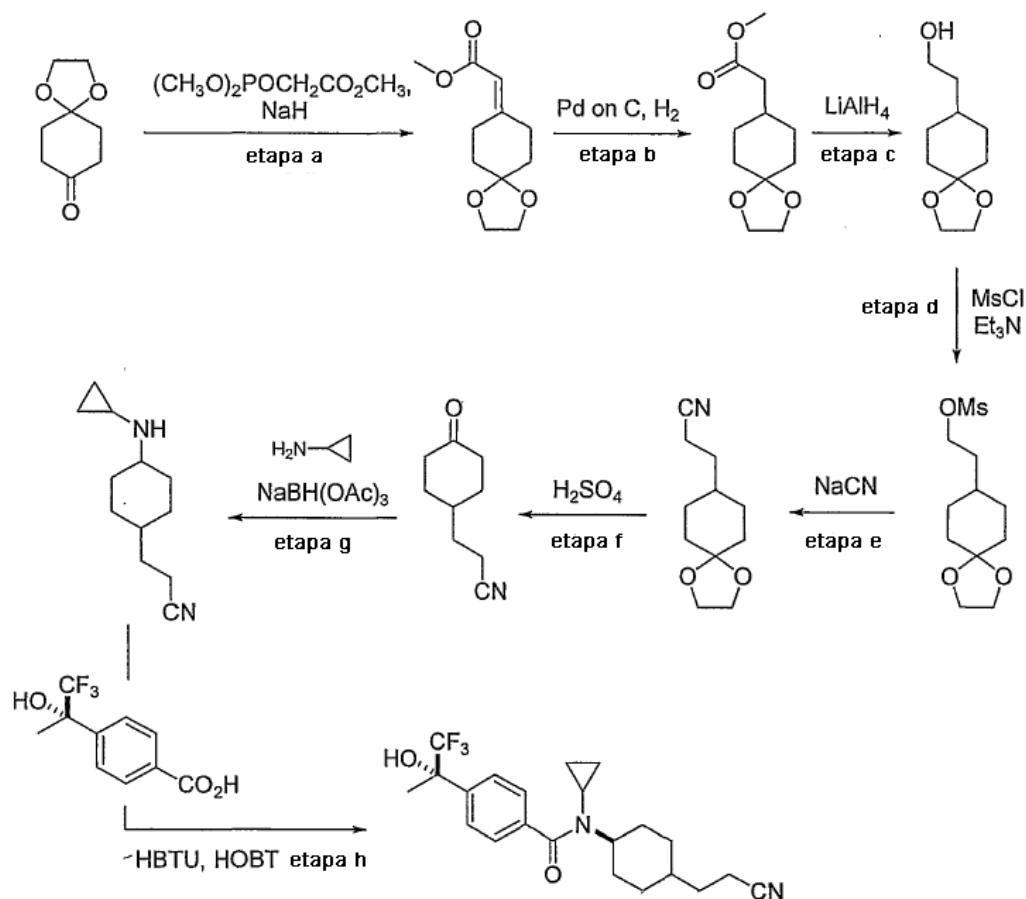
Usando las etapas descritas en los ejemplos anteriores y comenzando con etilen-cetal de 4-(3-fluoropiridin-2-il)-4-hidrox ciclohexanona, se preparó el siguiente compuesto: N-ciclopropil-N-(trans-4-(3-fluoropiridin-2-il)-ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,37 (s a, 1H), 7,60 (d, J= 7,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 7,35 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 7,17 (s a, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,10 (m, 4H), 2,01 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 0,64 (m, 2H), 0,54 (m, 2H); EM(ESI) 451,1 [M+H]⁺; anal. (C₂₄H₂₆F₄N₂O₂) C, H, N; C: calc. 63,99; hallado, 63,42, H: calc. 5,82; hallado, 5,77, N: calc. 6,22; hallado, 6,00.

Ejemplo 27 - Preparación de N-ciclopropil-N-(trans-4-(3-fluoropiridin-4-il)-ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)benzamida



Usando las etapas descritas en los ejemplos anteriores y comenzando con etilen-cetal de 4-(3-fluoropiridin-4-il)-4-hidroxyciclohexanona, se preparó el siguiente compuesto: N-ciclopropil-N-(trans-4-(3-fluoropiridin-4-il)-ciclohexil)-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,45 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,30 (d, solapante con CDCl_3 , 1H), 4,29 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,13 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 0,52 (m, 2H); anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$) C, H, N.

Ejemplo 28 - Preparación de (S)-N-(4-(2-cianoetil)ciclohexil)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida.



a). A una disolución a 0°C de fosonoacetato de trimetilo (4,8 ml, 34 mmol) en DMPU (12 ml) y THF (30 ml) se le añadió una suspensión de NaH (0,74 g, 31 mmol) en THF (45 ml). A la mezcla resultante se le añadió una disolución 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (4,7 g, 30 mmol) en THF (30 ml). Tras agitar a 0°C durante 5 min., se dejó que la suspensión alcanzase temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se vertió la disolución resultante en agua (900 ml) y se extrajo con Et_2O (2 x 200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 , y se eliminaron los disolventes orgánicos a vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente del 5 al 7% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó el producto.

b). Al 2-(4-oxociclohexiliden)acetato de metilo protegido con cetal preparado en la etapa a (5,4 g, 25 mmol) y Pd al 10% sobre C (1 mmol) se le añadió bajo una atmósfera de nitrógeno EtOH (150 ml). Se evacuó el recipiente y se purgó con un balón de H_2 , y se agitó el contenido durante la noche bajo una atmósfera de balón de H_2 . Tras la evacuación y la purga con nitrógeno, se filtró el contenido a través de Celite. Se lavó el lecho sucesivamente con EtOH y CH_2Cl_2 . Se eliminaron los disolventes orgánicos a vacío proporcionando el producto.

c). A una suspensión de LiAlH_4 (1,4 g, 37 mmol) en THF (40 ml) se le añadió una disolución del 2-(4-oxociclohexiliden)acetato de metilo protegido con cetal (5,3 g, 25 mmol) preparado en la etapa b en THF (40 ml). Se llevó la reacción a reflujo y se agitó durante 17,5 h. A la reacción se le añadió EtOAc (2,25 ml) seguido por agua (1,5 ml), NaOH al 10% (1,5 ml) y agua (6 ml). Se secó la suspensión con MgSO_4 y se filtró. Se eliminaron los disolventes orgánicos a vacío proporcionando el producto.

d). A la disolución de la 4-(2-hidroxietyl)ciclohexanona protegida con cetal preparada en la etapa c (4,6 g, 25 mmol) y TEA (7 ml, 50 mmol) en THF (65 ml) enfriada hasta 0°C se le añadió una disolución de cloruro de metanosulfonilo

(2,9 ml, 37 mmol) en THF (16 ml). Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 23 h. Se vertió la disolución en NaHCO_3 saturado (80 ml) y Et_2O (160 ml). Se secaron las fases orgánicas secuestradas con MgSO_4 y se eliminaron a vacío proporcionando el producto.

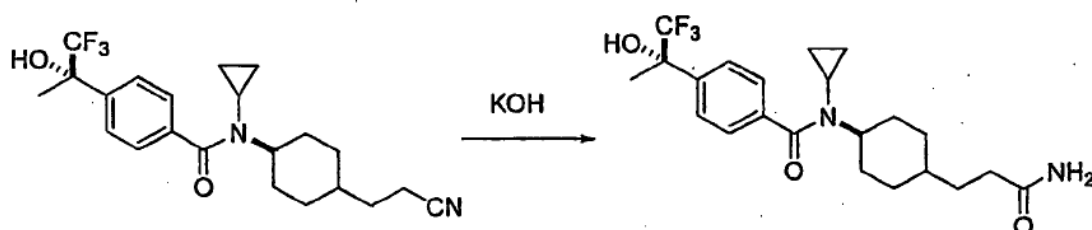
e). Se calentó una suspensión del metanosulfonato de 2-(4-oxociclohexil)etilo protegido con cetal producido en la etapa d (6,6 g, 25 mmol) y NaCN (3,7 g, 75 mmol) en DMSO (100 ml) hasta 120°C y se agitó durante 24 h. A la suspensión enfriada se le añadió Et_2O (200 ml) y agua (200 ml). Se lavaron adicionalmente las fases orgánicas con agua (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml), y se secaron sobre MgSO_4 . La eliminación del disolvente a vacío proporcionó el producto.

f). A una disolución del 3-(4-oxociclohexil)propanonitrilo protegido con cetal producido en la etapa e (1,1 g, 5,7 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió H_2SO_4 al 20% (ac.) (20 ml). Se agitó la reacción durante 8 h. Tras la neutralización con NaOH 5 N, se extrajo la disolución con Et_2O (3 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 y se eliminaron a vacío proporcionando el producto.

g). A una disolución de 3-(4-oxociclohexil)propanonitrilo preparado en la etapa f (0,81 g, 5,4 mmol) en dicloroetano (16 ml) se le añadió ciclopropilamina (0,38 ml, 5,4 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,7 g, 8,1 mmol). Se enfrió la reacción hasta 0°C y se añadió AcOH (0,31 ml, 5,4 mmol). Tras 5 min., se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. A la suspensión se le añadió agua (15 ml). Se llevó la acidez acuosa hasta pH 2 con HCl 5 N y se eliminaron los disolventes orgánicos tras la extracción. Se llevó la fase acuosa hasta pH 13 con NaOH 5 N y se extrajo con un 10% de MeOH en CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se eliminaron a vacío proporcionando el producto.

h) A una disolución de ácido (S)-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzoico (0,33 g, 1,4 mmol), HBTU (0,64, 1,7 mmol) y HOBT (0,24 g, 1,8 mmol) en DMF (3,3 ml) se le añadió base de Hünig (0,58 ml, 3,4 mmol). Se agitó la disolución durante 5 minutos antes de la adición de 3-(4-(ciclopropilamino)ciclohexil)propanonitrilo preparado en la etapa g (0,32 g, 1,7 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 h seguido por extinción con 3-(dimetilamino)-propilamina (0,1 ml). Se vertió el contenido de la reacción en HCl 1 N (30 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Se lavó la fase orgánica con NaOH 0,5 N (10 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a vacío. La cromatografía en gel de sílice (60% de MTBE en hexanos) separó los isómeros cis y trans eluyendo el isómero trans deseado en último lugar proporcionando (S)-N-(4-(2-cianoetil)ciclohexil)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,40-0,48 (sa, 2H), 0,58 (da, J= 6 Hz, 2H), 1,05-1,20 (m, 2 H), 1,42-1,56 (m, 1H), 1,60-1,64 (m, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,85-1,92 (m, 4H), 1,97-2,00 (m, 2H), 2,41 (t, J= 7 Hz, 2H), 2,56-3,00 (m, 1 H), 2,69 (sa, 1 H), 4,13 (sa, 1H), 7,48 (d, J= 8 Hz, 2H), 7,60 (d, J= 8 Hz, 2H).

Ejemplo 29 - Preparación de (S)-N-(4-(3-amino-3-oxopropil)ciclohexil)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida.



