

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 833**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)

**A61K 31/435** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2011 E 11785232 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2635563**

54 Título: **Formas cristalinas de sal de clorhidrato de (4a-R,9a-S)-1-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridin-6-carbonitrilo y su uso como inhibidores de HSD 1**

30 Prioridad:

**11.05.2011 US 201161484995 P**  
**05.11.2010 WO PCT/US2010/055586**

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

**15.04.2015**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**ECKHARDT, MATTHIAS;  
MARTIN, HANS-JUERGEN;  
SCHUEHLE, MARTIN;  
SICK, SANDRA y  
YANG, BING-SHIOU**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 533 833 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

Formas cristalinas de sal de clorhidrato de (4a-R,9a-S)-1-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridin-6-carbonitrilo y su uso como inhibidores de HSD 1

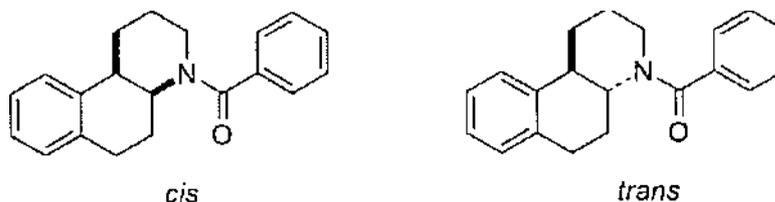
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a hexahidroindenopiridinas y octahidrobenzoquinolinas y su uso como inhibidores de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (HSD 1), a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos así como a su uso para el tratamiento de trastornos metabólicos como el síndrome metabólico, diabetes, obesidad y dislipidemia. Además, la invención se refiere a procesos para la preparación de una composición farmacéutica así como a un compuesto de acuerdo con la invención.

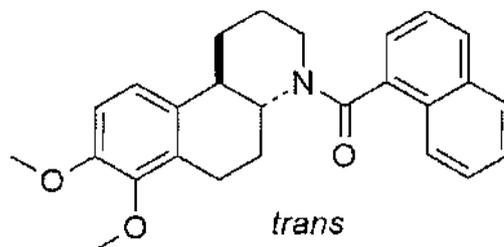
15 **Antecedentes de la invención**

En la bibliografía, los compuestos que tienen un efecto inhibitor sobre la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) 1 se proponen para el tratamiento del síndrome metabólico, en particular diabetes de tipo 2, obesidad y dislipidemia.

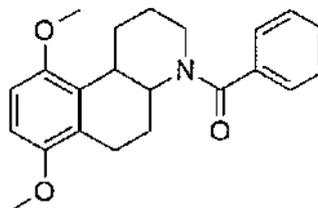
20 En *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 1959, 32, pág. 1005-7 y *Journal of Organic Chemistry* 1964, 29, pág. 1419-24, se han descrito los compuestos de las siguientes estructuras:



25 En *Journal of Organic Chemistry* 1984, 49, pág. 2504-6 un se describe método cromatográfico para separar enantiómeros de aminas heterocíclicas, entre otros los enantiómeros del siguiente compuesto racémico:



30 En *Journal of Medicinal Chemistry* 1981, 24, pág. 1432-7 el siguiente compuesto se describe como un intermedio para separar el isómero *cis* y *trans*:



35 El documento WO 2009/063061 describe derivados aril- y heroarilcarbonilo de benzomorfanos y estructuras relacionadas, medicamentos que contienen tales compuestos y su uso.

**Objetivo de la invención**

40 Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención no sólo tienen un efecto inhibitor sobre HSD 1 *in vitro* y/o *in vivo* sino que también tienen una estabilidad metabólica significativa que los hace adecuados para su uso como medicamentos. Por consiguiente, es objetivo de la presente invención descubrir hexahidroindenopiridinas y octahidrobenzoquinolinas que tienen un efecto inhibitor sobre HSD 1 *in vitro* y/o *in vivo* y que tienen propiedades farmacocinéticas y farmacológicas adecuadas para su uso como medicamentos.

Un aspecto adicional de la presente invención es proporcionar nuevas composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la prevención y/o tratamiento de trastornos metabólicos.

5 En un aspecto adicional esta invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que pueden estar afectadas por la inhibición de la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) 1, tal como trastornos metabólicos.

La materia objeto de la invención se expone en las reivindicaciones adjuntas.

10 En un aspecto adicional esta invención se refiere al uso de al menos un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que pueden estar afectadas por la inhibición de la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) 1, tal como trastornos metabólicos.

15 Otros objetivos de la presente invención serán evidentes para los expertos directamente a partir de las observaciones anteriores y de las siguientes.

### Breve descripción de los dibujos

20 La Figura 1 es un patrón de XRPD obtenido a partir de una muestra de la Forma I del compuesto de fórmula (II).

La Figura 2 es un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN-ES obtenido a partir de una muestra de la Forma I del compuesto de fórmula (II).

25 La Figura 3 es un perfil de análisis térmico obtenido a partir de una muestra de la Forma I del compuesto de fórmula (II), determinado por mediciones por DSC.

La Figura 4 es un perfil de análisis térmico obtenido a partir de una muestra de la Forma I del compuesto de fórmula (II), determinado por mediciones por TGA.

30 La Figura 5 es un patrón de XRPD obtenido a partir de una muestra de la Forma II del compuesto de fórmula (II).

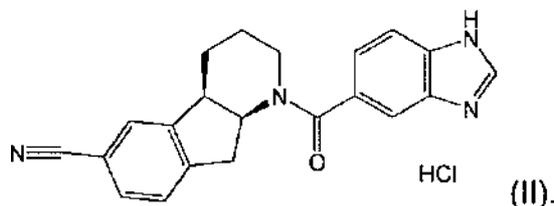
La Figura 6 es un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN-ES obtenido a partir de una muestra de la Forma II del compuesto de fórmula (II).

35 La Figura 7 es un perfil de análisis térmico obtenido a partir de una muestra de la Forma II del compuesto de fórmula (II), determinado por mediciones por DSC.

40 La Figura 8 es un perfil de análisis térmico obtenido a partir de una muestra de la Forma II del compuesto de fórmula (II), determinado por mediciones por TGA.

### Descripción detallada

45 Las presentes enseñanzas proporcionan compuestos cristalinos de la siguiente fórmula estructural (II):



50 Como se usa en este documento, "cristalino" se refiere a un sólido en el que las moléculas están dispuestas en un patrón de repetición ordenado en tres dimensiones. Los compuestos cristalinos de fórmula (II) pueden ser una forma cristalina única o una mezcla de diferentes formas cristalinas. Una sola forma cristalina significa un compuesto de fórmula (II) como un solo cristal o una pluralidad de cristales en la que cada cristal tiene la misma forma cristalina.

55 En una realización particular, al menos un porcentaje en peso particular del compuesto de fórmula (II) es una forma cristalina única. Los porcentajes en peso particulares incluyen 50 %, 52 %, 55 %, 57 %, 60 %, 62 %, 65 %, 67 %, 70 %, 72 %, 75 %, 77 %, 80 %, 82 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,9 %, o un porcentaje entre 50 % y 100 %.

Cuando un porcentaje en peso particular del compuesto de fórmula (II) se define como una forma cristalina, el resto del compuesto de fórmula (II) es alguna combinación de formas amorfas del compuesto de fórmula (II). Cuando un

porcentaje en peso particular del compuesto de fórmula (II) se define como una forma cristalina única, el resto del compuesto de fórmula (II) es alguna combinación de formas amorfas del compuesto de fórmula (II) y/o una o más formas cristalinas del compuesto de fórmula (II) distintas de la única forma cristalina. Los ejemplos de formas cristalinas únicas incluyen las Formas I y II del compuesto de fórmula (II), así como formas cristalinas únicas caracterizadas por una o más propiedades como se analiza en este documento.

En la siguiente descripción de formas cristalinas particulares del compuesto de fórmula (II), las realizaciones de la invención pueden describirse con referencia a una "Forma" cristalina particular del compuesto de fórmula (II). Sin embargo, las formas cristalinas particulares pueden caracterizarse también por una o más de las características de las formas cristalinas como se describe en este documento, con o sin hacer referencia a una "Forma" particular.

#### Forma I

En una realización, una forma cristalina única del compuesto de fórmula (II) está caracterizada como la Forma cristalina I. En otra realización, al menos un porcentaje en peso particular del compuesto de fórmula (II) es la Forma cristalina I. Los porcentajes en peso particulares incluyen 50 %, 52 %, 55 %, 57 %, 60 %, 62 %, 65 %, 67 %, 70 %, 72 %, 75 %, 77 %, 80 %, 82 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,9 %, o un porcentaje entre 50 % y 100 %.

En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por el patrón de difracción de rayos X en polvo (denominado, en este documento, "XRPD") mostrado en la Figura 1, por ejemplo, con valores de ángulos  $2\theta$ , distancias interplanares  $d$  e intensidades relativas como se muestra en la Tabla 2, obtenido usando radiación  $\text{CuK}\alpha$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis picos de XRPD a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $12,5^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $20,0^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por al menos tres picos de XRPD a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $12,5^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $20,0^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por al menos cuatro picos de XRPD a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $12,5^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $20,0^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por al menos cinco picos de XRPD a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $12,5^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $20,0^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por picos de XRPD a ángulos  $2\theta$  de  $12,5^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $20,0^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por uno, dos, tres o cuatro picos principales de XRPD a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $12,5^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por al menos tres picos de XRPD a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $12,5^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por picos de XRPD a ángulos  $2\theta$  de  $12,5^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por uno, dos, tres o cuatro picos principales de XRPD a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $12,5^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por picos principales de XRPD a ángulos  $2\theta$  de  $12,5^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ . Debe entenderse que un ángulo  $2\theta$  especificado significa el valor especificado  $\pm 0,1^\circ$ .

Como se usa en este documento, "pico principal de XRPD" se refiere a un pico de XRPD con una intensidad relativa mayor del 25 %. La intensidad relativa se calcula como una proporción de la intensidad del pico del pico de interés frente a la intensidad del pico del pico más grande.

*Tabla 1: Picos de XRPD a partir de la Figura 1*

45

<b><math>2\theta</math></b>	<b>valor-d</b>	<b>Intensidad I/I<sub>0</sub></b>
<b>[°]</b>	<b>[Å]</b>	<b>[%]</b>
5,77	15,30	5
5,93	14,88	4
6,47	13,65	17
9,81	9,01	3
11,55	7,66	2
11,94	7,40	5
12,54	7,05	100
12,88	6,87	23
14,83	5,97	31
16,04	5,52	12
16,54	5,35	4
17,35	5,11	5
18,67	4,75	2

19,52	4,54	5
19,59	4,53	5
19,98	4,44	21
20,20	4,39	7
20,46	4,34	5
20,66	4,30	4
20,90	4,25	3
21,14	4,20	5
21,55	4,12	4
22,18	4,01	49
23,14	3,84	8
23,26	3,82	11
23,49	3,78	10
23,99	3,71	3
24,32	3,66	4
24,91	3,57	9
25,02	3,56	14
25,39	3,51	4
26,09	3,41	60
26,52	3,36	12
26,84	3,32	2
27,10	3,29	1
27,33	3,26	2
28,30	3,15	14
29,12	3,06	3
29,91	2,98	4

En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por el patrón de resonancia magnética nuclear en estado sólido de  $^{13}\text{C}$  (denominado, en este documento, "RMN-ES") mostrado en la Figura 2, por ejemplo, con desplazamientos químicos como se muestra en la Tabla 3, obtenido usando giro a ángulo mágico. En una realización particular, la forma cristalina está caracterizada por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 picos de RMN-ES de  $^{13}\text{C}$  a desplazamientos químicos seleccionados entre 170,3 ppm, 146,5 ppm, 142,8 ppm, 135,0 ppm, 130,6 ppm, 128,1 ppm, 122,1 ppm, 116,7 ppm, 115,6 ppm, 112,8 ppm, 109,8 ppm, 107,6 ppm, 44,6 ppm, 43,3 ppm, 41,4 ppm, 30,3 ppm, 26,3 ppm y 23,9 ppm. En una realización, la forma cristalina está caracterizada por al menos diez picos de RMN-ES de  $^{13}\text{C}$  a desplazamientos químicos seleccionados entre 170,3 ppm, 146,5 ppm, 142,8 ppm, 135,0 ppm, 130,6 ppm, 128,1 ppm, 122,1 ppm, 116,7 ppm, 115,6 ppm, 112,8 ppm, 109,8 ppm, 107,6 ppm, 44,6 ppm, 43,3 ppm, 41,4 ppm, 30,3 ppm, 26,3 ppm y 23,9 ppm. En una realización, la forma cristalina está caracterizada por al menos quince picos de RMN-ES de  $^{13}\text{C}$  a desplazamientos químicos seleccionados entre 170,3 ppm, 146,5 ppm, 142,8 ppm, 135,0 ppm, 130,6 ppm, 128,1 ppm, 122,1 ppm, 116,7 ppm, 115,6 ppm, 112,8 ppm, 109,8 ppm, 107,6 ppm, 44,6 ppm, 43,3 ppm, 41,4 ppm, 30,3 ppm, 26,3 ppm y 23,9 ppm. En una realización, la forma cristalina está caracterizada por picos de RMN-ES de  $^{13}\text{C}$  a desplazamientos químicos de 170,3 ppm, 146,5 ppm, 142,8 ppm, 135,0 ppm, 130,6 ppm, 128,1 ppm, 122,1 ppm, 116,7 ppm, 115,6 ppm, 112,8 ppm, 109,8 ppm, 107,6 ppm, 44,6 ppm, 43,3 ppm, 41,4 ppm, 30,3 ppm, 26,3 ppm y 23,9 ppm.

*Tabla 2. Desplazamientos Químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  a partir de la Figura 2*

<b>Pico</b>	<b>Desplazamiento Químico (ppm)</b>
1	170,3
2	148,7
3	146,5
4	142,8
5	135,0
6	130,6

7	128,1
8	122,1
9	116,7
10	115,6
11	112,8
12	109,8
13	107,6
14	54,9
15	44,6
16	43,3
17	41,4
18	30,3
19	26,3
20	23,9

En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por una transición endotérmica que tiene un comienzo de aproximadamente  $231,7 \pm 0,5$  °C en el perfil de exploración diferencial (denominado, en este documento, "DSC"). En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por un perfil de DSC como se muestra en la Figura 3. El perfil representa el flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra que contiene la Forma I. La DSC se realiza sobre la muestra usando una velocidad de exploración de 10 °C/minuto.

La Forma I está caracterizada también por el perfil del análisis termogravimétrico (denominado, en este documento, "TGA") mostrado en la Figura 4. El perfil representa el porcentaje de pérdida de peso de la muestra como una función de la temperatura, siendo la tasa de cambio de la temperatura de 10 °C/minuto. El perfil muestra una pérdida de peso de aproximadamente el 2,1 % a medida que la temperatura de la muestra cambia de temperatura ambiente a 150 °C, lo que indica que la Forma I es anhidra.

#### 15 Forma II

En una realización, una forma cristalina única del compuesto de fórmula (II) está caracterizada como la Forma cristalina II. En otra realización, al menos un porcentaje en peso particular del compuesto de fórmula (II) es la Forma cristalina II. Los porcentajes en peso particulares incluyen 50 %, 52 %, 55 %, 57 %, 60 %, 62 %, 65 %, 67 %, 70 %, 72 %, 75 %, 77 %, 80 %, 82 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,9 %, o un porcentaje entre 50 % y 100 %.

En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por el patrón de XRPD mostrado en la Figura 5, por ejemplo, con valores de ángulos  $2\theta$ , distancias interplanares de intensidades relativas como se muestra en la Tabla 3, obtenido usando radiación  $\text{CuK}\alpha$ . En una realización particular, la forma cristalina está caracterizada por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete, ocho, nueve, diez, once o doce picos de XRPD a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $13,3^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ . En una realización particular, la forma cristalina está caracterizada por al menos siete, ocho, nueve, diez u once picos de XRPD a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $13,3^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por picos de XRPD a ángulos  $2\theta$  de  $13,3^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por picos de XRPD a ángulos  $2\theta$  de  $13,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por picos de XRPD a ángulos  $2\theta$  de  $13,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por picos de XRPD a ángulos  $2\theta$  de  $13,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por picos de XRPD a ángulos  $2\theta$  de  $13,3^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete picos principales de XRPD a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $13,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ . En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por picos principales de XRPD a ángulos  $2\theta$  de  $13,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,

21,3°, 21,9°, 23,3°, 25,6° y 26,5°.

Tabla 3: Picos de XRPD a partir de la Figura 5

<b>2θ</b> [°]	<b>valor-d</b> [Å]	<b>Intensidad I/I<sub>0</sub></b> [%]
9,79	9,03	19
10,73	8,24	18
12,54	7,05	3
13,31	6,65	26
13,70	6,46	100
14,83	5,97	2
15,71	5,63	20
16,68	5,31	19
17,58	5,04	40
18,41	4,82	7
19,07	4,65	10
19,27	4,60	33
19,66	4,51	39
20,88	4,25	38
21,32	4,16	48
21,56	4,12	8
21,91	4,05	50
22,99	3,87	10
23,29	3,82	56
23,61	3,77	8
24,27	3,66	19
24,89	3,57	9
25,37	3,51	15
25,55	3,48	40
26,05	3,42	5
26,50	3,36	41
26,79	3,32	10
27,68	3,22	19

5

En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por el patrón de RMN-ES de <sup>13</sup>C mostrado en la Figura 6, por ejemplo, con desplazamientos químicos como se muestra en la Tabla 5, obtenido usando giro a ángulo mágico. En una realización particular, la forma cristalina está caracterizada por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 <sup>13</sup>C picos de RMN-ES a desplazamientos químicos seleccionados entre 172,6 ppm, 147,1 ppm 144,1 ppm, 132,9 ppm 129,6 ppm, 125,9 ppm 121,2 ppm, 119,5 ppm, 117,7 ppm, 114,6 ppm, 110,2 ppm, 45,1 ppm, 42,4 ppm, 32,6 ppm, 28,3 ppm y 24,4 ppm. En una realización, la forma cristalina está caracterizada por al menos diez picos de RMN-ES de <sup>13</sup>C a desplazamientos químicos seleccionados entre 172,6 ppm, 147,1 ppm 144,1 ppm, 132,9 ppm, 129,6 ppm, 125,9 ppm 121,2 ppm, 119,5 ppm, 117,7 ppm, 114,6 ppm, 110,2 ppm, 45,1 ppm, 42,4 ppm, 32,6 ppm, 28,3 ppm y 24,4 ppm. En una realización, la forma cristalina está caracterizada por al menos trece picos de RMN-ES de <sup>13</sup>C a desplazamientos químicos seleccionados entre 172,6 ppm, 147,1 ppm 144,1 ppm, 132,9 ppm 129,6 ppm, 125,9 ppm 121,2 ppm, 119,5 ppm, 117,7 ppm, 114,6 ppm, 110,2 ppm, 45,1 ppm, 42,4 ppm, 32,6 ppm, 28,3 ppm y 24,4 ppm. En una realización, la forma cristalina está caracterizada por picos de RMN-ES de <sup>13</sup>C a desplazamientos químicos de 172,6 ppm, 147,1 ppm 144,1 ppm, 132,9 ppm 129,6 ppm, 125,9 ppm 121,2 ppm, 119,5 ppm, 117,7 ppm, 114,6 ppm, 110,2 ppm, 45,1 ppm, 42,4 ppm, 32,6 ppm, 28,3 ppm y 24,4 ppm.

20

Tabla 4. Desplazamientos Químicos de RMN de <sup>13</sup>C a partir de la Figura 6

<b>Pico</b>	<b>Desplazamiento Químico (ppm)</b>
1	172,6
2	148,7
3	147,1
4	144,1
5	132,9
6	129,6
7	125,9
8	121,2
9	119,5
10	117,7
11	114,6
12	110,2
13	55,0
14	45,1
15	42,4
16	32,6
17	28,3
18	24,4

- 5 En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por una transición endotérmica que tiene un comienzo de aproximadamente  $235,5 \pm 0,5$  °C en el perfil de DSC. En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por un perfil de DSC como se muestra en la Figura 7. El perfil representa el flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra que contiene la Forma II. La DSC se realiza sobre la muestra usando una velocidad de exploración de 10 °C/minuto.
- 10 En algunas realizaciones, la forma cristalina está caracterizada por el perfil del análisis termogravimétrico (denominado, en este documento, "TGA") mostrado en la Figura 8. El perfil representa el porcentaje de pérdida de peso de la muestra como una función de la temperatura, siendo la tasa de cambio de la temperatura 10 °C/minuto. El perfil muestra una pérdida de peso de aproximadamente el 0,1 % a medida que la temperatura de la muestra cambia de temperatura ambiente a 150 °C, lo que indica que la Forma II es anhidra.
- 15 Otras realizaciones de la invención se refieren a una forma cristalina única del compuesto de fórmula (II) que está caracterizada por una combinación de las características mencionadas anteriormente de cualquiera de las formas cristalinas únicas analizadas en este documento. La caracterización puede ser cualquier combinación de uno o más de los análisis XRPD, TGA, DSC y RMN-ES descritos para una forma cristalina particular. Por ejemplo, la forma
- 20 cristalina única del compuesto de fórmula (II) puede estar caracterizada por cualquier combinación de los picos 2θ en una exploración XRPD y/o cualquier combinación de los picos de desplazamiento químico de un espectro RMN-ES y/o cualquier combinación de la información obtenida a partir de las determinaciones de DSC y/o el cambio de peso en una muestra obtenida por TGA. Debe entenderse que las presentes enseñanzas incluyen cualquier combinación de técnicas analíticas para caracterizar una forma cristalina.
- 25 En algunas realizaciones, las presentes enseñanzas proporcionan una composición farmacéutica que comprende el compuesto cristalino de Fórmula (II) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 30 A continuación se definirán más en profundidad algunos de los términos que se han usado anteriormente y que se usan en lo sucesivo en el presente documento.
- 35 A los términos que no se definen específicamente en el presente documento se les deben dar los significados que les daría un experto en la materia, a la luz de la descripción y del contexto. Como se usa en el presente documento, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados que se indican y los siguientes convenios se rigen por los mismos.

En los grupos, radicales o restos que se definen a continuación, el número de átomos de carbono está precedido frecuentemente del grupo, por ejemplo alquilo C<sub>1-6</sub> significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En general, para los grupos que contienen uno o más subgrupos, el último radical que se nombra es el radical considerado punto de acoplamiento, por ejemplo, el sustituyente "aril-alquilo C<sub>1-3</sub>" se refiere a un grupo arilo que está unido a un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, el último de los cuales está unido al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.

A menos que se indique específicamente, a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado incluirá solvatos de los mismos tales como, por ejemplo, hidratos, incluyendo solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, en proporción a una relación beneficio/riesgo razonable.

Todos los átomos/elementos que se describen en el presente documento, incluyendo los átomos que forman parte de un grupo, comprenden todas las formas isotópicas estables de los elementos respectivos. Por ejemplo, cada vez que se menciona hidrógeno, tanto explícitamente como formando parte de un grupo tal como metilo, éste incluye hidrógeno y deuterio como formas isotópicas estables del elemento hidrógeno.

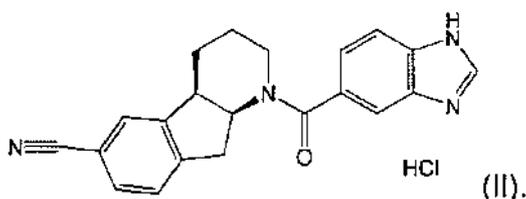
Las mezclas *cis/trans* pueden resolverse, por ejemplo, por cromatografía, en los isómeros *cis* y *trans* de los mismos. Los compuestos de fórmula general I que se dan en forma de racematos pueden separarse por sí mismos por métodos conocidos, (consúltese, Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodos ópticos, y las mezclas diastereoméricas de compuestos pueden resolverse en sus diastereómeros aprovechando sus diferentes propiedades fisicoquímicas, usando métodos conocidos por sí mismos, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccionada; si los compuestos obtenidos entonces son racematos, éstos pueden resolverse en los enantiómeros como se ha mencionado anteriormente.