A (S)-N-(4-(2-cianoetil)ciclohexil)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida preparada anteriormente (0,040 g, 0,098 mmol) y KOH (0,55 g, 0,98 mmol) se le añadió terc-butanol (3,75 ml). Se calentó la mezcla hasta 85°C y se agitó durante 15 h. Se diluyó la disolución con agua (10 ml) y se extrajo con un 10% de MeOH en CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se eliminaron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente del 0-10% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionó (S)-N-(4-(3-amino-3-oxopropil)ciclohexil)-N-ciclopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 0,45 (sa, 2H), 0,58 (sa, 2H), 1,05-1,15 (m, 2 H), 1,27-1,48 (m, 2H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,90-2,00 (m, 5H), 2,25-2,28 (m, 2H), 2,71 (sa, 1 H), 4,00 (sa, 1H), 7,52 (d, J= 8 Hz, 2H), 7,70 (d, J= 8 Hz, 2H).

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 HSD 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 $11\beta\text{-HSD1}$ (hidroxiesteroide deshidrogenasa 1) *in vitro*

Se examinó la actividad inhibidora de 11 β -HSD1 mediante determinación cuantitativa mediante un sistema de SPA (ensayo de proximidad de centelleo) de la acción supresora sobre la conversión de cortisona en cortisol usando 11 β -HSD1 humana (a continuación en el presente documento 11 β -HSD1 recombinante) expresada usando un sistema de baculovirus como fuente enzimática. Para la reacción, se añadió un reactivo a una placa de 96 pocillos (Opti-plates™-96 (Packard) de 96 pocillos) a la siguiente concentración final y se hizo reaccionar un volumen de 100 μ l a temperatura ambiente durante 90 min. La disolución de reacción usada fue 11 β -HSD1 recombinante 0,1 μ g/ml, NADPH 500 μ M, ^{3} H-cortisona 16 nM (Amersham Biosciences, 1,78 Tbq/mol) disuelta en PBS que contenía BSA al 0,1% (Sigma) y el fármaco de prueba fue 2 μ l de una disolución de compuesto (disuelto en DMSO). Tras 90 min, se detuvo la reacción añadiendo PBS (40 μ l, que contenía BSA al 0,1% (Sigma)) que contenía 0,08 μ g de anticuerpo monoclonal de ratón anti-cortisol (East Coast Biologics), 365 μ g de perlas de unión a anticuerpo de ratón SPA PVT (Amersham Biosciences) y carbenoxolona 175 μ M (Sigma) a la disolución de reacción. Tras la finalización de 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 (0% de inhibición) del pocillo que contenía 2 μ l de DMSO en lugar del fármaco de prueba, y para el control positivo, se usó el valor (100% de inhibición) del pocillo que contenía carbenoxolona en lugar del fármaco de prueba a la concentración final de 50 μ M. Se calculó la inhibición (%) del fármaco de prueba mediante ((valor del control – valor del fármaco de prueba)/(valor del control – valor del control positivo)) x 100 (%). Se analizó el valor de CI₅₀ usando un software de ajuste de curva basado en ordenador.

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

Ensayo de 11 β -HSD1 bioquímico mediante SPA

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

Se incubaron las placas a temperatura ambiente durante la noche antes de leerse en un Topcount (Packard). Se determinó el punto del 50% de inhibición de la actividad enzimática de 11 β -HSD1 (CI₅₀) mediante ajuste de curva basado en ordenador.

Ensayo de 11 β -HSD1 basado en células mediante SPA

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

Se incubaron las placas a temperatura ambiente durante al menos 2 h antes de leerse en Topcount (Packard). Se determinó el punto del 50% de inhibición de la actividad enzimática de 11 β -HSD1 (CI₅₀) mediante ajuste de curva basado en ordenador.

Ensayo de 11 β -HSD1 basado en células mediante SPA

Este ensayo basado en células mide la conversión de ^{3} H-cortisona en ^{3} H-cortisol en una línea celular HEK-293 que sobreexpresa de manera estable 11 β -HSD1 recombinante humana. Se hicieron crecer células HEK-293 en DMEM/F12 complementado con suero bovino fetal al 10%, y se sembraron en placa sobre placas de ensayo de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Costar 3903), 100.000 células por pocillo en 50 μ l de medio de ensayo (DMEM/F12 libre de fenol (Invitrogen) + BSA al 0,2% + disoluciones de antibiótico-antimicótico al 1%). Se incubó la disolución a 37°C durante 24 h, y se inició la reacción mediante la adición de 25 μ l de medio de ensayo que contenía compuestos de concentración deseada y 25 μ l de medio de ensayo que contenía 40 nM de ^{3} 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 μ l

de medio de ensayo que contenía 0,2 µg de anticuerpo monoclonal anti-cortisol (East Coast Biologicals), 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 Topcount (Packard). Se determinó el punto del 50% de inhibición de la actividad enzimática de 11β-HSD1 (CI₅₀) mediante ajuste de curva basado en ordenador.

Ensayo de proximidad de centelleo

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

La multiplicación de las placas se realizó en un instrumento WallacQuadra. Se determinó la cantidad del producto [³H]-cortisol, unido a las perlas, en un contador de centelleo líquido de microplacas, Top Count, de Packard.

Se llevó a cabo el ensayo enzimático de 11-β-HSD₁ en placas de microtitulación de 96 pocillos (Packard, Optiplate) en un volumen de pocillo total de 220 µl y contenían Tris-HCl 30 mM, pH 7,2 con EDTA 1 mM, una mezcla de sustratos de 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-HSD₁, o bien como homogenado celular de *Pichia pastoris* o bien microsomas preparados a partir de *Pichia pastoris* (la cantidad final de enzima usada varió entre 0,057 y 0,11 mg/ml). Tras mezclar, se agitaron las placas durante de 30 a 45 minutos a temperatura ambiente. Se terminaron las reacciones con 10 µl de disolución de detención de GA 1 mM. Se añadió entonces anticuerpo de ratón monoclonal (10 µl de 4 µM) seguido por 100 µl de perlas de SPA (suspendidas según las instrucciones de los fabricantes). Se establecieron controles apropiados omitiendo la 11-β-HSD₁ para obtener el valor de unión no específica (NSB).

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 [³H]-cortisol, unido a las perlas, en un contador de centelleo líquido de microplacas. Se realiza el cálculo de los valores de K_i para los inhibidores mediante el uso de Activity Base. Se calcula el valor de K_i a partir de CI₅₀ y se calcula el valor de K_m 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 CI₅₀ experimentalmente en un ensayo en el que la disminución del recambio de cortisona a cortisol depende del potencial de inhibición de cada sustancia.

Clonación, expresión y purificación de 11β-HSD1

Se describe 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 es similar a la de la secuencia murina.

Ensayo enzimático:

Se determinan la CI₅₀ y K_i 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 µM)

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

Prep. de enzima (20 nM para ser humano, 10 nM para ratón)

Anticuerpo frente a cortisol (East Coast Biologicals, (dilución 1:50))

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

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

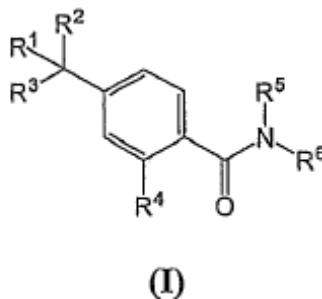
Disolución madre de compuesto (10 mM en DMSO), diluido en serie en tampón de ensayo. Se somete a prueba cada compuesto a seis concentraciones diferentes habitualmente (de 10 µM a 0,1 nM). Todas las disoluciones y diluciones se preparan en el tampón de ensayo.

3. Se realiza el ensayo usando placas de ensayo de 96 pocillos, blanco/blanco (Corning) en un volumen total de 100 μ l.
4. En cada pocillo de una placa de 96 pocillos, se añade tampón de ensayo (30 μ l), compuesto (10 μ l), NADPH (10 μ l) y ^{3} H-cortisona (10 μ l).
- 5 5. Se inicia la reacción añadiendo 40 μ 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 anticuerpo anti-cortisol (10 μ l), disolución de GA (10 μ l) y preparación de perlas de SPA (100 μ l).
8. Se incuba la placa (30 min.) en un agitador orbital a TA.
- 10 9. Se leen las cuentas en un lector TopCount NXT.
10. En primer lugar, se representa gráficamente una curva de dosis-respuesta usando el software Graphpad Prism, para generar los valores de CI₅₀.

Con este valor de CI₅₀ y el valor de Km conocido para el sustrato y la enzima HSD1, puede calcularse una Ki estimada con la ecuación de Chen y Prusoff $\{K_i = CI_{50} / [1 + (sustrato/K_m)]\}$.
- 15 Los compuestos de la presente invención muestran todos una actividad enzimática de 11 β -HSD1 (CI₅₀) en los ensayos que oscila entre 1000 nM y < 1 nM.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula (I):



o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^1 es $-\text{OH}$;

R^2 es metilo;

R^3 es trifluorometilo;

R^4 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) y cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$);

R^5 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$) alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heterocicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heteroarilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OR}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{X-C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{X-C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{X-NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{X-OR}''$, $-\text{X-OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{X-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{X-S}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{X-SO}_2\text{R}''$, $-\text{X-SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{X-N}(\text{R}')_2$ y $-\text{X-NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, metilo, etilo, butilo lineal o ramificado, pentilo lineal o ramificado, hexilo lineal o ramificado, heptilo lineal o ramificado, octilo lineal o ramificado, alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$) alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heterocicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo, heteroarilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$); arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OR}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{X-C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{X-C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{X-NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{X-OR}''$, $-\text{X-OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{X-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{X-S}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{X-SO}_2\text{R}''$, $-\text{X-SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{X-N}(\text{R}')_2$ y $-\text{X-NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$;