Los racematos se resuelven preferiblemente por cromatografía en columna sobre fases quirales, por cristalización en un disolvente ópticamente activo o haciéndolos reaccionar con una sustancia ópticamente activa que forme sales o derivados, tales como ésteres o amidas, con el compuesto racémico. Las sales pueden formarse con ácidos enantioméricamente puros para los compuesto básicos y con bases enantioméricamente puras para compuestos ácidos. Los derivados diastereoméricos se forman con compuestos auxiliares enantioméricamente puros, por ejemplo, ácidos, sus derivados activados o alcoholes. La separación de la mezcla diastereomérica de sales o derivados obtenida de esta forma, puede realizarse aprovechando sus diferentes propiedades fisicoquímicas, por ejemplo, diferencias en solubilidad; los antípodos libres pueden liberarse de la sales diastereoméricas puras o derivados por la acción de los agentes adecuados. Los ácidos ópticamente puros que se usan por lo general con ese propósito son, por ejemplo, las formas D- y L- del ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditolliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canforsulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido cítrico. Los alcoholes ópticamente activos que aplicarse en forma de restos activos pueden ser, por ejemplo, (+) o (-)-mentol, y los grupos acilo ópticamente activos en amidas pueden ser, por ejemplo, (+)- o (-)- metiloxicarbonilo.

La sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención puede sintetizarse a partir del compuesto de origen que contiene un resto básico, por métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales puede prepararse haciendo reaccionar las formas libres de base de estos compuestos con una cantidad suficiente del ácido adecuado, en agua o en un disolvente orgánico como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetonitrilo o una mezcla de los mismos. Las sales de ácidos distintos a los mencionados anteriormente que, por ejemplo, son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoroacetato), también comprenden una parte de la invención.

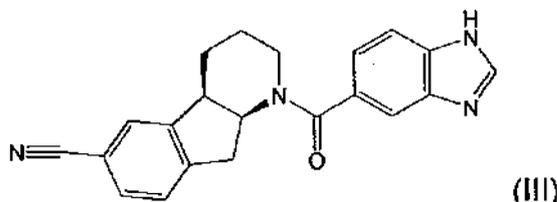
Los compuestos de acuerdo con la invención, también pueden obtenerse ventajosamente, usando los métodos que se describen en los ejemplos a continuación, que también pueden combinarse con este propósito, con métodos conocidos por los expertos en la materia a partir de la bibliografía.

En algunas realizaciones, las presentes enseñanzas también proporcionan métodos para producir formas cristalinas de un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural (II):



En algunas realizaciones, las presentes enseñanzas proporcionan métodos para producir la forma cristalina I de un compuesto representado por la fórmula estructural (II). En algunas realizaciones, las presentes enseñanzas proporcionan métodos para producir la forma cristalina II de un compuesto representado por la fórmula estructural (II).

5 En algunas realizaciones, el método para producir la forma cristalina I de un compuesto representado por la fórmula estructural (II) incluye disolver una base libre representada por la siguiente fórmula estructural (III):



10 en etanol a una temperatura por debajo de aproximadamente 30 °C; protonar la base libre disuelta con ácido clorhídrico (por ejemplo, en una solución acuosa, tal como una solución acuosa al 30-40 % en peso, por ejemplo una solución acuosa al 36,5 % en peso); y dejar que la forma cristalina I se forme enfriando la base libre protonada disuelta (por ejemplo, a una temperatura por debajo de aproximadamente 30 °C).

Por ejemplo, en algunas realizaciones, el método incluye disolver la base libre en etanol a 20-30 °C, protonar la base libre disuelta con ácido clorhídrico (por ejemplo, en una solución acuosa, tal como una solución acuosa al 30-40 % en peso, por ejemplo, una solución acuosa al 36,5 % en peso), y dejar que la forma cristalina I se forme a una temperatura a -5° a 5 °C (o disolver a aproximadamente temperatura ambiente y cristalizar a aproximadamente 0 °C). En algunas realizaciones, el método incluye disolver la base libre en etanol a aproximadamente temperatura ambiente, protonar la base libre disuelta con ácido clorhídrico (por ejemplo, en una solución acuosa, tal como una solución acuosa al 30-40 % en peso, por ejemplo, una solución acuosa al 36,5 % en peso), y dejar que la forma cristalina I se forme a temperatura ambiente durante un periodo de al menos seis horas, por ejemplo, al menos ocho horas, por ejemplo, al menos diez horas. En otras realizaciones más, el método incluye disolver la base libre en etanol a una temperatura por encima de aproximadamente 30 °C, protonar la base libre disuelta con ácido clorhídrico (por ejemplo, en una solución acuosa, tal como una solución acuosa al 30-40 % en peso, por ejemplo, una solución acuosa al 36,5 % en peso) a una temperatura por debajo de aproximadamente 30 °C, y dejar que la forma cristalina I se forme a una temperatura por debajo de aproximadamente 30 °C.

En algunas realizaciones, el método para producir forma cristalina II de un compuesto representado por la fórmula estructural (II) incluye poner en contacto un compuesto representado por la fórmula estructural (II) (por ejemplo, la forma cristalina I de un compuesto representado por la fórmula estructural (II)) con etanol (por ejemplo, etanol anhidro, graduación del 100 %) para formar una suspensión, y agitar la suspensión durante un periodo de tiempo suficiente para formar la forma cristalina II. En algunas realizaciones, un periodo de tiempo suficiente para formar la forma cristalina II es al menos aproximadamente tres días, al menos aproximadamente cuatro días, al menos aproximadamente cinco días, al menos aproximadamente seis días, o al menos aproximadamente una semana.

En algunas realizaciones, el método para producir la forma cristalina II de un compuesto representado por la fórmula estructural (II) incluye disolver un compuesto representado por la fórmula estructural (II) en acetato de etilo a una temperatura por encima de aproximadamente 40 °C (por ejemplo, al menos aproximadamente 50 °C o de 40°-60 °C); y dejar que la forma cristalina II se forme enfriando el compuesto disuelto (por ejemplo, a una temperatura por debajo de aproximadamente 30 °C o a o por debajo de aproximadamente temperatura ambiente).

En algunas realizaciones, el método para producir la forma cristalina II de un compuesto representado por la fórmula estructural (II) incluye disolver una base libre representada por la fórmula estructural (IN) en isopropanol a una temperatura por encima de aproximadamente 40 °C (por ejemplo, por encima de aproximadamente 50 °C, por encima de aproximadamente 60 °C, o incluso a por encima de aproximadamente 75 °C); protonar la base libre disuelta con ácido clorhídrico (por ejemplo, en isopropanol); y dejar que la forma cristalina II se forme enfriando la base libre protonada disuelta (por ejemplo, a una temperatura por debajo de aproximadamente 15 °C, por debajo de aproximadamente 10 °C o por debajo de aproximadamente 5 °C). Como alternativa, la base libre se disuelve a una temperatura entre 50°-70 °C y la forma II se forma a 0°-15 °C.

En algunas realizaciones, el método para producir la forma cristalina II de un compuesto representado por la fórmula estructural (H) incluye disolver una base libre representada por la fórmula estructural (III) en etanol (por ejemplo, etanol anhidro, graduación del 100 %) a una temperatura por encima de aproximadamente 40 °C (por ejemplo, a o por encima de aproximadamente 50 °C); protonar la base libre disuelta con ácido clorhídrico (por ejemplo, en etanol, tal como etanol anhidro, graduación del 100 %); mantener la base libre protonada disuelta a la elevada temperatura durante al menos dos horas y dejar que la forma cristalina II se forme enfriando la base libre protonada disuelta (por ejemplo, a una temperatura por debajo de aproximadamente 15 °C, por debajo de aproximadamente 10 °C, por debajo de aproximadamente 5 °C, o incluso a o por debajo de aproximadamente 0 °C). Como alternativa, la base

libre se disuelve a 45°-70 °C, la base libre protonada disuelta se mantiene a 45°-70 °C durante 2-3 horas y la forma II se forma a entre 0°-25 °C o de 0°-15 °C.

5 En algunas realizaciones, los métodos para producir formas cristalinas de un compuesto representado por la fórmula estructural (II) incluyen adicionalmente el uso de uno o más cristales de siembra (por ejemplo, cristales de siembra de la forma cristalina I o la forma cristalina II.

10 Como ya se ha mencionado, los compuestos de fórmula general (II) de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas importantes, particularmente, un efecto inhibidor de la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) 1.

### Ejemplos biológicos

15 a) Las propiedades biológicas (actividad inhibidora sobre 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1) de los nuevos compuestos se pueden investigar de la siguiente manera:

20 La inhibición *in vitro* de 11β-HSD1 mediante los compuestos de ensayo se determina con tecnología HTRF (Fluorescencia Homogénea de Tiempo Resuelto) (cisbio international, Francia) que detecta cortisol generado a partir de corticosterona mediante microsomas hepáticos humanos. En resumen, los compuestos se incuban durante 1 hora a 37 °C en tampón Tris (tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 6,0) que contiene NADPH (200 μM) y cortisona (80 nM). El cortisol generado en la reacción se detecta después con un inmunoensayo competitivo, que implica dos conjugados de HTRF: cortisol ligado a XL665 y anticuerpo anti-cortisol marcado con criptato de Europio. El periodo de incubación para una reacción de detección es normalmente 2 horas. La cantidad de cortisol se determina leyendo la fluorescencia de tiempo resuelto de los pocillos (Ex 320/75 nm; Em 615/8.5 nm y 665/7.5 nm). La proporción de las dos señales de emisión se calcula después (Em 665\*10000/Em 615). Cada ensayo contiene incubaciones con controles de vehículo en lugar de compuestos como controles para la generación de cortisol no inhibida (100 % CTL; "valores altos") e incubaciones con carbenoxolona como controles para fondo de cortisol y enzima totalmente inhibida (0 % CTL; "valores bajos"). Cada ensayo también contiene una curva de calibración con cortisol para transformar los datos de fluorescencia en concentraciones de cortisol. El porcentaje de inhibición (% CTL) de cada compuesto se determina en relación con la señal de carbenoxolona y se generan curvas CI<sub>50</sub>.

35 Los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención, ensayados como se ha descrito anteriormente tienen, por ejemplo, valores de CI<sub>50</sub> por debajo de 10000 nM, particularmente por debajo 1000 nM, más preferiblemente por debajo de 500 nM.

Tabla 2. Actividad inhibidora sobre 11β-HSD 1 de Ejemplos recopilados en la parte experimental

Ejemplo	CI <sub>50</sub> [nM]						
1	106	32	954	63	1337	94	90
2	65	33	676	64	2871	95	1033
3	1380	34	651	65	212	96	1107
4	573	35	3137	66	631	97	526
5	861	36	310	67	722	98	1252
6	296	37	150	68	435	99	3523
7	410	38	1474	69	371	100	850
8	342	39	1515	70	350	101	712
9	481	40	2148	71	915	102	3119
10	321	41	1121	72	656	103	670
11	94	42	418	73	447	104	847
12	367	43	1629	74	1960	105	263
13	257	44	2151	75	324	106	31
14	405	45	1066	76	933	107	26
15	1617	46	3618	77	685	108	150
16	1412	47	2157	78	257	109	1458
17	2107	48	514	79	650	110	1561
18	1027	49	1469	80	1971	111	1376
19	1902	50	4266	81	1730	112	724
20	227	51	2867	82	1338	113	2658

21	1132	52	1595	83	2058	114	185
22	123	53	979	84	2067	115	2077
23	551	54	471	85	1625	116	1795
24	1794	55	4680	86	2110	117	1654
25	475	56	356	87	8854	118	1067
26	1512	57	969	88	705	119	365
27	297	58	1112	89	1319	120	383
28	2504	59	2095	90	2255	121	4439
29	831	60	1051	91	244	122	230
30	2210	61	821	92	884	123	644
31	469	62	940	93	121	124	1322
125	484	137	1119	149	141	161	212
126	1758	138	1054	150	674	162	354
127	1129	139	484	151	188	163	67
128	1917	140	1622	152	24	164	1315
129	1490	141	326	153	48	165	449
130	1137	142	996	154	449	166	182
131	6428	143	1409	155	83	167	573
132	320	144	609	156	432	168	313
133	854	145	777	157	1155	169	429
134	389	146	55	158	998	170	248
135	585	147	1738	159	1786	171	218
136	527	148	214	160	367	174	67

b) También se puede investigar de la siguiente manera la actividad inhibidora de los nuevos compuestos sobre 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1:

- 5 La inhibición de una preparación microsomal de 11P-HSD1 mediante compuestos de la invención se mide esencialmente como se describe anteriormente (K. Solly, S.S. Mundt, H.J. Zokian, G.J. Ding, A. Hermanowski-Vosatka, B. Strulovici y W. Zheng, High-Throughput Screening of 11-Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Scintillation Proximity Assay Format Assay Drug Dev Technol 3 (2005) 377-384). Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente en placas de 96 pocillos transparentes flexibles de PET Microbeta (PerkinElmer). El ensayo comienza con el suministro de 49  $\mu$ l de solución de sustrato (HEPES 50 mM, pH 7,4, KCl 100 mM, NaCl 5 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, NADPH 2 mM y [<sup>3</sup>H] cortisona 160 nM (1 Ci/mmol)) y mezclando en 1  $\mu$ l de los compuestos de ensayo en DMSO previamente diluidos en aumentos semilogarítmicos (8 puntos) comenzando en 0,1 mM. Después de una preincubación de 10 minutos, se añaden 50  $\mu$ l de solución de enzimas que contiene microsomas aislados de células CHO que sobreexpresan 11 $\beta$ -HSD1 humana (10-20  $\mu$ g/ml de proteína total) y se incuban las placas durante 90 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 50  $\mu$ l de suspensión de perlas SPA que contienen ácido 18 $\beta$ -glicirretínico 10  $\mu$ M, 5 mg/ml de perlas SPA de YSi recubiertas con proteína A (GE Healthcare) y 3,3  $\mu$ g/ml de anticuerpo anti-cortisol (East Coast Biologics) en tampón Superblock (Bio-Rad). Se agitan las placas durante 120 minutos a temperatura ambiente y se mide la señal SPA que corresponde a [<sup>3</sup>H] cortisol en un lector de placas Microbeta.

Tabla 3. Actividad Inhibidora sobre 11 $\beta$ -HSD 1 de Ejemplos recopilados en la parte experimental

Ejemplo	Cl <sub>50</sub> [nM]	Ejemplo	Cl <sub>50</sub> [nM]	Ejemplo	Cl <sub>50</sub> [nM]
172	5,6	173	18,6	174	3,6
175	58,4	176	46,5	177	>100

c) Se puede investigar la estabilidad metabólica de los nuevos compuestos de la siguiente manera:

- 25 La degradación metabólica del compuesto de ensayo se ensaya a 37 °C con microsomas hepáticos agrupados de varias especies. El volumen de incubación final de 100  $\mu$ l por punto de tiempo contiene tampón TRIS pH 7,6 a temperatura ambiente (0,1 M), cloruro de magnesio (5 mM), proteína microsomal (0,5 mg/ml) y el compuesto de ensayo a una concentración final de 1  $\mu$ M. Después de un período de preincubación corto a 37 °C, las reacciones se inician por la adición de beta-nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, en forma reducida (NADPH, 1 mM) y se

terminan por la transferencia de una alícuota a disolvente después de diferentes puntos de tiempo. Después de una centrifugación (10000 g, 5 min), se ensaya una alícuota de sobrenadante por LC-MS/MS respecto a la cantidad de compuesto parental. La semivida se determina mediante la pendiente del diagrama semilogarítmico del perfil tiempo concentración.

5

Tabla 4. Estabilidad en microsomas hepáticos humanos de Ejemplos recopilados en la parte experimental

Ejemplo	t <sub>1/2</sub> [min]	Ejemplo	t <sub>1/2</sub> [min]	Ejemplo	t <sub>1/2</sub> [min]
1	>90	42	>90	108	>90
2	29	91	>90	146	>45
10	>45	93	>90	148	>90
11	38	105	22	152	>90
20	>90	106	>90	153	>90
37	>90	107	>90	155	28

10 En vista de su capacidad para inhibir la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) 1, los compuestos de fórmula (II) son teóricamente adecuados para el tratamiento y/o tratamiento preventivo de todas las afecciones o enfermedades que pueden estar afectadas por la inhibición de la actividad 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) 1. Por tanto, los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades, particularmente trastornos metabólicos o afecciones tales como la diabetes mellitus de tipo 1 y tipo 2, complicaciones de la diabetes (tales como por ejemplo retinopatía, nefropatía o neuropatías, pie diabético, úlceras, macroangiopatías, cicatrización pobre o lenta), acidosis metabólica o cetosis, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno del metabolismo de la glucosa, resistencia a insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferentes orígenes, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, edema e hiperuricemia. Estas sustancias también pueden ser adecuadas para prevenir la disfunción de células beta tal como por ejemplo la apoptosis o necrosis de las células beta pancreáticas. Las sustancias también pueden ser adecuadas para la mejora o restauración de la funcionalidad de las células pancreáticas y también del aumento del número y tamaño de las células beta pancreáticas. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar como diuréticos o antihipertensivos y son adecuados para la prevención y tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

25 Adicionalmente, se ha mostrado que la inhibición de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) 1 disminuye la presión intraocular en sujetos con hipertensión ocular, por lo tanto se podrían usar los compuestos para tratar glaucoma.

30 En vista del papel de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) 1 en el control de los niveles de cortisol para la interacción con el receptor de glucocorticoides y el papel conocido del exceso de glucocorticoides en la pérdida de hueso, los compuestos pueden tener efectos beneficiosos frente a la osteoporosis.

35 Se han mostrado que el estrés y/o glucocorticoides influyen en la función cognitiva y el exceso de cortisol se ha asociado con pérdida neuronal cerebral o disfunción. El tratamiento con un inhibidor de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) 1 puede dar como resultado la mejora o prevención del deterioro cognitivo. Estos compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de la ansiedad o depresión. Se conoce la interacción dinámica entre el sistema inmune y el eje HPA (hipotálamo-pituitario-adrenal) y los glucocorticoides ayudan al equilibrio entre las respuestas humorales y las mediadas por células. La reacción inmune normalmente se inclina hacia una respuesta humoral en determinadas patologías, tales como tuberculosis, lepra y psoriasis. Sería más apropiada una respuesta mediada por células. Un inhibidor de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) 1 estimularía una respuesta inmune temporal en colaboración con la inmunización para asegurar que se obtendría una respuesta basada en células y como tal podría ser útil en la inmunomodulación.

45 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la prevención o tratamiento de diabetes, particularmente diabetes mellitus de tipo 1 y tipo 2 y/o complicaciones diabéticas.

50 En una realización adicional, las presentes enseñanzas se refieren al tratamiento o prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II) a un ser humano.

55 La dosificación necesaria para conseguir la actividad correspondiente para el tratamiento o prevención normalmente depende del compuesto que se va administrar, el paciente, la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección y es el doctor el que decide. Convenientemente, la dosificación será de 1 a 100 mg, preferiblemente de 1 a 30 mg, por vía intravenosa y de 1 a 1000 mg, preferiblemente de 1 a 100 mg, por vía oral, en cada caso administrados de 1 a 4 veces al día.

La dosificación terapéutica o cantidad farmacéuticamente eficaz real dependerá por supuesto de factores conocidos por los expertos en la materia tales como edad y peso del paciente, vía de administración y gravedad de la enfermedad. En cualquier caso la combinación se administrará a dosificaciones y de un modo que permitirá que se suministre una cantidad farmacéuticamente eficaz basándose en la afección particular del paciente.

5 Las preparaciones adecuadas para la administración de los compuestos de fórmula I serán evidentes para aquellos expertos habituales en la materia e incluyen por ejemplo comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, grageas, trociscos, soluciones, jarabes, elixires, sobrecitos, inyectables, inhalantes, polvos, etc. El contenido del compuesto farmacéuticamente activo o compuestos farmacéuticamente activos debe estar en el intervalo del 0,1 al 95 % en peso preferiblemente del 5,0 al 90 % en peso de la composición como un conjunto.

Se puede obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos de acuerdo con fórmula I con excipientes conocidos, por ejemplo lubricantes, aglutinantes, tensioactivos, adyuvantes, disgregantes, vehículos y/o diluyentes inertes. Los comprimidos también pueden consistir en varias capas.

15 Para este fin, se pueden formular los compuestos de fórmula I preparados de acuerdo con la invención, opcionalmente junto con otras sustancias activas, junto con uno o más diluyentes y/o vehículos convencionales inertes, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, polivinilpirrolidona, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas tales como grasas duras o mezclas adecuadas de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse también junto con otras sustancias activas, particularmente para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente. 25 Otras sustancias activas que son adecuadas para dichas combinaciones incluyen, por ejemplo, las que potencian el efecto terapéutico de un antagonista de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) 1 de acuerdo con la invención respecto a una de las indicaciones mencionadas y/o que permiten reducir la dosificación de un antagonista de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) 1 de acuerdo con la invención. Los agentes terapéuticos que son adecuados para esta combinación incluyen, por ejemplo agentes antidiabéticos tales como metformina, sulfonilureas (por ejemplo glibenclamida, tolbutamida, glimiperida), nateglinida, repaglinida, tiazolidinedionas (por ejemplo rosiglitazona, pioglitazona), inhibidores de SGLT 2 (por ejemplo dapagliflozina, etabonato de remogliflozina, sergliflozina, canagliflozina, 1-cloro-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno), agonistas y antagonistas de PPAR-gamma (por ejemplo Gl 262570), moduladores de PPAR-gamma/alfa (por ejemplo KRP 297), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo acarbosa, voglibosa), inhibidores de DPPIV (por ejemplo Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Alogliptina, Linagliptina), antagonistas alfa 2, insulina y análogos de insulina, análogos de GLP-1 y GLP-1 (por ejemplo exendina-4) o amilina. La lista también incluye inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1, sustancias que afectan a la producción de glucosa no regulada en el hígado, tales como inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa o fructosa-1,6-bisfosfatasa, glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, glucógeno sintasa quinasa o piruvato deshidroquinasa y activadores de glucoquinasa, agentes hipolipemiantes tales como por ejemplo inhibidores de HMG-CoA-reductasa (por ejemplo simvastatina, atorvastatina), fibratos (por ejemplo bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y derivados del mismo, agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-delta, inhibidores de ACAT (por ejemplo avasimibe) o inhibidores de la absorción de colesterol tales como, por ejemplo, ezetimiba, sustancias de unión al ácido biliar, tales como, por ejemplo colestiramina, inhibidores del transporte del ácido biliar del íleo, 45 compuestos que aumentan HDL tales como inhibidores de CETP o reguladores de ABC1 o sustancias activas para tratar obesidad, tales como sibutramina o tetrahidrolipostatina, SDRI, axokina, leptina, miméticos de leptina, antagonistas del receptor canabinoide 1, antagonistas del receptor MCH-1, agonistas del receptor MC4, antagonistas de NPY5 o NPY2 o agonistas  $\beta$ 3 tales como SB-418790 o AD-9677 y agonistas del receptor 5HT2c.

50 Además son adecuadas las combinaciones con fármacos para influir sobre la hipertensión, insuficiencia cardiaca crónica o aterosclerosis tales como por ejemplo antagonistas de A-II o inhibidores de ACE, inhibidores de ECE<sub>1</sub> diuréticos,  $\beta$ -bloqueantes, antagonistas de Ca, antihipertensivos de acción central, antagonistas del receptor adrenérgico alfa-2, inhibidores de endopeptidasa neural, inhibidores de la agregación de trombocitos y otros o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de antagonistas del receptor de angiotensina II son candesartán cilexetilo, losartán potásico, eprosartán mesilato, valsartán, telmisartán, irbesartán, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, olmesartán, medoxomil, tasosartán, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD- 90423, BR-9701, etc. Se usan preferiblemente antagonistas del receptor de angiotensina II para el tratamiento o prevención de la hipertensión y complicaciones de la diabetes, combinados a menudo con un diurético tal como hidroclorotiazida.