X es un grupo alquileo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) de cadena lineal o ramificada;

cada aparición de R' es independientemente H o un miembro no sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), heteroarilo, arilo, cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heterocicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heteroarilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), 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

cada aparición de R'' es independientemente un miembro no sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), heterocicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), heteroarilo, arilo, cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_8$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heterocicloalquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$), heteroarilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

en la que

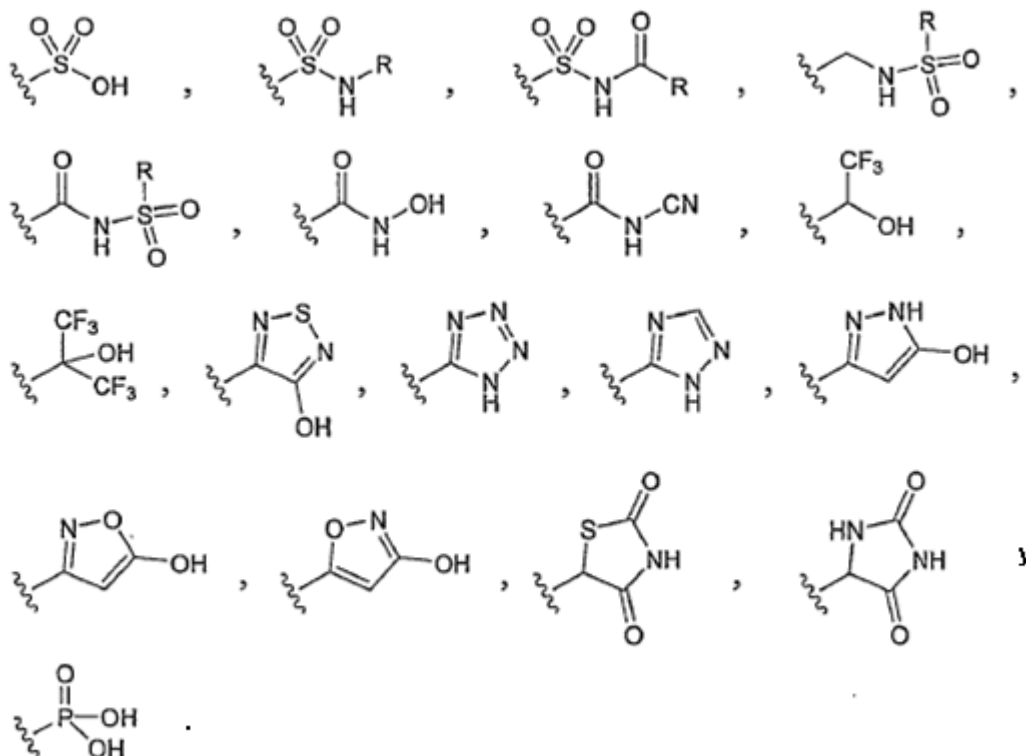
cualquier alquilo, heteroalquilo, alquileo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados de: $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N-OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{halo}$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$; y

cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados de: $-\text{halo}$,

-OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -C(O)NR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -NR''C(O)NR'R'', -NR''SO₂NR'R'', -NHC(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxilo y perfluoroalquilo (C₁-C₄); y

5 R'' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) no sustituido, heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido y arilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de -halo, alquilo no sustituido, alcoxilo no sustituido, tioalcoxilo no sustituido y arilalquilo (C₁-C₄) no sustituido;

en la que un grupo -CO₂H está opcionalmente sustituido con un grupo bioisostérico seleccionado de



2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁵ es alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₈).
- 10 3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R⁵ es metilo, etilo, isopropilo o ciclohexilo.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁶ es arilo.
5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes.
- 15 6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R⁶ es fenilo sustituido con dicloro, 2-cloro-5-ciano-fenilo, 2-cloro-fenilo o 2-cloro-trifluorometil-fenilo.
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁶ arilalquilo (C₁-C₆), opcionalmente bencilo.
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁵ se selecciona de alquilo (C₁-C₈) y haloalquilo (C₁-C₈) y R⁶ se selecciona de fenilo, fenilo sustituido y bencilo.
9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que R⁵ se selecciona de metilo, etilo e isopropilo y R⁶ es fenilo halosustituido o fenilo sustituido con CN o R⁵ se selecciona de metilo, etilo e isopropilo y R⁶ es bencilo.
- 20 10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁵ es un resto cicloalquilo C₃-C₈ y R⁶ es un resto cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido.
11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R⁵ es ciclopropilo o ciclohexilo y R⁶ es ciclohexilo.
12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que R⁵ es ciclopropilo.
- 25 13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que R⁶ es un ciclohexilo sustituido.

14. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

N-bencil-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,

N-ciclohexil-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,

N-bencil-N-etil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,

5 N-(3,4-diclorofenil)-N-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,

N,N-diciclohexil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,

N,N-diisopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,

N-ciclohexil-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,

N-isopropil-N-fenil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,

10 N-(2-clorofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,

N-(2,4-diclorofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,

N-(2-cloro-5-cianofenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,

N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-isopropil-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)benzamida,

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

15 N-ciclohexil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida,

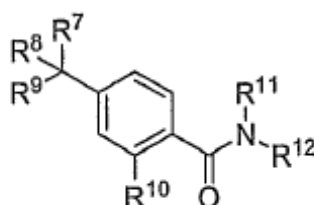
N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-N-(4,4-difluorociclohexil)benzamida,

N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-N-((1r,4r)-4-fluorociclohexil)benzamida, y

N-ciclopropil-4-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-N-((1s,4s)-4-fluorociclohexil)benzamida,

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

20 15. Compuesto que tiene la fórmula (II):



(II)

en la que

R⁷ es -OH;

R⁸ es metilo;

25 R⁹ es trifluorometilo;

R¹⁰ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈);

30 R¹¹ y R¹² son cada uno miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxi alquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₈) alcoxilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆), arilo, heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆); pudiendo combinarse R¹¹ y R¹², junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo en anillo de cinco a ocho miembros;

en la que

cualquier alquilo, heteroalquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halo, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR''C(O)NR'R'', -NR''SO₂NR'R'', -NR''CO₂R', -NHC(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN y -NO₂; y

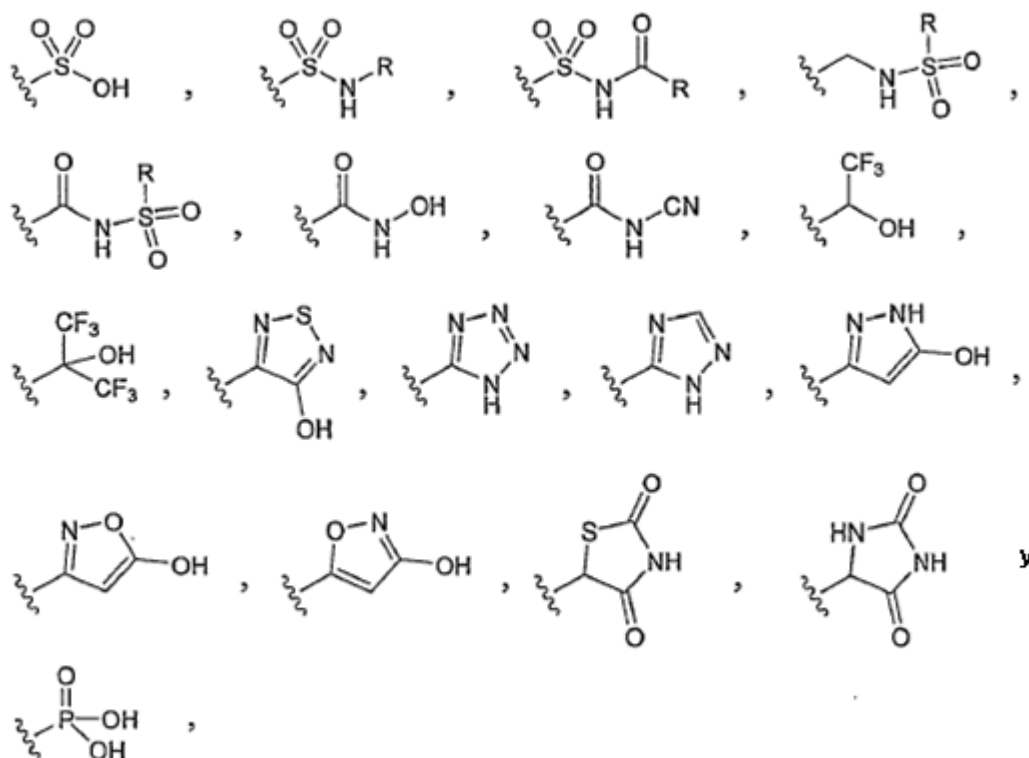
cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados de: -halo, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -C(O)NR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -NR''C(O)NR'R'', -NR''SO₂NR'R'', -NHC(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxilo y perfluoroalquilo (C₁-C₄); y

R^m es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) no sustituido, heteroalquilo (C₁-C₈) no sustituido, arilo no sustituido y arilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de -halo, alquilo no sustituido, alcoxilo no sustituido, tioalcoxilo no sustituido y arilalquilo (C₁-C₄) no sustituido;

cada aparición de R' es independientemente H o un miembro no sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquiniilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), 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 heterocíclico o heteroarilo; y

cada aparición de R" es independientemente un miembro no sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆) o arilalquilo (C₁-C₆);

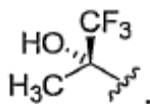
en la que un grupo $-\text{CO}_2\text{H}$ está opcionalmente sustituido con un grupo bioisostérico seleccionado de



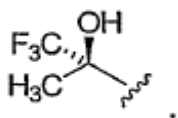
o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Compuesto según la reivindicación 15, en el que R^{11} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo (C_3-C_6), haloalquilo (C_1-C_3) y alquilo (C_1-C_3).
17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que R^{11} es ciclopropilo.

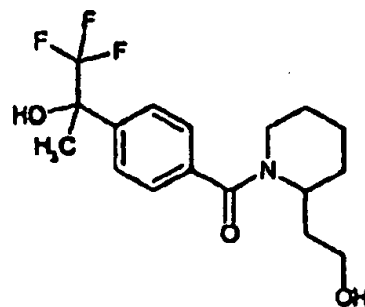
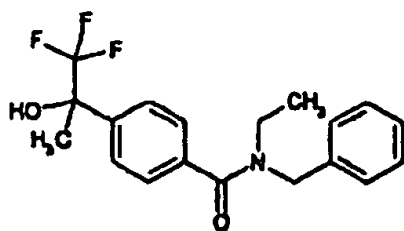
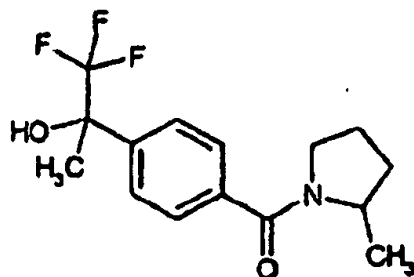
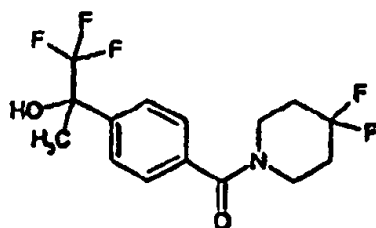
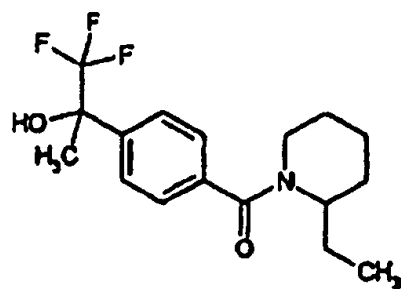
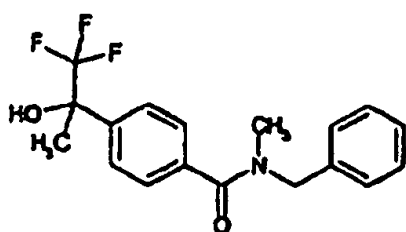
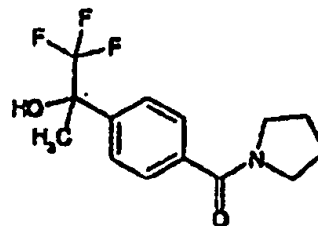
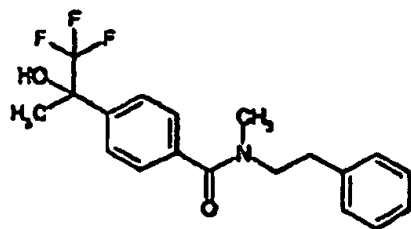
18. Compuesto según la reivindicación 16, en el que R^{12} es bencilo o ciclohexilo 4-monosustituido.
19. Compuesto según la reivindicación 15, en el que R^{11} y R^{12} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo en anillo de cinco a ocho miembros.
20. Compuesto según la reivindicación 15, en el que R^7 , R^8 y R^9 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, son un grupo (S)-trifluorometil-carbinol de fórmula:

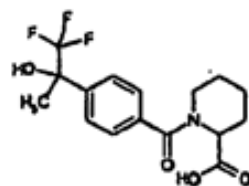
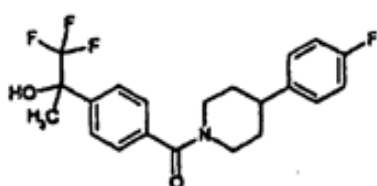
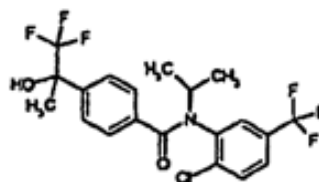
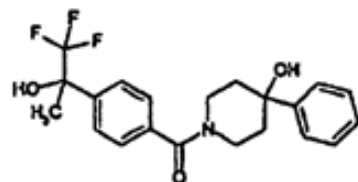
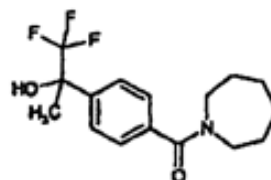
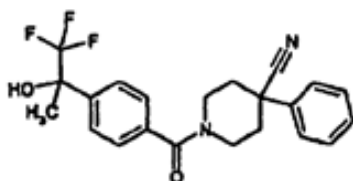
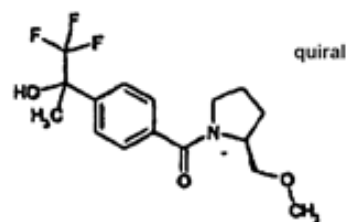
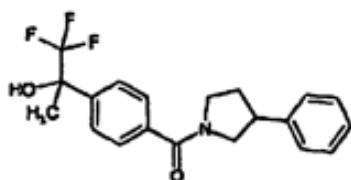
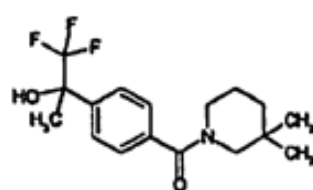
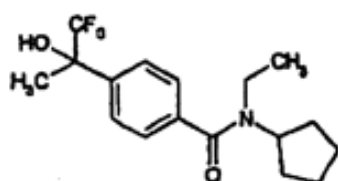
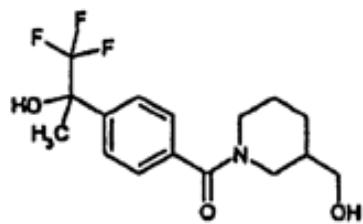
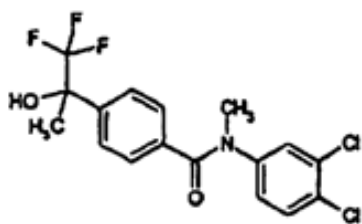


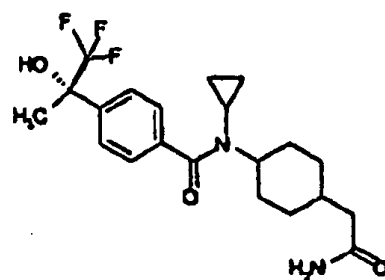
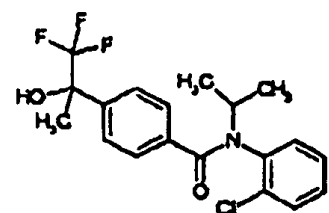
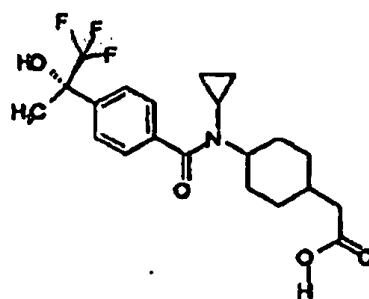
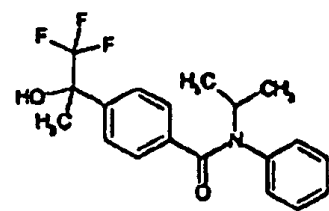
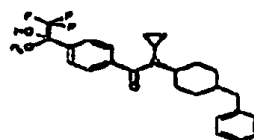
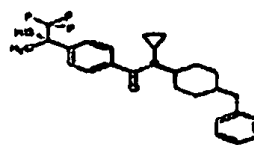
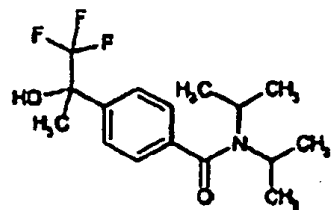
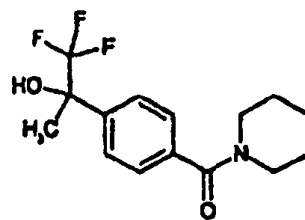
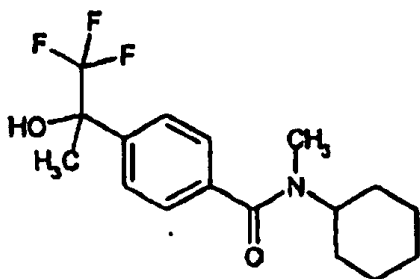
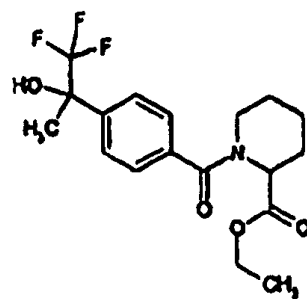
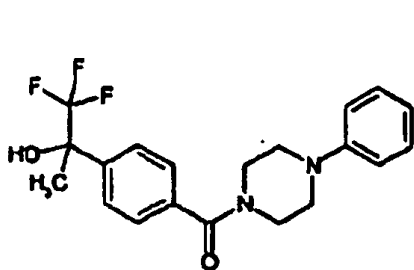
21. Compuesto según la reivindicación 15, en el que R^7 , R^8 y R^9 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, son un grupo (R)-trifluorometil-carbinol de fórmula:

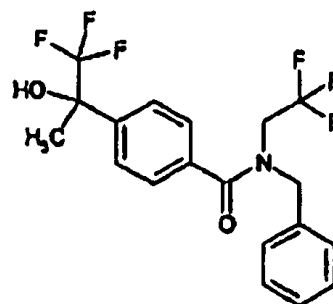
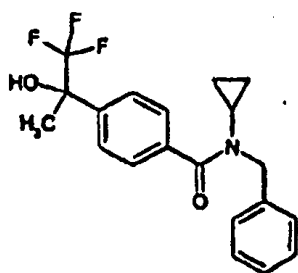
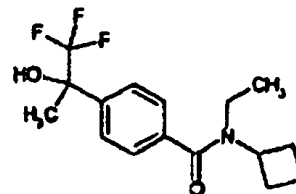
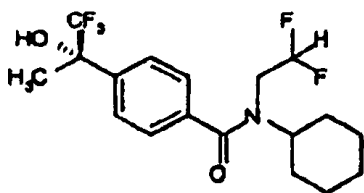
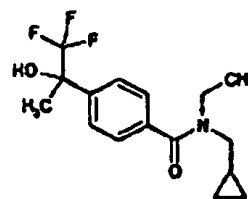
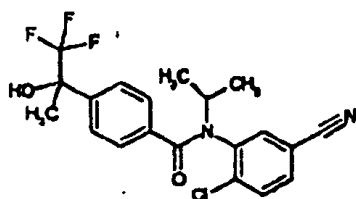
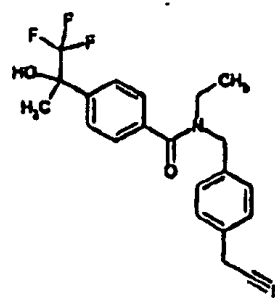
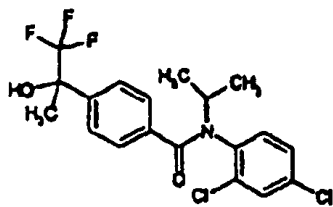
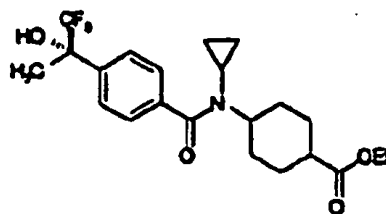
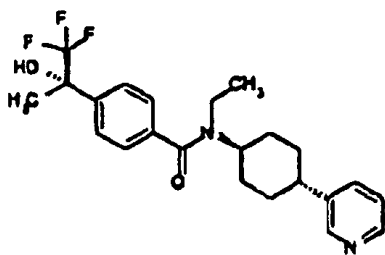


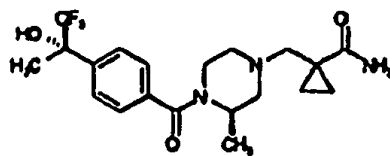
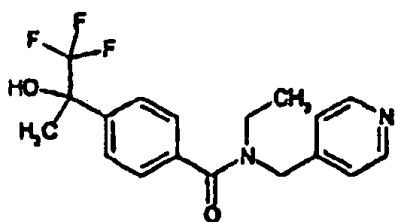
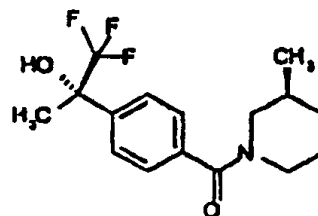
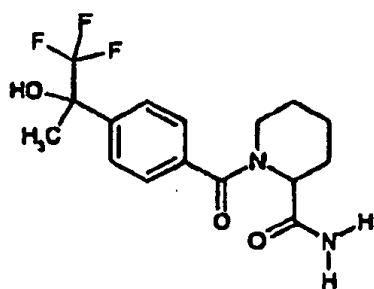
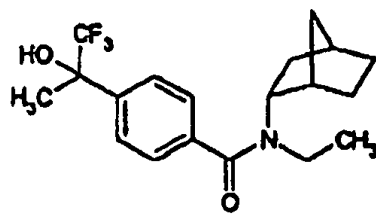
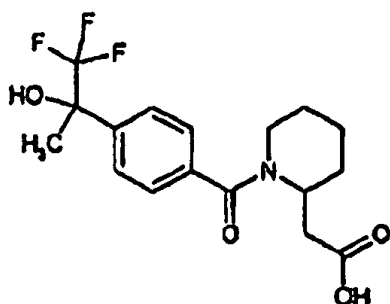
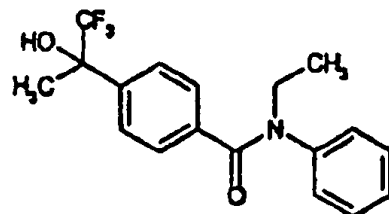
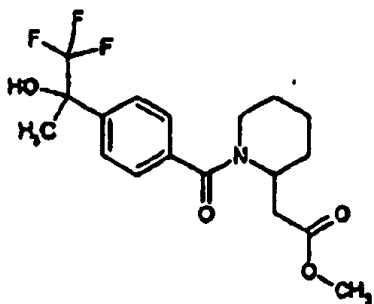
22. Compuesto según la reivindicación 15, que se selecciona de la siguiente tabla:

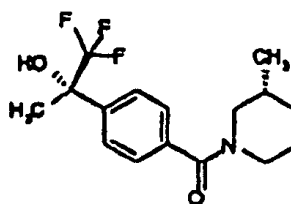
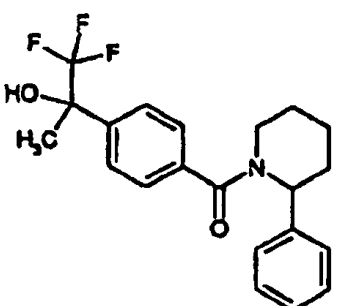
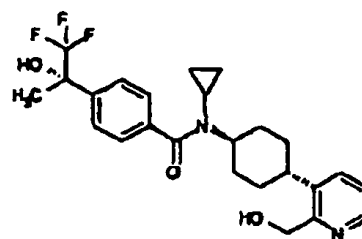
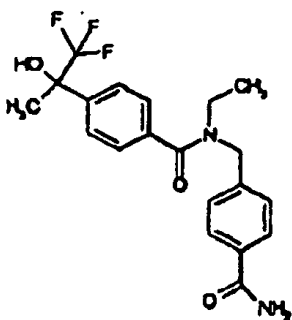
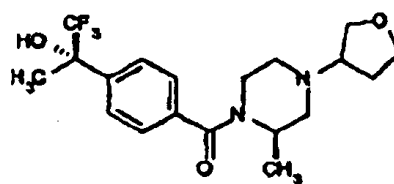
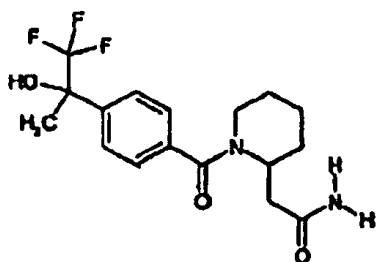
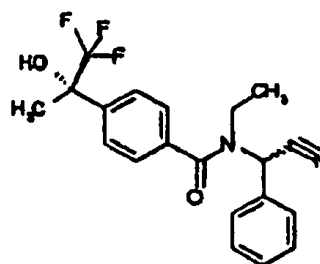
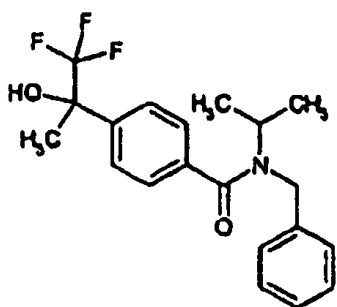
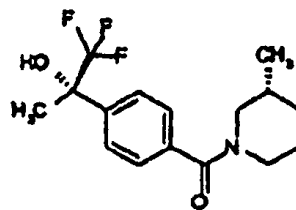
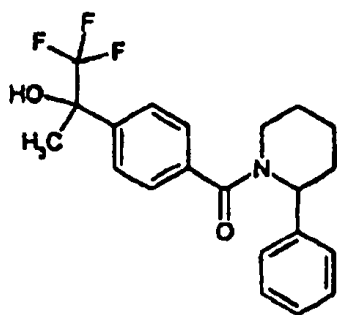


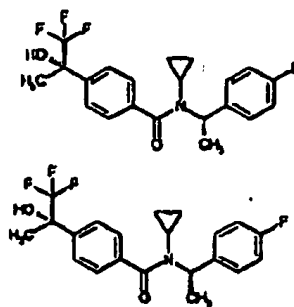
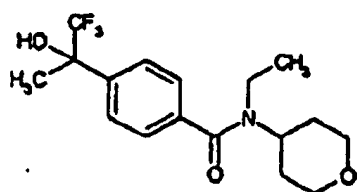
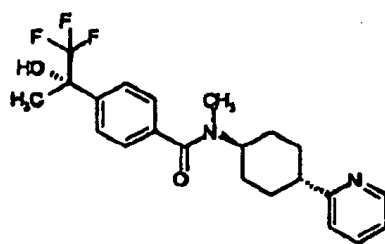
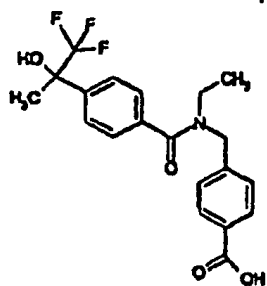
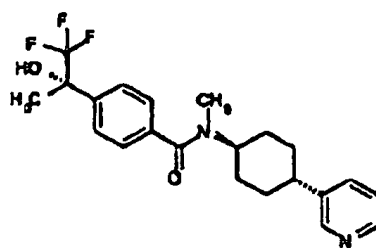
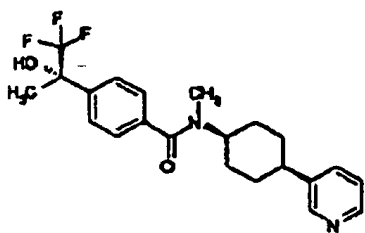
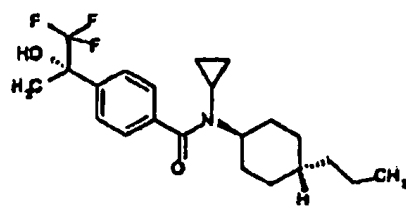
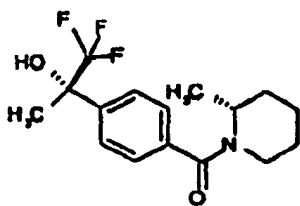
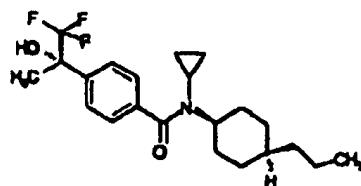
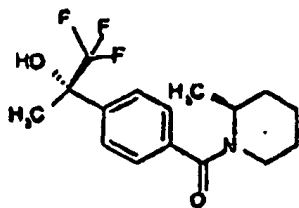


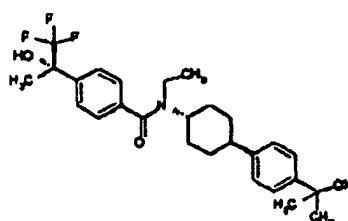
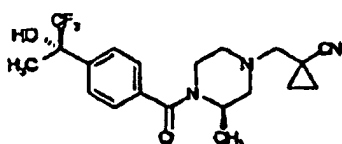
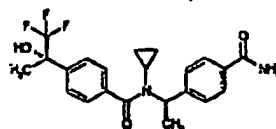
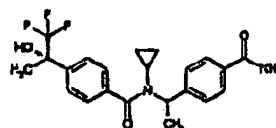
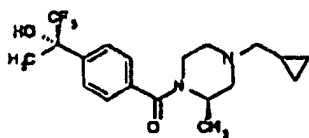
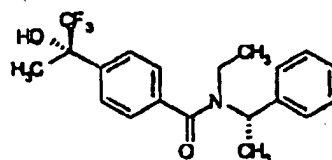
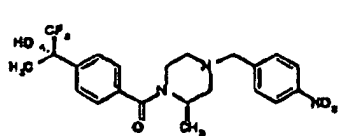
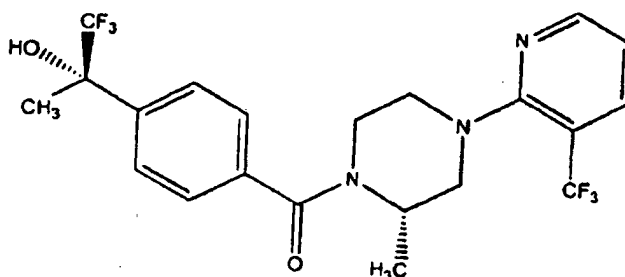
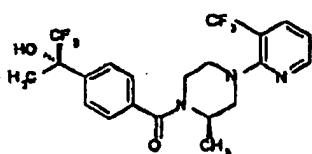
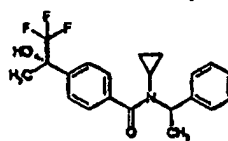
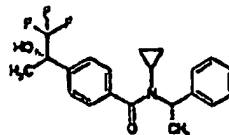
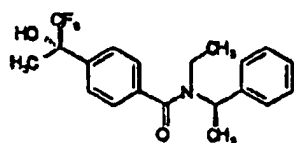
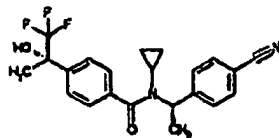
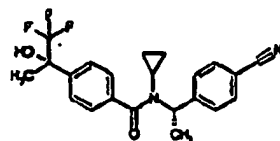
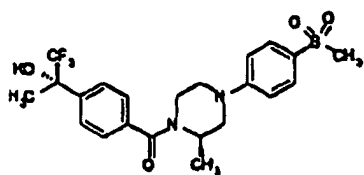


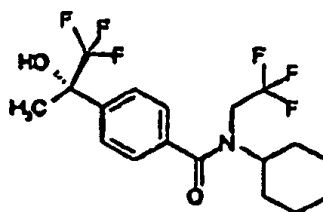
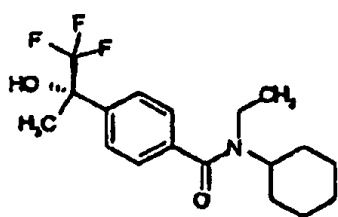
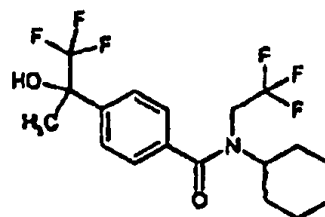
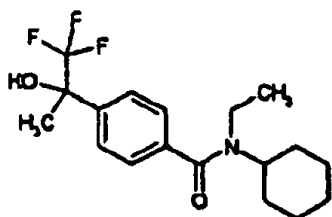
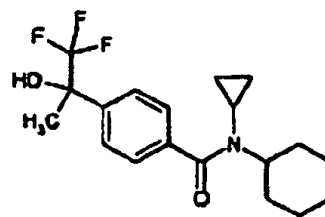
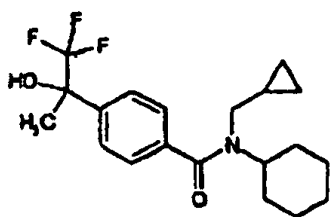
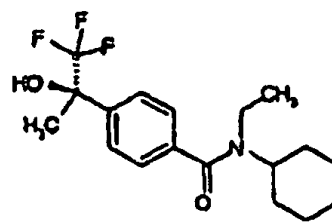
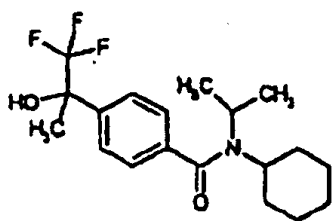
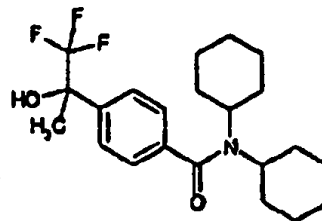
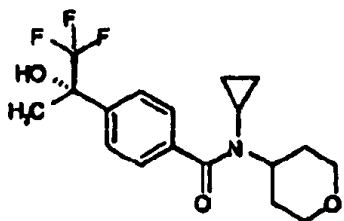