60 Una combinación con inhibidores de la síntesis de ácido úrico o uricosúricos es adecuada para el tratamiento o prevención de la gota.

Se puede usar una combinación con antagonistas del receptor de GABA, bloqueantes del canal de Na, topiramato, inhibidores de la proteína quinasa C<sub>1</sub> inhibidores de los productos finales de la glicación avanzada o inhibidores de aldosa reductasa, para el tratamiento o prevención de complicaciones de la diabetes.

65

La dosificación para las parejas de combinación mencionadas anteriormente es convenientemente 1/5 de la dosis más baja recomendada normalmente hasta 1/1 de la dosis recomendada normalmente.

5 Por lo tanto, en otro aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención en combinación con al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como una pareja de combinación, para la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que pueden estar afectadas por la inhibición de la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) 1. Esas son preferiblemente enfermedades metabólicas, particularmente una de las enfermedades o afecciones enumeradas anteriormente, más particularmente diabetes o complicaciones diabéticas.

10 El uso del compuesto de acuerdo con la invención en combinación con otra sustancia activa puede tener lugar simultáneamente o en tiempos escalonados, pero particularmente en un espacio de tiempo corto. Si se administran simultáneamente, las dos sustancias activas se proporcionan al paciente juntas; mientras que si se usan en tiempos escalonados las dos sustancias activas se proporcionan al paciente dentro de un periodo menor de o igual a 12 horas, pero particularmente menor de o igual a 6 horas.

15 Consecuentemente, en otro aspecto, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención y al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como parejas de combinación, opcionalmente junto con uno o más diluyentes y/o vehículos inertes.

20 Por tanto, por ejemplo, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una combinación de un compuesto de acuerdo con la invención y al menos un antagonista del receptor de angiotensina II opcionalmente junto con uno o más diluyentes y/o vehículos inertes.

25 El compuesto de acuerdo con la invención y la sustancia activa adicional que se va a combinar con el mismo pueden estar presentes los dos juntos en una formulación, por ejemplo, un comprimido o cápsula, o por separado en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo, como los denominados kit de partes.

30 A continuación, los ejemplos pretenden ilustrar la presente invención sin restringirla:

Parámetros HPLC y TLC analíticos empleados para la caracterización de los productos:

<b>método 1</b> columna	Merck Cromolith Speed ROD, RP18e, 50 x 4,6 mm	<b>método 2</b> columna	Waters Xbridge C18, 30 x 4,6 mm, 2,5 $\mu$ m
fase móvil	A: agua + 0,1 % de HCO <sub>2</sub> H B: acetonitrilo + 0,1 % de HCO <sub>2</sub> H	Fase móvil	A: agua + 0,1 % de NH <sub>3</sub> B: metanol
	TIEMPO (min)      % de A      % de B		TIEMPO (min)      % de A      % de B
	0,00              90              10		0                    90              10
	4,50              10              90		0,15              90              10
	5,00              10              90		4,00              0                100
	5,50              90              10		4,40              0                100
			4,55              90              10
			5,00              90              10
caudal	1,5 ml/min	caudal	1,6 ml/min
longitud de onda	UV 220, 230 o 254 nm	longitud de onda	UV 220, 230 o 254 nm

<b>método 3</b> columna	Sunfire C18, 50 x 4,6 mm, 3,5 $\mu$ m, 40 °C	<b>método 4</b> columna	Sunfire C18, 50 x 4,6 mm, 3,5 $\mu$ m, 40 °C
fase móvil	A: agua + 0,1 % de F <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> H B: metanol	fase móvil	A: agua + 0,1 % de F <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> H B: metanol
	TIEMPO (min)      % de A      % de B		TIEMPO (min)      % de A      % de B
	0,00              95              5		0,00              95              5
	1,30              0                100		1,30              0                100
	3,00              0                100		2,50              0                100
	4,00              95              5		2,60              95              5
caudal	1,5 ml/min	caudal	1,5 ml/min
longitud de onda	UV 210-500 nm	longitud de onda	UV 210-500 nm

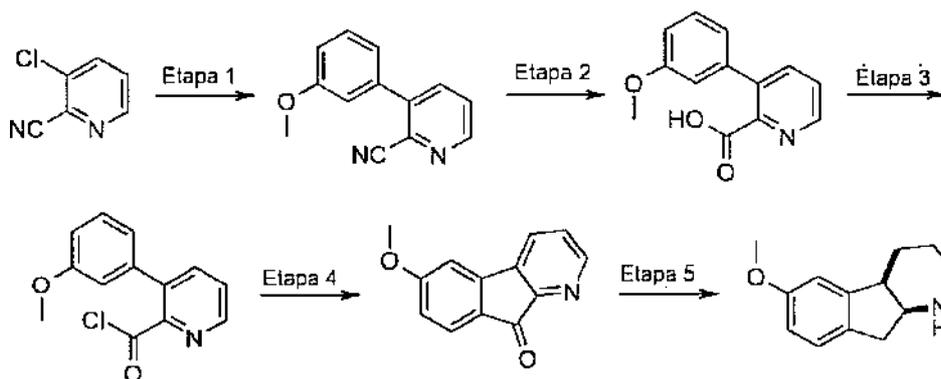
<b>método 5</b>	Waters Xbridge C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm, 60 °C	La TLC se realizó en placas Polygram®SIL G/UV <sub>254</sub> recubiertas con 0,2 mm de gel de sílice		
columna				
fase móvil	A: agua + 0,032 % NH <sub>5</sub> OH; B: acetonitrilo			
	TIEMPO (min)		% de A	% de B
	0		95	5
	2,00		0	100
	2,50	0	100	
	2,60	95	5	
caudal	1,3 ml/min			
longitud de onda	UV 210-500 nm			

<b>método 6</b>	StableBond SB-C18 30 x 4,6 mm, 1,8 µm	<b>método 7</b>	YMC-PACK ODS-AQ 50 x 2,0 mm, 5 µm, 50 °C
columna		columna	
fase móvil	A: agua + 0,1 % de F <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> H B: metanol	fase móvil	A: agua + 0,0375 % de F <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> H B: acetonitrilo + 0,0187 % de F <sub>3</sub> CCO <sub>2</sub> H
	TIEMPO (min)	% de A	% de B
	0,00	90	10
	1,80	0	100
	2,00	0	100
	2,15	90	10
	2,35	90	10
caudal	1,75 ml/min	caudal	1,0 ml/min
longitud de onda	UV 220, 230, o 254 nm	longitud de onda	UV 220 nm

- 5 En lo sucesivo, cada vez que un benzimidazol que porta un hidrógeno en uno de sus dos nitrógenos sea parte de la molécula, de las dos estructuras tautoméricas, 1H-benzimidazol y 3H-benzimidazol, por lo tanto, solo una se nombra o se ilustra específicamente.

#### Intermedio 41

- 10 cis-6-Metoxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina



#### Etapa 1: 3-(3-metoxi-fenil)-piridina-2-carbonitrilo

- 15 Un matraz cargado con una barra de agitación, 3-cloro-2- cianopiridina (8,16 g), ácido 3-metoxifenilborónico (13,42 g), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (25,00 g) y tolueno (100 ml) se rocía con argón durante 10 min. Se añaden acetato de paladio (II) (0,13 g) y n-butyl-di-(1-adamantil)-fosfina (0,42 g), la mezcla resultante en un baño de aceite caliente a 100 °C y se agita en el mismo durante 3,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade acetato de etilo (250 ml) y la mezcla se lava con una solución de NaOH acuoso 2 M y salmuera. La fase orgánica se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evapora. El residuo se tritura con metanol y seca para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 12,05 g (97 % del valor teórico); LC (método 1): t<sub>R</sub> = 3,32 min; Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 211 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20
- 25

**Etapa 2:** ácido 3-(3-metoxi-fenil)-piridina-2-carboxílico

Se agita una mezcla de 3-(3-metoxifenil)-piridina-2-carbonitrilo (12,00 g), solución de NaOH acuoso 15 M (40 ml) y metanol (60 ml) a la temperatura de reflujo durante 7 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evapora la mayor parte del metanol, el residuo se enfría en un baño de hielo y se ajusta el pH a un valor aproximado de 4-5 mediante la adición cuidadosa de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se concentra a aproximadamente 50 ml por evaporación y se varias veces extrae con diclorometano/metanol (9:1). Después, la fase acuosa se ajusta a una valor de pH 2-3 usando ácido clorhídrico concentrado, y se extrae de nuevo con diclorometano/metanol (9:1). Los extractos combinados se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se evapora para dar el compuesto del título en forma de un sólido de tipo espuma. Rendimiento: 11,88 g (91 % del valor teórico); LC (método 1):  $t_R = 1,70$  min; Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 230$  [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 3:** cloruro de 3-(3-metoxi-fenil)-piridina-2-carbonilo

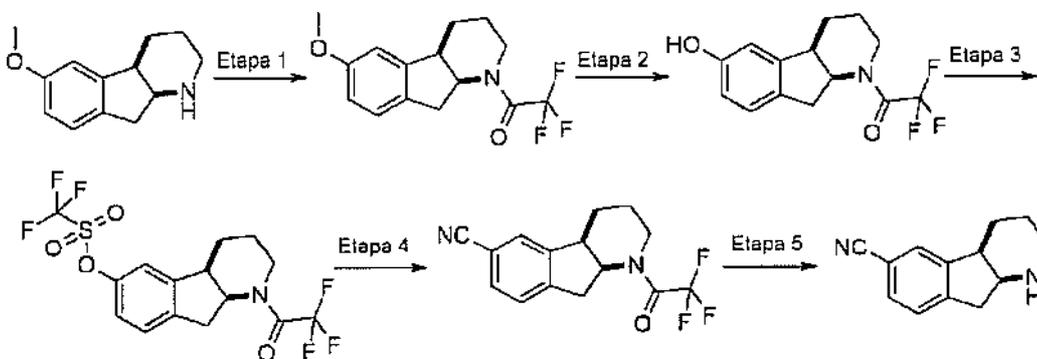
Se añaden cloruro de tionilo (8 ml) y N,N-dimetilformamida (pocas gotas) a una solución de ácido 3-(3-metoxi-fenil)-piridina-2-carboxílico (11,86 g) en diclorometano (80 ml). La mezcla se calienta a 40 °C y se agita a esta temperatura durante una noche. Después, la solución después se concentra, se recoge el residuo en tolueno y se concentra de nuevo para dar el compuesto del título en bruto, que se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento: 12,80 g (en bruto).

**Etapa 4:** 6-metoxi-indeno[2,1-b]piridin-9-ona

Se añade cloruro de aluminio (7,33 g) a una solución de cloruro de 3-(3-metoxi-fenil)-piridina-2-carbonilo (en bruto, 5,40 g) en diclorometano (100 ml) enfriado en un baño de hielo. El baño de refrigeración se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se vierte en hielo picado, y la mezcla resultante se extrae con diclorometano. Los extractos combinados se lavan con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso y se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se evapora, el residuo se tritura con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:1), y se seca para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento. Rendimiento: 3,00 g (65 % del valor teórico); LC (método 1):  $t_R = 2,84$  min; Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 212$  [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 5:** cis-6-metoxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina

Se agita una mezcla de 6-metoxi-indeno[2,1-b]piridin-9-ona (2,00 g), paladio al 10 % sobre carbono (0,30 g), ácido clorhídrico acuoso 4 M (6 ml) y metanol (100 ml) en una atmósfera de hidrógeno (3 bar) a la temperatura ambiente durante 4 h. Después, se añade  $\text{PtO}_2$  (0,20 g) y se continua agitando en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante 36 h adicionales. Los catalizadores se separan por filtración y el filtrado se concentra. El residuo se basifica mediante la adición de una solución de NaOH acuoso 2 M y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se evapora. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol que contiene 1 % de  $\text{NH}_3$  90:10<sup>^</sup>75:25) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 1,00 g (52 % del valor teórico); LC (método 1):  $t_R = 1,50$  min; Espectro de masas (EST):  $m/z = 204$  [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 46****cis-2,3,4,4a,9,9a-Hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo****Etapa 1:** 2,2,2-trifluoro-1-(cis-6-metoxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-indeno[2,1-b]piridin-1-il)-etanona

Se añade gota a gota anhídrido trifluoroacético (4,5 ml) a una solución de cis-6-metoxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina (5,0 g), trietilamina (5,6 ml) y 4-dimetilaminopiridina (aprox el 5 % en moles) en diclorometano (60 ml) mantenido por debajo de 10 °C. La solución se agita con refrigeración durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se diluye con diclorometano (100 ml) y solución de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso y después se agita

vigorosamente durante 15 min. La fase orgánica se separa, se lava con ácido clorhídrico 1 M (25 ml) y agua (50 ml) y se seca (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evapora para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. Rendimiento: 8,1 g (cuantitativo); LC (método 1): t<sub>R</sub> = 4,24 min; Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 300 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Etapa 2: 2,2,2-trifluoro-1-(cis-6-hidroxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-indeno[2,1-b]piridin-1-il)-etanona

Se añade tribromuro de boro (1 mol/l en heptano, 27 ml) a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(cis-6-metoxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-indeno[2,1-b]piridin-1-il)-etanona (8,1 g) en diclorometano (120 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla resultante se calienta en el baño de refrigeración a temperatura ambiente durante una noche. La solución se enfría de nuevo en un baño de hielo, se diluye con diclorometano (50 ml) y después se añade cuidadosamente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 25 % (20 ml). La mezcla se agita durante 30 min y después se acidifica mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 4 M (60 ml). La fase orgánica se separa, se lava con ácido clorhídrico acuoso 1 M (40 ml) y se seca (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evapora para dar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 7,3 g (95 % del valor teórico); LC (método 1): t<sub>R</sub> = 3,43 min; Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 286 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3: cis-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridin-6-il éster del ácido trifluorometanosulfónico

20 Se añade gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (5,6 ml) a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(cis-6-hidroxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-indeno[2,1-b]piridin-1-il)-etanona (7,3 g), trietilamina (7,2 ml) y 4-dimetilaminopiridina (50 mg) en diclorometano (60 ml) enfriada en un baño de hielo. La solución se agita con refrigeración durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añaden agua (100 ml) y diclorometano (100 ml), y la fase orgánica se separa. La fase orgánica se lava con agua (50 ml), se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra para dar el compuesto del título en forma de un aceite oscuro. Rendimiento: 10,7 g (cuantitativo); TLC: r<sub>f</sub> = 0,50 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 3:1); Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 418 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 4: cis-1-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo

30 Un matraz cargado con una barra de agitación, cianuro de (5,0 g), cis-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridin- 6-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (10,7 g) y N,N-dimetilformamida (60 ml) se rocía con argón durante 5 min. Después se añade tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (0) (4,0 g) y la mezcla resultante se agita a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. El extracto combinado se lava con salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 1:9→4:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 5,5 g (73 % del valor teórico); TLC: q = 0,25 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 3:1); Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 295 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 5: cis-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo

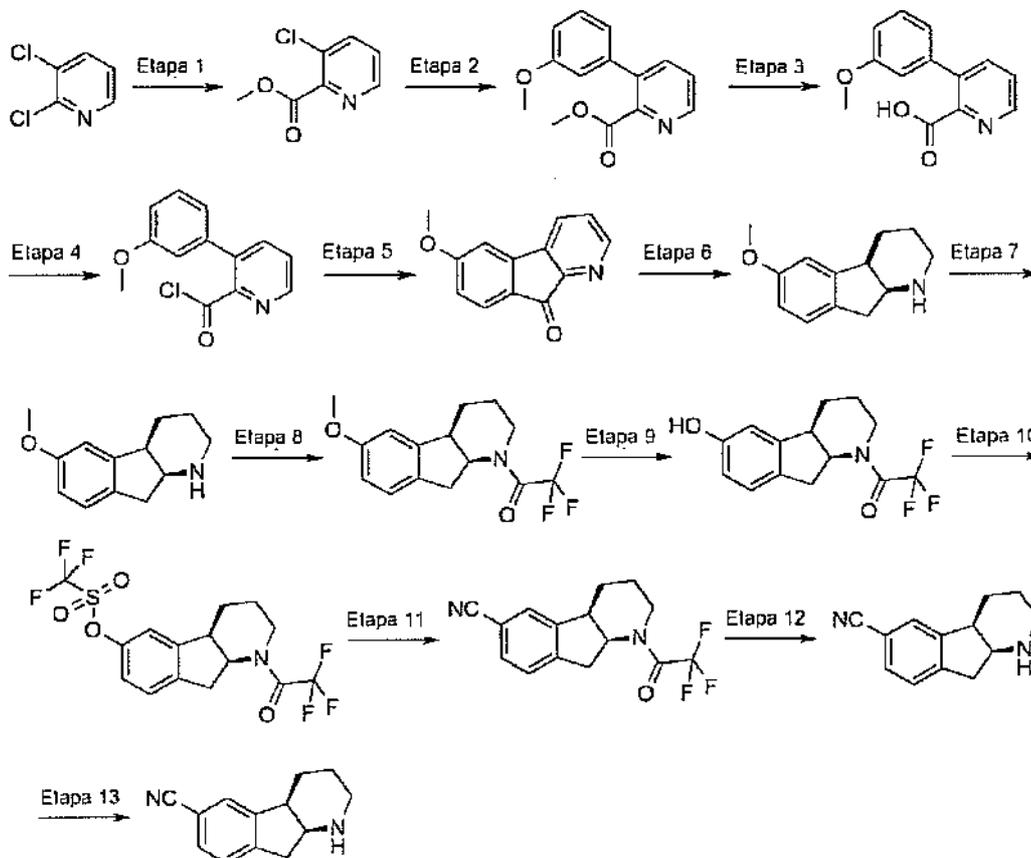
40 Se agita una solución de cis-1-(2,2,2-trifluoroacetil)- 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo (5,50 g) y una solución de NaOH (5,6 ml) en metanol (30 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añade salmuera (150 ml) y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 75 ml). El extracto combinado se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra para dar el compuesto del título en forma de un aceite que se solidificó después de un periodo de reposo. Rendimiento: 3,70 g (cuantitativo); Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 295 [M+H]<sup>+</sup>.

La mezcla racémica la mezcla racémica puede separarse por SFC sobre fase quiral (columna: Daicel ADH 250 x 20 mm, 5 μm; fase móvil: isopropanol que contiene 0,2 % de dietilamina/dióxido de carbono se 20:80; caudal: 70 ml/min) para dar

50 1. (4a-R,9a-S)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo, rendimiento: 1,60 g (43 % del valor teórico), LC (SFC analítica sobre fase quiral: columna: Daicel ADH 250 x 4,6 mm; fase móvil: isopropanol que contiene 0,2 % de dietilamina/dióxido de carbono se 20:80; caudal: 4 ml/min): t<sub>R</sub> = 4,05 min.

55 2. (4a-S,9a-R)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo, rendimiento: 1,70 g (46 % del valor teórico), LC (SFC analítica sobre fase quiral: columna: Daicel ADH 250 x 4,6 mm; fase móvil: isopropanol que contiene 0,2 % de dietilamina/dióxido de carbono se 20:80; caudal: 4 ml/min): t<sub>R</sub> = 2,81 min.

El Intermedio 46 enantioméricamente puro (ee >99 %) también se obtiene empleando los siguientes protocolos:



5

Etapa 1: éster metílico del ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico

Un autoclave se carga con 2,3-dicloropiridina (2,5 kg), metanol desgaseado (12,5 l) y trietilamina (3,42 kg). Se añade una solución catalítica [preparada de la siguiente manera: se carga un matraz con acetato de paladio (19 g), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (38,5 g) y metanol (1 l). La mezcla se agita a 20-25 °C hasta que el acetato de paladio se disuelve completamente (aprox 30 min)]. Después de purgar el aparato dos veces con nitrógeno y dos veces con monóxido de carbono, la mezcla se agita en una atmósfera de monóxido de carbono (6,9 bar) (100 psi) a 60-65 °C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtra sobre Celite y el filtrado se concentra.

10

15 Etapas 2/3: ácido 3-(3-metoxi-fenil)-piridina-2-carboxílico

Se añade 2-metil-tetrahidrofurano (500 ml) al éster metílico del ácido 3-cloro-piridina-2-carboxílico en bruto (58,0 g) y la solución resultante se lava con agua (200 ml) y una solución al 5 % de cloruro sódico acuoso (200 ml), y se concentra (a aprox 450 ml de volumen total). Se añaden ácido 3- metoxibencenoborónico (61,6 g) y fosfato potásico (143,3 g) y la mezcla resultante se rocía con nitrógeno durante 20 min. Se añaden acetato de paladio (0,76 g) y diadamantil-n-butyl-fosfina (2,42 g), y la mezcla resultante se calienta a 80 °C y se agita a esta temperatura durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lava con agua (300 ml) y 1 mol/l de una solución de NaOH acuoso (200 ml). La fase orgánica se diluye con metanol (100 ml) y una solución de NaOH acuoso al 30 % (27,04 g) a una velocidad tal que la temperatura de la solución se mantenga por debajo de 40 °C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 h y después se diluye con agua (100 ml) y éter metílico terciario (100 ml). Se separa la capa etérea y se añade ácido clorhídrico concentrado (60 ml) a la fase acuosa (valor de pH aproximado 2-3). La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 250 ml) y el extracto combinado se diluye con tolueno (6 l). La solución orgánica se concentra por debajo de 40 °C y el compuesto del título en bruto se usa como está en la siguiente etapa.

20

25

30

Etapas 4/5: 6-metoxi-indeno[2,1-b]piridin-9-ona

Se añade cloruro de tionilo (0,95 l) durante 30 min a una solución de ácido 3-(3-metoxi-fenil)-piridina-2-carboxílico (producto en bruto; 2,0 kg) y N,N-dimetilformamida (34 ml) en diclorometano (9 l) a 40 °C. El recipiente de adición se enjuaga con diclorometano (1 l) y la solución se agita a 40 °C durante 2 h. La solución se diluye con tolueno (10 l) y la mayor parte del disolvente se evapora (aproximadamente 2 l de tolueno residual). Se añade diclorometano (10 l) para obtener una solución homogénea. La solución se calienta a 35 °C y se añade durante 30 min a un recipiente

35

cargado con cloruro de aluminio (1,75 kg) y diclorometano (10 l) manteniendo un leve reflujo. La mezcla se agita a 40 °C durante 30 min y después se enfría a 0 °C. Se añade agua (4 l) a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantenga por debajo de 40 °C. La capa acuosa se ajusta un valor de pH 2,5-3,5 usando una solución de NaOH acuoso 2 M y la mezcla resultante se agita durante 15 min. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con diclorometano (x 2). La fase orgánica combinada se concentra (a aproximadamente 10 l) y se añade tolueno (10 l) al residuo. Se evapora la cantidad residual de diclorometano, el precipitado se separa, se lava con tolueno (2 l) y heptano (4 l) y se seca al vacío para dar el compuesto del título.

Etapa 6: cis-6-metoxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina

Se añade una mezcla de ácido sulfúrico (98 %, 6 kg), agua (6 l) y metanol (6 l) a un autoclave cargado con 6-metoxi-indeno[2,1-b]piridin-9-ona (1,2 kg) y paladio húmedo al 10 % sobre carbono (50 %, 0,48 kg). El autoclave se purga con nitrógeno y después se rellena con hidrógeno (6,9 bar) (100 psi). La mezcla se calienta a 60 °C y se mantiene a esta temperatura y presión de hidrógeno hasta que se consume por completo el material de partida (2-12 h). La mezcla se enfría a 50-55 °C y se filtra sobre Celite. El Celite se lava varias veces con una mezcla 1:1 de agua y metanol caliente (total 20 l). Se añade el filtrado combinado a un autoclave cargado con paladio húmedo al 10 % sobre carbono (50 %, 0,96 kg). El autoclave se purga con nitrógeno y después se rellena con hidrógeno (6,9 bar) (100 psi). La mezcla se calienta a 60 °C y se mantiene a esta temperatura y presión de hidrógeno hasta que se consume por completo el intermedio (12-24 h). La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra Celite. El Celite se lava con una mezcla de metanol y agua (5 L/5 l). El filtrado combinado se enfría a 0-10 °C y el valor del pH se ajusta a 10-11 usando una solución de NaOH acuoso al 30 % manteniendo la solución a una temperatura por debajo de 40 °C. Se añade agua (10 l) y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (2x5 l). El extracto combinado se lava con una solución de NaCl acuoso al 10 % y se concentra. El residuo se recoge dos veces en metil etil cetona y se concentra de nuevo para dar el compuesto del título en bruto.