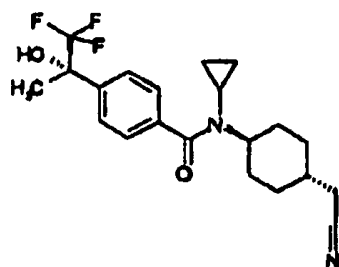
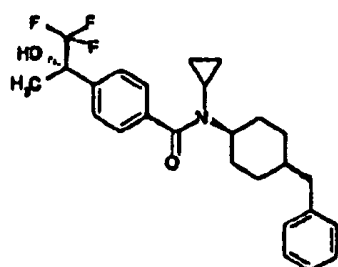
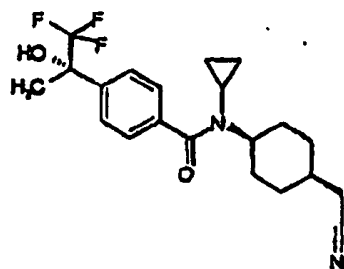
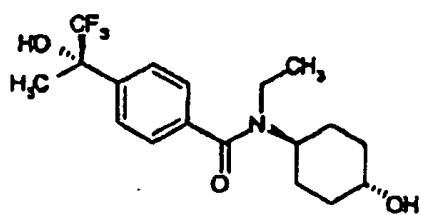
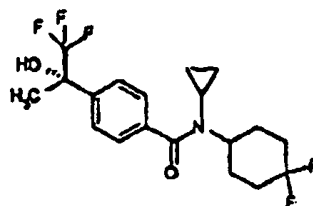
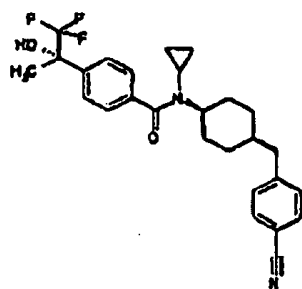
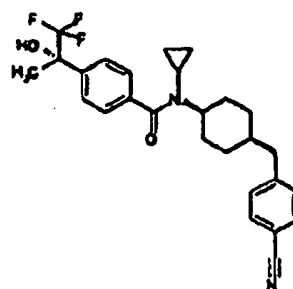
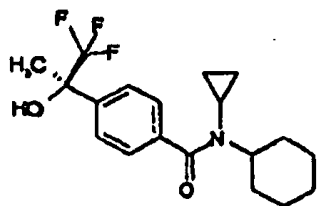
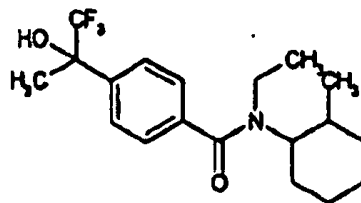
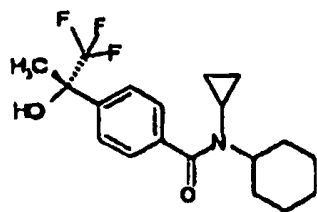


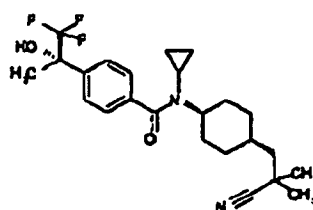
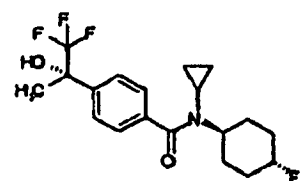
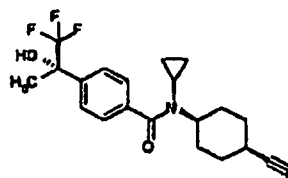
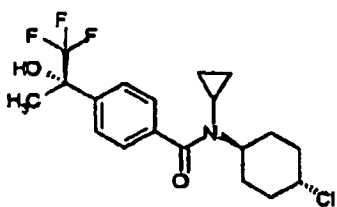
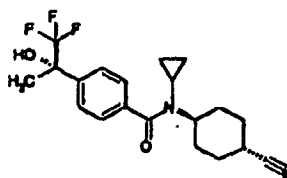
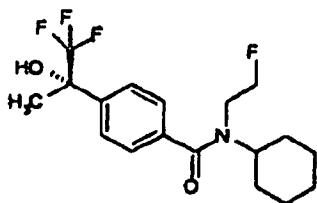
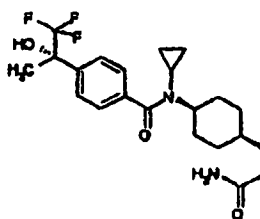
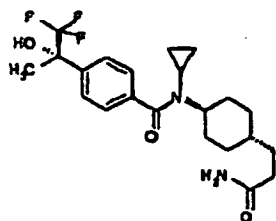
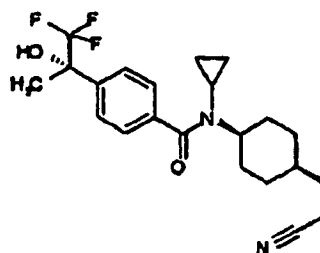
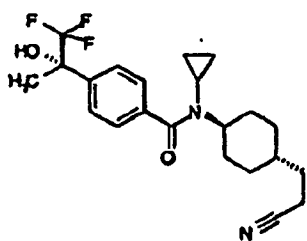
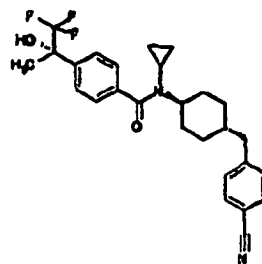
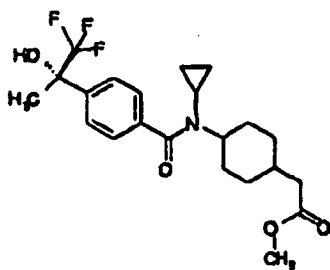


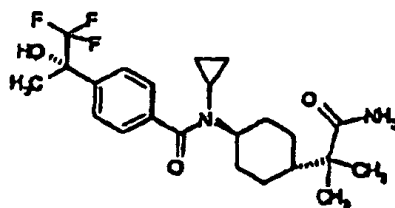
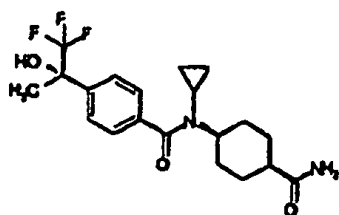
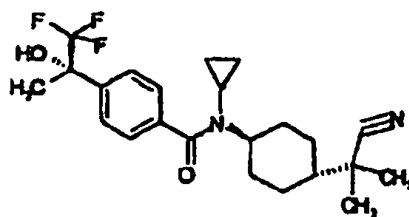
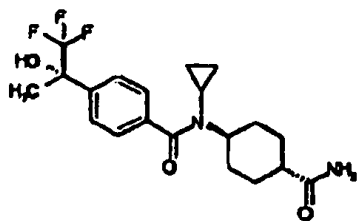
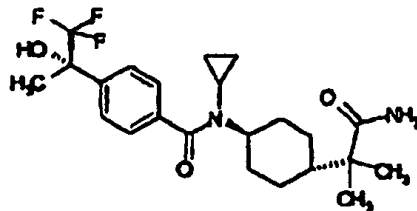
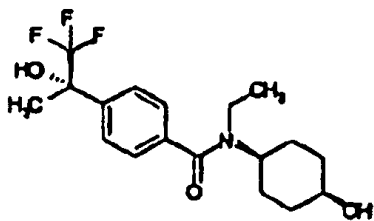
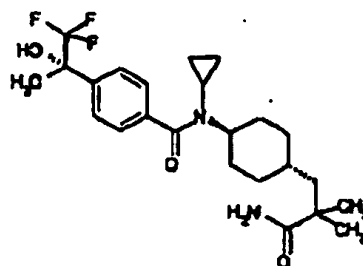
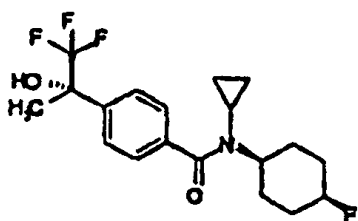
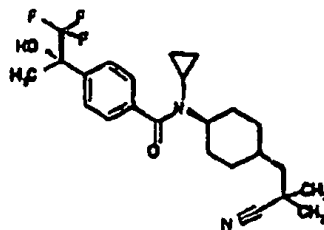
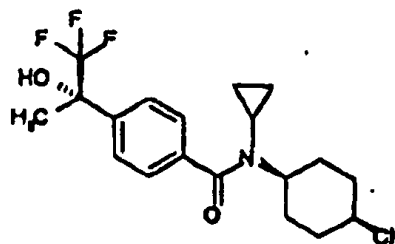


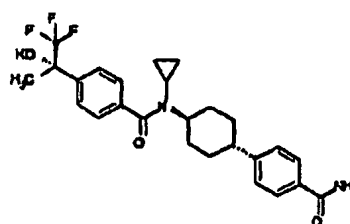
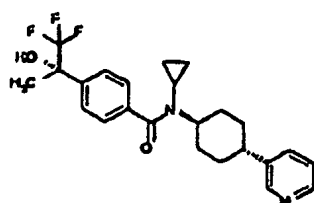
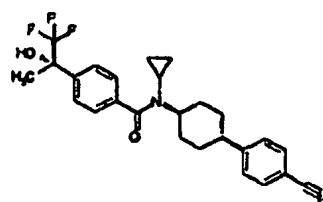
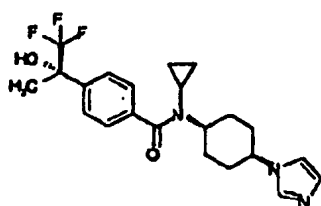
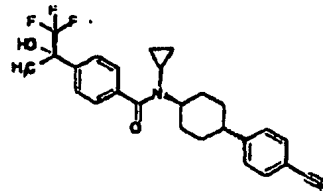
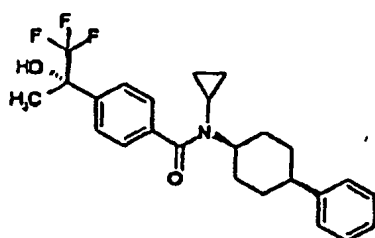
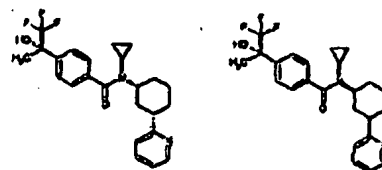
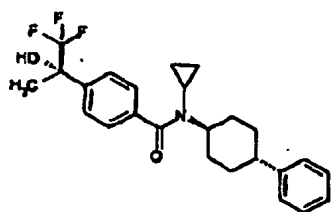
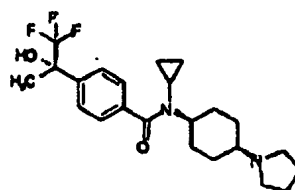
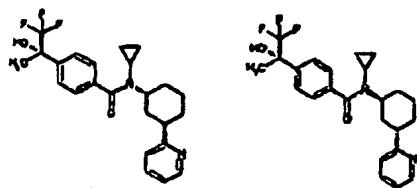
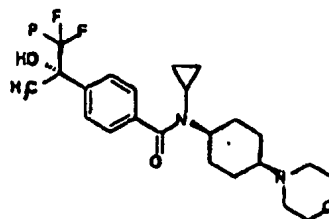
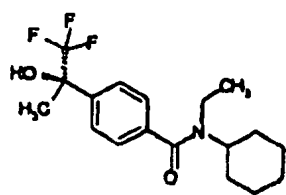