Etapa 7: (4a-R9a-S)-6-metoxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina

Se añade ácido di-p-toluoil-D-tartárico (403 g) a cis-6-metoxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina en bruto (aprox. 0,53 kg de compuesto puro) disuelto en metil etil cetona (5,3 l). La solución se calienta a 50 °C y se añaden algunas semillas. La mezcla se agita a 50 °C durante 1 h y a 15 °C durante una noche. La suspensión resultante se filtra para dar un sólido de color blanco (386 g, 95 % de de). El sólido se recoge en diclorometano (6 l) y se añade una solución de NaOH acuoso al 10 %. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La fase orgánica se separa y se concentra para dar el compuesto del título. Rendimiento: 170 g (95 % de ee).

Etapa 8: (4a-R,9a-S)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-indeno[2,1-b]piridin-1-il)-etanona

Un recipiente cargado con 4-dimetilaminopiridina (6,9 g), trietilamina (0,24 l), (4a-R,9a-S)-6-metoxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina (231 g) y diclorometano (2,3 l) se enfría a 10-15 °C. Se añade anhídrido trifluoroacético (0,21 l) se añade a una velocidad tal que la temperatura de la solución se mantiene por debajo de 25 °C. La mezcla se calienta a 20-25 °C y se agita a esta temperatura durante 1 h. Se añade una solución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1,5 l) y la mezcla resultante se agita durante 15 min. La capa orgánica se separa, se lava con una solución de HCl acuoso 1 M (1,2 l) y agua (0,9 l), se concentra y se seca azeotrópicamente usando diclorometano para dar el compuesto del título.

Etapa 9: (4a-R9a-S)-2,2,2-trifluoro-1-(6-hidroxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-indeno[2,1-b]piridin-1-il)-etanona

Se añade tribromuro de boro (0,14 kg) a una solución de (4a-R,9a-S)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-indeno[2,1-b]piridin-1-il)-etanona (0,34 kg) en diclorometano (5,7 l) enfriada a 10-15 °C a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantenga por debajo de 25 °C. La solución se agita a 20-25 °C durante 5 h. La solución se vierte en agua (1,7 l) a una velocidad tal que la temperatura de la solución se mantiene por debajo de 35 °C, y la mezcla resultante se agita durante 30 min. La fase orgánica se separa, se lava con agua (1,3 l) y se concentra. El residuo se seca azeotrópicamente con diclorometano para dar el compuesto del título.

Etapa 10: 1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridin-6-il éster del ácido (4a-R,9a-S)-trifluorometanosulfónico

Se añade anhídrido trifluorometanosulfónico (0,23 l) a una solución de 4-dimetilamino-piridina (6,9 g), trietilamina (0,24 l) y (4a-R9a-S)-2,2,2-trifluoro-1-(6-hidroxi-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-indeno[2,1-b]piridin-1-il)-etanona (0,32 kg) en diclorometano (3,4 l) enfriado a 0-5 °C a una velocidad tal que la temperatura de la solución se mantiene entre 0 y 5 °C. Después de agitar la solución durante 30 min a 0-5 °C, se añade agua (1,2 l) a una velocidad tal que la temperatura de la solución se mantenga en 0-5 °C. Después de agitar durante 15 min, la fase orgánica se separa, se lava con agua (1,2 l) y se concentra. El residuo se pasa a través de un lecho de gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite. Rendimiento: 0,42 kg (98 % del valor teórico).

**Etapas 11:** (4a-R,9a-S)-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,4a, 9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo

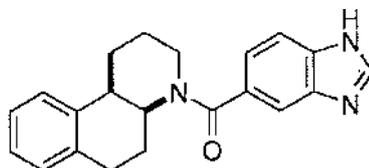
Una mezcla de 1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridin-6-il éster del ácido (4a-R,9a-S)-trifluoro-metanosulfónico (189 g), cianuro de cinc (79,8 g) y N,N-dimetilformamida (1,9 l) se purga con nitrógeno durante 15 min. Se añaden tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0) (16,6 g) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (25,1 g) y la mezcla resultante se purga con nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 80 °C y se agita a esta temperatura durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añaden agua (2 l) y acetato de etilo (2 l), y la mezcla resultante se agita durante 10 min. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con agua (4x1 l) y se concentra. El residuo se pasa a través de un lecho de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 2:1,5) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 133 g (cuantitativo).

**Etapas 12/13:** (4a-R,9a-S)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo

Se añade una solución de NaOH acuoso 2 M (300 ml) a una suspensión de (4a-R,9a-S)-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo (135 g) en metanol (600 ml) a una velocidad tal que la temperatura de la suspensión se mantiene por debajo de 40 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h y después se diluye con agua (300 ml) y diclorometano (600 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 500 ml). La fase orgánica combinada se lava con una solución de NaCl acuoso al 10 % y se concentra para dar el compuesto del título en bruto en forma de un aceite (90 g, 93-95 % de ee). Se calienta el compuesto del título en bruto (90 g) en isopropanol (540 ml) a 50 °C y se añade ácido di-benzoil-D-tartárico (109 g). La mezcla resultante se agita a 90 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se separa y se lava con isopropanol (3 x 50 ml). El precipitado se recoge en diclorometano (1 l) y la mezcla resultante se trata con una solución de NaOH acuoso 2 M (500 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La fase orgánica se separa, se lava con una solución de NaCl acuoso al 10 % (500 ml) y se concentra para dar el compuesto del título en forma de un aceite. Rendimiento: 80 g (> 99 % de ee).

**Ejemplo 1 de REFERENCIA**

(1H-benzoimidazol-5-il)-(cis-2,3,4a,5,6,10b-hexahidro-1H-benzof[quinolin-4-il)-metanona

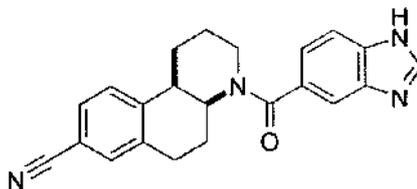


Se añade tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,50 g; como alternativa puede usarse hexafluorofosfato 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) a una solución de ácido 1H-benzoimidazol-5-carboxílico (0,23 g) y etil-diisopropil-amina (0,50 ml) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente. La solución se agita durante 20 min antes de la adición de cis-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolina (0,30 g) disuelta en N,N-dimetilformamida (2 ml). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 h, después se añade amoníaco acuoso al 32 % (1 ml) en metanol (2 ml) y la mezcla se agita durante 30 min más. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera y se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol que contiene 1 % de NH<sub>3</sub> 95:5→80:20) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido tipo espuma se tritura con éter y se seca para dar un sólido incoloro [como alternativa, el producto puede purificarse por HPLC de fase inversa (MeOH/H<sub>2</sub>O)]. Rendimiento: 0,38 g (80 % del valor teórico); LC (método 1): t<sub>R</sub> = 2,53 min; Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 332 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, mezcla de 2 rotámetros) δ 1,52-1,82 (m, 4H), 1,82-1,94 (m, 1H), 2,24-aprox 2,48 (m, 1,5H), 2,71-3,02 (m, 3H), 3,03-3,18 (m, 0,5H), 3,50-3,65 (m, 0,5H), 3,88-4,05 (m, 0,5H), 4,39-4,56 (m, 0,5H), 4,83-4,99 (m, 0,5H), 6,89-7,20 (m, 4H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,56-7,70 (m, 2H), 8,23-8,35 (m, 1H), 12,58 (s ancho, 1H).

50

**Ejemplo 42 de REFERENCIA**

cis-4-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolina-8-carbonitrilo



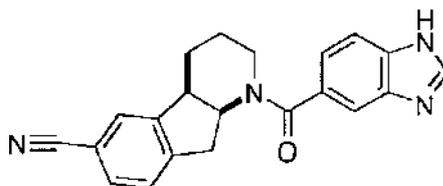
5

Se añade anhídrido trifluoroacético (0,4 ml) a una solución de amida del ácido cis-4-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolina-8-carboxílico (140 mg) y trietilamina (0,6 ml) en diclorometano (4 ml) enfriada en un baño de hielo. El baño de refrigeración se retira y la solución se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añaden otra porción de anhídrido trifluoroacético (0,4 ml) y trietilamina (0,6 ml) y se continúa agitando a 35 °C durante una noche. La solución se diluye con diclorometano y se lava con agua y salmuera. Después de secar (MgSO<sub>4</sub>), el disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 20:1→1:1) para formar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento. Rendimiento: 50 mg (38 % del valor teórico); Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 357 [M+H]<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 106**

cis-1-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo



20

El compuesto del título se prepara a partir de amida del ácido cis-1-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carboxílico siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 42, Rendimiento: 64 % del valor teórico; LC (método 1): t<sub>R</sub> = 2,33 min; Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z - 343 [M+H]<sup>+</sup>; para RMN H<sup>1</sup> véase Ejemplo 108.

25

El compuesto del título también se obtiene de la siguiente manera:

30

Un matraz cargado con una barra de agitación, cianuro de cinc (0,32 g), cis-1-(1-trifluorometanosulfonyl-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridin-6-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (mezcla de isómeros considerando el acoplamiento del grupo sulfonilo en N-1 o N-3 del benzoimidazol, 1,08 g) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se rocía con argón durante 10 min. Después, se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,31 g) y la mezcla resultante se calienta a 100 °C y se agita a esta temperatura durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añaden 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,45 g) y agua (1,5 ml), y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se añaden acetato de etilo, un poco de metanol y una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la mezcla se filtra sobre Celite. La fase acuosa del filtrado se separa, se neutraliza con ácido cítrico acuoso 2 M y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera y se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 96:4→90:10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 0,42 g (68 % del valor teórico).

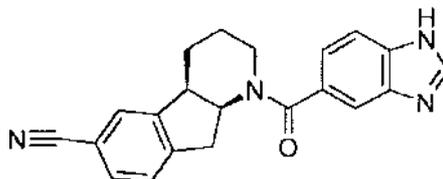
35

40

**Ejemplo 107**

45

(4a-R,9a-S)-1-(1H-Benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo



El compuesto del título se obtiene sometiendo a cromatografía una mezcla racémica de cis-1-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo (600 mg) en fase quiral (SFC; columna: Daicel ASH 250 x 20 mm, 5 µm; fase móvil: isopropanol que contiene 0,2 % de dietilamina/dióxido de carbono se 25:75; caudal: 90 ml/min; 40 °C). Rendimiento: 112 mg; LC (SFC preparativa en fase quiral como anteriormente): t<sub>R</sub> = 8,45 min; Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 318 [M+H]<sup>+</sup>; para RMN <sup>1</sup>H véase Ejemplo 108.

Como alternativa, el compuesto se obtiene a partir de (1H-benzoimidazol-5-il)-[(4a-R,9a-S)-6-bromo-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-indeno[2,1-b]piridin-1-il]-metanona siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 148. Rendimiento: 26 % del valor teórico.

Como alternativa, el compuesto del título se prepara a partir de ácido 1H-benzoimidazol-5-carboxílico y (4a-R,9a-S)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo siguiendo un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1. Rendimiento: 81 % del valor teórico.

El compuesto del título también se prepara de la siguiente manera:

Se añaden clorhidrato de 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (138,0 g), 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (172,7 g) y trietilamina (262 ml) en el orden dado a una solución de ácido 1H-benzoimidazol-5-carboxílico (146,1 g) y (4a-R,9a-S)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo (149,0 g) en N,N-dimetilformamida (600 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añaden agua (1,5 l) y diclorometano (1,5 ml), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (750 ml). La fase orgánica combinada se lava con 2 mol/l de una solución de NaOH acuoso (750 ml), 2 mol/l de ácido clorhídrico acuoso (630 ml) y agua (3 x 1,5 l), y se concentra por debajo de 50 °C. Se añade acetato de etilo (700 ml) al residuo y la mezcla resultante se calienta para obtener una solución homogénea. La solución se enfría a temperatura ambiente durante una noche y el precipitado se separa por filtración y se lava con acetato de etilo (2 x 100 ml). El precipitado se seca al vacío a 50 °C durante 5 h para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 208,0 g (84 % puro, >99 % de ee).