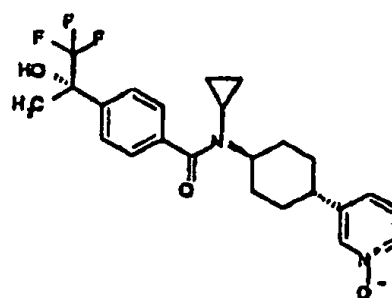
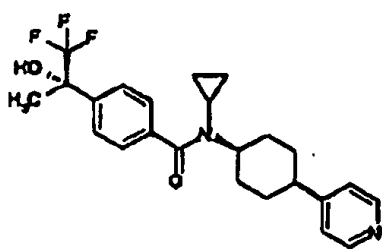
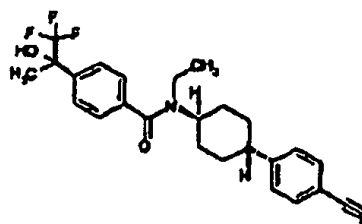
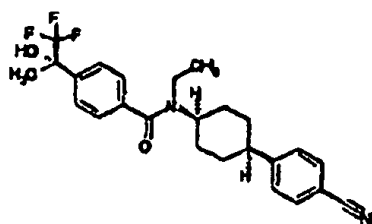
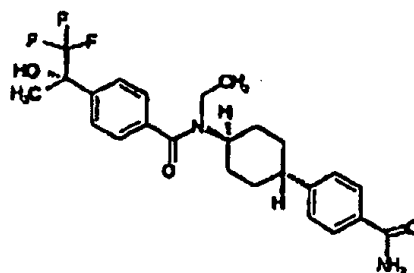
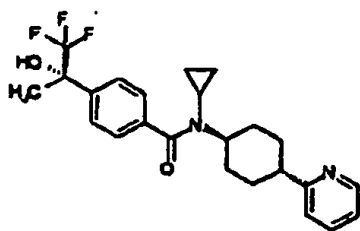
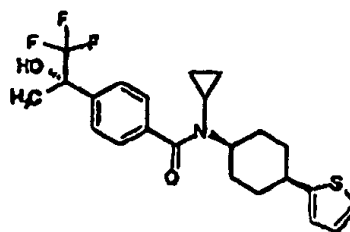
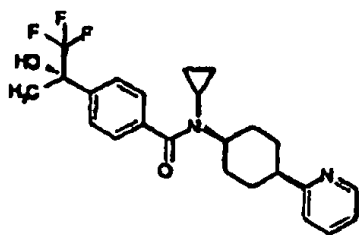
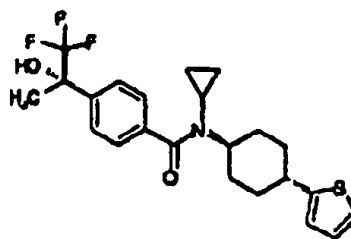
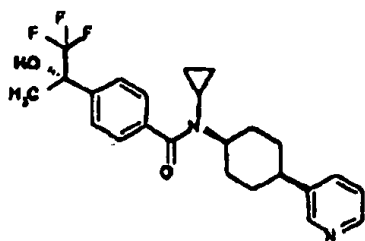


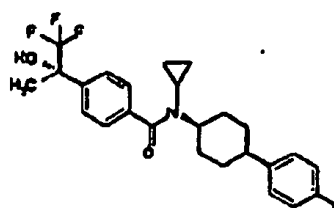
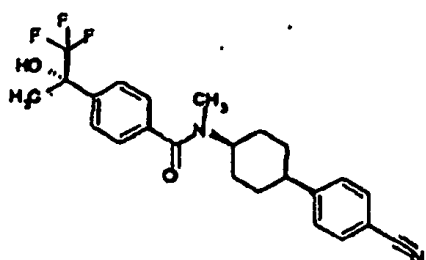
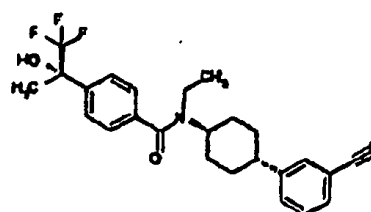
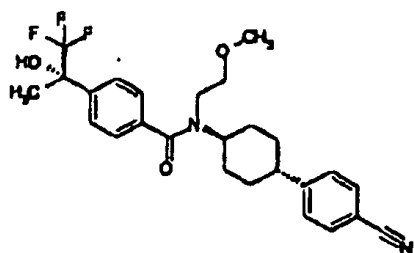
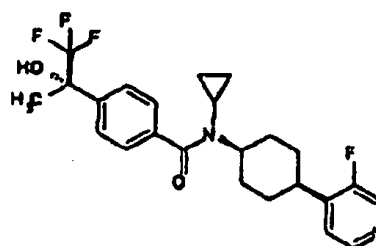
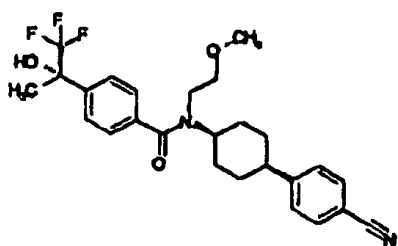
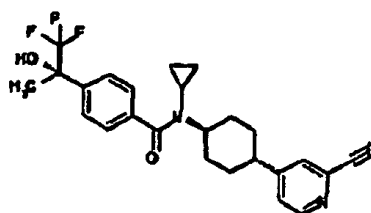
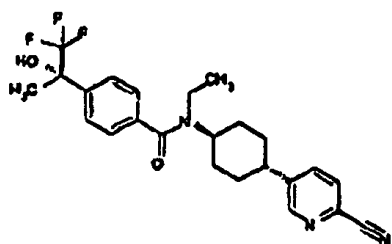
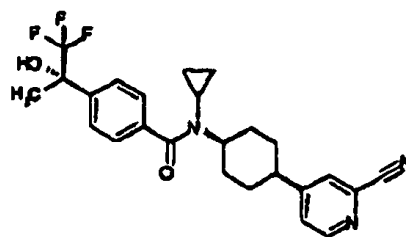
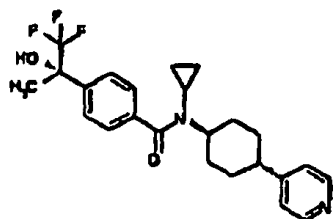


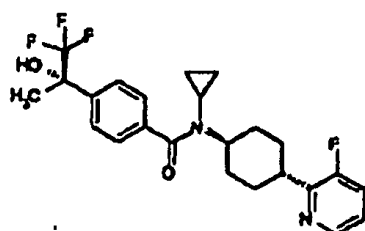
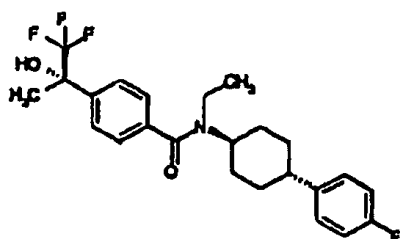
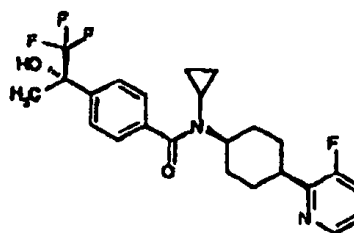
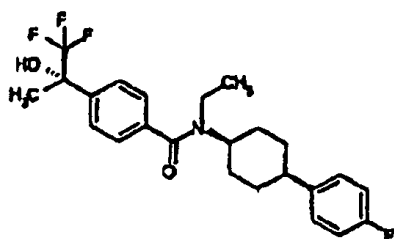
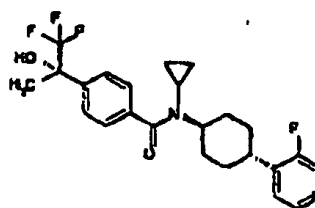
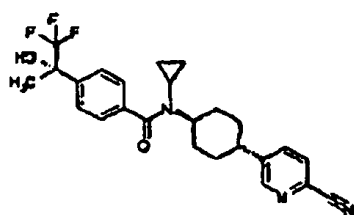
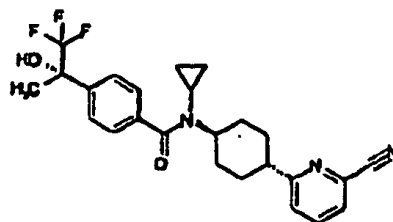
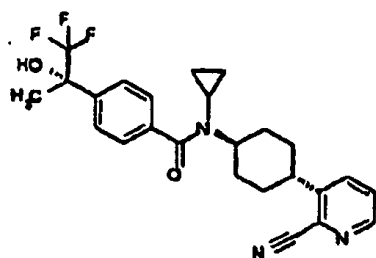
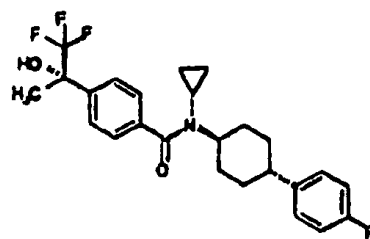
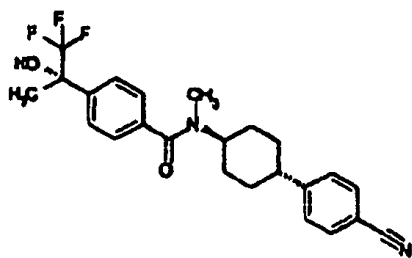


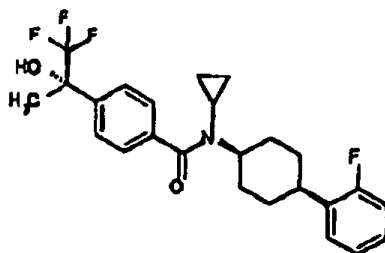
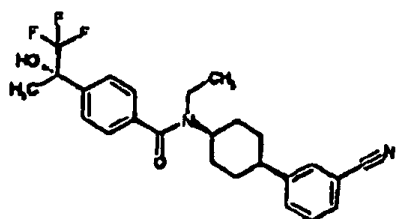
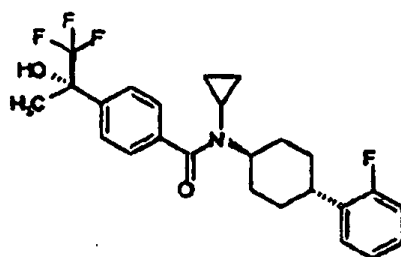
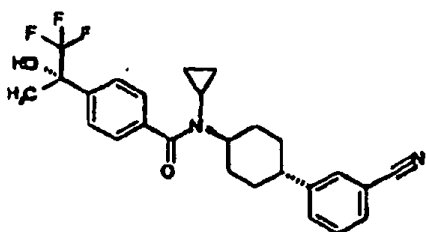
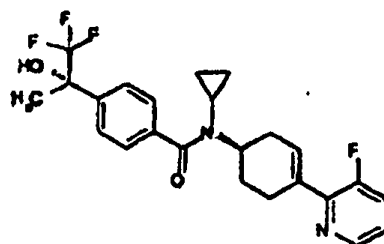
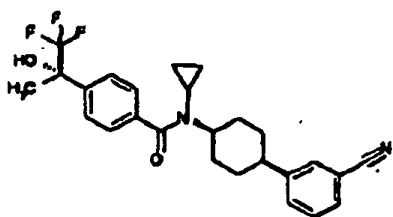
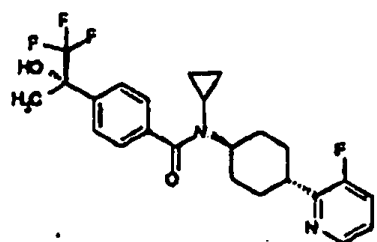
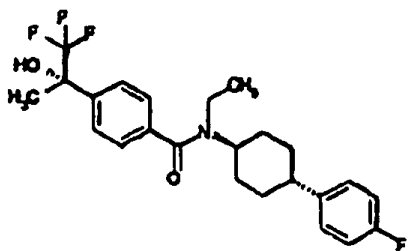
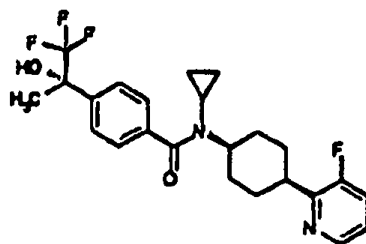
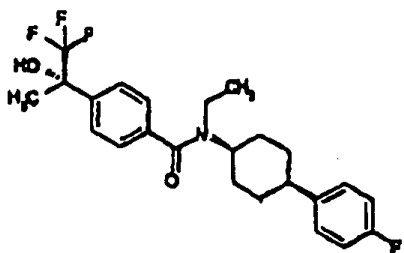


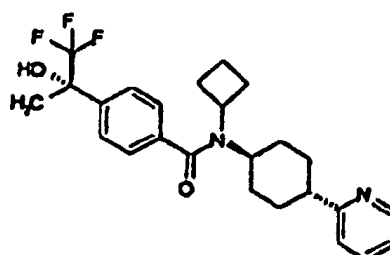
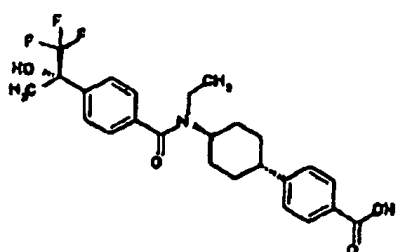
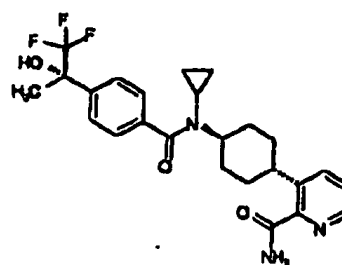
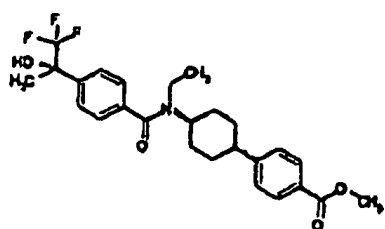
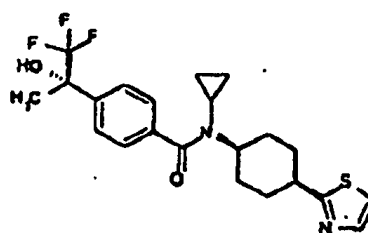
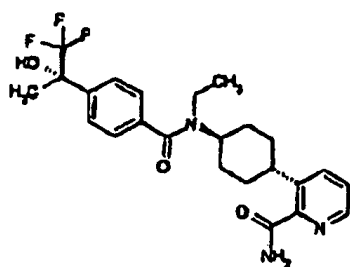
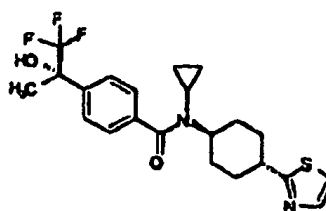
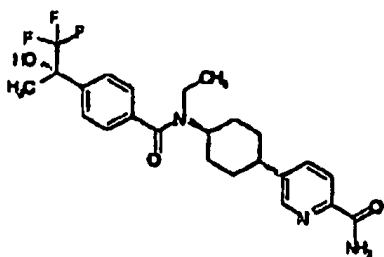
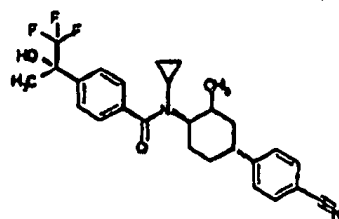
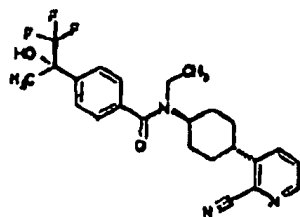


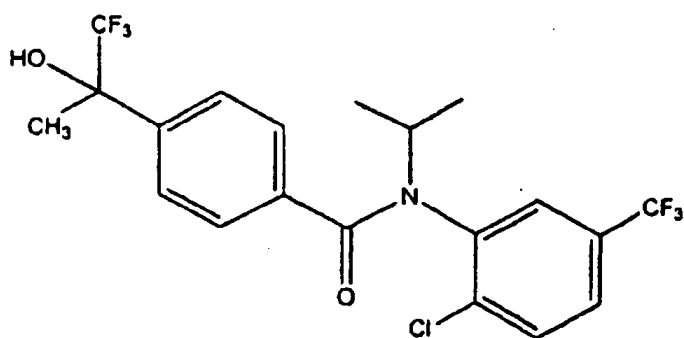
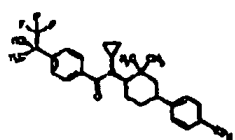
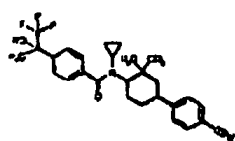
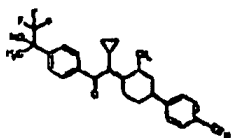
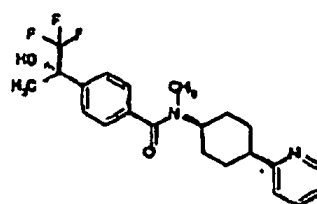
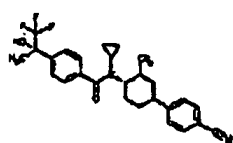
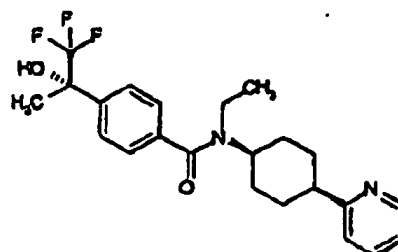
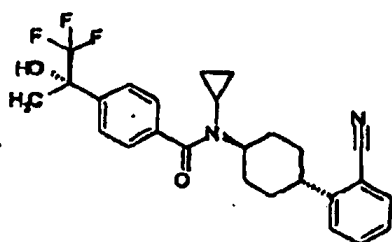
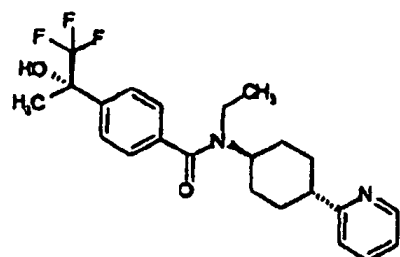
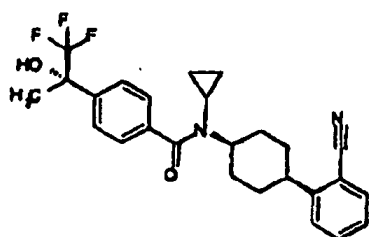
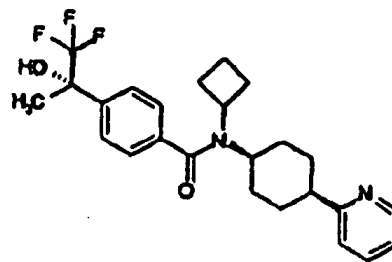
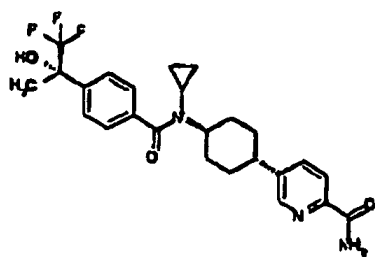












o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 24. Composición farmacéutica según la reivindicación 23, que comprende además un agente terapéutico adicional.
25. Composición farmacéutica según la reivindicación 24, en la que 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 alimentación, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, niveles 10 bajos de HDL, niveles altos de HDL, hiperglicemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensión, aterosclerosis, reestenosis vascular, retinopatía, nefropatía, enfermedad neurodegenerativa, neuropatía, atrofia muscular progresiva, trastornos cognitivos, demencia, depresión, psoriasis, glaucoma, osteoporosis, una infección viral, un trastorno inflamatorio y un trastorno inmunitario.
- 15 26. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, para su uso en un método de tratamiento de un estado o trastorno que responde a la modulación de una hidroxisteroide deshidrogenasa.
27. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, para su uso en un método de modulación de la función de una hidroxisteroide deshidrogenasa en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con dicho compuesto.
- 20 28. Compuesto según la reivindicación 26, en el que el método es para tratar un estado o trastorno seleccionado del grupo que consiste en diabetes, síndrome X, obesidad, enfermedad de ovario poliquístico, un trastorno de alimentación, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de HDL, hiperglicemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensión, aterosclerosis, reestenosis vascular, retinopatía, nefropatía, enfermedad neurodegenerativa, neuropatía, 25 atrofia muscular progresiva, trastornos cognitivos, demencia, depresión, psoriasis, glaucoma, osteoporosis, una infección viral, un trastorno inflamatorio y un trastorno inmunitario.
29. Compuesto según la reivindicación 28, en el que el estado o trastorno es diabetes u obesidad.
30. Método *in vitro* para modular la función de una hidroxisteroide deshidrogenasa en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.
- 30 31. Compuesto para su uso según la reivindicación 27 o método según la reivindicación 30, en los que dicho compuesto inhibe la hidroxisteroide deshidrogenasa.
32. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 26 ó 27, o método según la reivindicación 30 ó 31, en los que dicha hidroxisteroide deshidrogenasa se selecciona del grupo que 35 consiste en 11 β -HSD1, 11 β -HSD2 y 17 β -HSD3.