El compuesto del título también se prepara de la siguiente manera:

Se añaden (4a-R,9a-S)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridin-6-carbonitrilo (19,8 g) y 40 ml de 2-metiltetrahidrofurano a un reactor de 500 ml con agitador superior, seguido de adición de agua (200 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21,2 g, 200 mmol, 2 eq). Una suspensión de cloruro de ácido 1H-benzoimidazol-5-carboxílico en 2-metiltetrahidrofurano (19,8 g, 110 mmol, 1,1 eq, en 200 ml de 2-metiltetrahidrofurano) se añade lentamente durante un periodo de 3 h, y las mezclas de reacción bifásicas resultantes se agitaron 3 h más. La fase acuosa se retira, y la fase orgánica se lava con salmuera al 10 %. La solución se concentra a ~50 °C a presión reducida, y el disolvente se cambia por 250 ml de acetato de etilo. Se forma una suspensión en esta fase y la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. El precipitado se separa por filtración y se lava con acetato de etilo (2x15 ml). El precipitado se seca al vacío a 50 °C durante 5 h para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 34,4 g (86 % en peso en forma de solvato de acetato de etilo, rendimiento del 86 %, >99 % de ee).

La sal hidrógeno cloruro de (4a-R,9a-S)-1-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo se obtiene en forma de dos modificaciones cristalinas distintas:

Forma cristalina I:

(4a-R,9a-S)-1-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo\*cloruro de hidrógeno

Se añade gota a gota ácido clorhídrico (5-6 mol/l en isopropanol, 1,46 ml) a una solución agitada de (4a-R,9a-S)-1-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo (2,10 g) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente. Se añade una semilla de cristal, se continúa agitando a temperatura ambiente durante 2 h y a 0 °C durante 2 h más. El precipitado se separa por filtración (el filtrado se usa para preparar la forma cristalina II, véase más arriba), se lava con un poco de etanol y se seca (60 °C) para dar un sólido de color naranja (1,60 g). El sólido se disuelve nuevamente en etanol (250 ml) y se añade carbón (1 g) a la solución. La mezcla se agita durante 5 min y después se filtra. El filtrado se concentra a aprox 100 ml y se añade una semilla de cristal. La solución se agita a temperatura ambiente durante 2 h y a aprox -10 °C durante 30 min. El precipitado se separa por filtración (el filtrado se usa para preparar la forma cristalina II, véase más arriba) y se seca (60 °C) para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino incoloro (0,90 g); p.f. (inicio) = 252 °C.

Los cristales de siembra se preparan de la siguiente forma: se añade ácido clorhídrico (5-6 mol/l en isopropanol, 40 µl) a una solución agitada de (4a-R,9a-S)-1-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo (63 mg) en etanol (0,5 ml). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se separa por filtración, se lava con un poco de etanol frío y se seca para dar un sólido incoloro (30 mg). La Forma cristalina I también puede prepararse mediante el siguiente procedimiento:

Una solución de (4a-R,9a-S)-1-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridin-6-carbonitrilo (1,5 g) en etanol (3,92 g) se prepara calentando a 50 °C. La solución se enfría después a temperatura ambiente en 30 min. La solución se carga con HCl acuoso (36,5 % en peso; 0,4 g) y se envejece hasta que se forma la suspensión. La suspensión se filtra y se seca al vacío a ~25 °C.

5

Forma cristalina II:

(4a-R9a-S)-1-(1H-Benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo\*cloruro de hidrógeno

10

Los filtrados de la preparación antes mencionada de la forma cristalina I se concentran, se combinan y se recogen en acetato de etilo (75 ml). La mezcla resultante se agita a 50 °C durante 4 h. La suspensión se enfría a temperatura ambiente, el precipitado se separa por filtración, se lava con acetato de etilo (20 ml) y se seca (60 °C) para dar un sólido incoloro (0,58 g). Este sólido (0,58 g) junto con un residuo (aprox 1 g) obtenido por concentración de un filtrado de una preparación repetida de la forma cristalina I se agitan en etanol a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se separa por filtración y se seca (60 °C) para la forma cristalina II incolora del compuesto del título (0,65 g); p.f. (inicio) = aprox 240 °C. Este procedimiento puede aumentarse de escala hasta multi-gramos, cientos de gramos o incluso escala en kilogramos.

15

20 La forma cristalina II también se obtiene por el siguiente procedimiento:

Un recipiente de reacción cargado con (4a-R,9a-S)-1-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo (331,5 g) e isopropanol (331,5 g) se calienta a 75 °C hasta que se forma una solución homogénea. Se añade 5,12 mol/l de HCl en isopropanol (29,7 g seguido de isopropanol (5 g) para enjuagar el recipiente de reacción. Se añade clorhidrato de (4a-R,9a-S)-1-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo (forma cristalina II; 19,88 g; se muelen las semillas y se suspenden en 30 g isopropanol durante aprox 1 h) seguido de isopropanol (20 g) para enjuagar el recipiente de reacción. La solución se envejece durante 1 h y después, se añade 5,12 mol/l de HCl en isopropanol (171,3 g) durante 4 h. La mezcla se enfría a 0-5 °C durante 1 h y se envejece a esta temperatura durante 30 min. El precipitado se separa por filtración, se lava con heptano (0-5 °C) y se seca vacío a 65 °C durante 8 h. Rendimiento: 368,9 g (rendimiento: 95 %; corregido para carga de semilla).

25

30

La forma cristalina II también se obtiene por el siguiente procedimiento:

35 La forma cristalina I (150 mg) y etanol anhidro (0,6 ml) se agitan a temperatura ambiente durante una semana. El precipitado se separa por filtración, se lava con un poco de etanol anhidro y se seca a 40 °C.

La forma cristalina II también se puede preparar mediante el siguiente procedimiento:

40 Una solución de (4a-R,9a-S)-1-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridin-6-carbonitrilo (26,07 g) en etanol anhidro con graduación del 100 % (104,30 g) se prepara calentando a 50 °C. La solución se carga con 4,587 g de HCl en etanol anhidro con graduación del 100 % (6,55 N) a 50 °C. Se añade una suspensión de siembra de 3,605 g de la Forma II molida (la suspensión de siembra se prepara mezclando 0,782 g de la Forma II molida con 2,823 g de EtOH) y envejeciendo a 50 °C durante más de 2 hrs. La solución se carga con 5,045 g de HCl en EtOH (6,55 N) durante 2 horas, después se enfría a 0 °C durante 1 hora. La solución se envejece a 0 °C durante más de 1 hora. Los cristales se separan por filtración y se secan a 70 °C al vacío durante más de 12 hrs. Este procedimiento puede aumentarse de escala hasta multi-gramos, cientos de gramos o incluso escala en kilogramos.

45

50 Difracción de rayos X en polvo - XRPD

Los análisis de difracción de rayos X en polvo para las muestras de Forma I y Forma II se realizaron en un difractómetro de rayos X en polvo Bruker AXS modelo D8 Advance, usando radiación CuK $\alpha$  (1,54 Å) en modo para-enfoque, con un monocromador de grafito y un detector de centelleo. El patrón se obtuvo explorando en un intervalo de 2 $^{\circ}$  - 35 $^{\circ}$  2 $\theta$ , tamaño del paso de 0,05 $^{\circ}$  2 $\theta$ , tiempo del paso 4 s por paso. Pueden encontrarse espectros de XRPD ejemplares de la Forma I y la Forma II en las Figuras 1 y 5, respectivamente.

55

RMN - RMN-ES en estado sólido

60 Los datos de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido (RMN-ES) para muestras de Forma I y Forma II se adquirieron en un espectrómetro Bruker Avance IN RMN (Bruker Biospin, Inc., Billerica, MA) a 9,4T (1H—400,46 MHz,  $^{13}\text{C}$ =100,70 MHz). Las muestras se empaquetaron en rotores de zirconia de 4 mm de D.E. con puntas conductoras Kel-F $^{\circ}$ . Se usó una sonda Bruker, modelo 4BL CP BB VWT para adquirir los datos, y la muestra giraba alrededor del ángulo mágico (54,74 $^{\circ}$ ). La adquisición del espectro de la muestra usó una velocidad de giro de 12 kHz. Se usó una secuencia de pulsos de polarización cruzada convencional con un pulso de ajuste creciente Hartman-Hahn en el canal de protones a temperatura y presión ambiente. La secuencia de pulsos usaba un pulso de contacto de 5

65

milisegundos y un retraso de reciclado de 30 segundos. Se empleó también desacoplamiento modulado por fases de dos pulsos (tppm) en la secuencia de pulsos. No se usó un ensanchamiento de línea exponencial antes de la transformada de Fourier de la descomposición por inducción libre\* Los desplazamientos químicos se referenciaron usando el patrón secundario de adamantano, ajustándose la resonancia campo arriba a 29,5 ppm. El ángulo mágico se ajustó usando la señal 79Br de KBr en polvo a una velocidad de giro de 5 kHz. Los espectros de <sup>13</sup>C RMN-ES ejemplares de Forma I y Forma II pueden encontrarse en las Figuras 2 y 6, respectivamente.

## TGA

- 10 El análisis TGA se realizó con un instrumento Perkin Elmer Pyris 1 TGA instrument, SN 537N9120103, usando el procedimiento general, 002-GP-00342. Las muestras se calentaron de TA (~25 °C) a 300 °C y la pérdida de peso se calculó de TA a 150 °C. Las trazas de TGA ejemplares de la Forma I y Forma II pueden encontrarse en las Figuras 4 y 8, respectivamente. Los resultados se presentan a continuación.

<i>ID de la muestra</i>	<i>% Pérdida de peso</i>	<i>% Medio de pérdida de peso</i>
Forma II	0,041	0,05
	0,066	
Forma I	2,050	2,09
	2,125	

15

## DSC

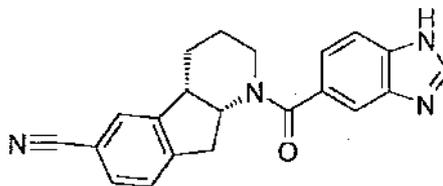
- 20 El análisis DSC se realizó con un instrumento Diamond DSC, SN 536N6102101, usando el procedimiento general, 002-GP-00343. Las muestras se calentaron de 25 °C a 300 °C y se determinaron los acontecimientos térmicos. Las representaciones de DSC ejemplares de Forma I y Forma II pueden encontrarse en las Figuras 3 y 7, respectivamente. Los resultados se presentan a continuación. La Forma I también mostraba un acontecimiento térmico a 67,4 °C, posiblemente debido a la pérdida de agua superficial, puesto que la muestra mostraba evidencia de higroscopicidad.

<i>ID de la muestra</i>	<i>Comienzo de la fusión con descomposición ( °C)</i>
Forma II	235,5
Forma I	231,7

25

## Ejemplo 108 de REFERENCIA

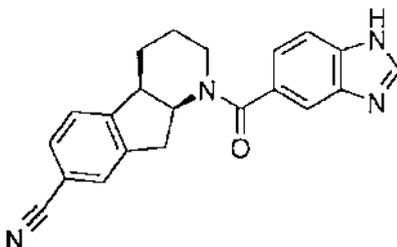
(4a-S,9a-R)-1-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo



30

- 35 El compuesto del título se obtiene sometiendo a cromatografía una mezcla racémica de cis-1-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-6-carbonitrilo (600 mg) en fase quiral (SFC; columna: Daicel ASH 250 x 20 mm, 5 µm; fase móvil: isopropanol que contiene 0,2 % de dietilamina/dióxido de carbono se 25:75; caudal: 90 ml/min; 40 °C) en pureza de aprox 90 % de ee (Ejemplo 108/Ejemplo 107 aprox 95:5). Rendimiento: 115 mg; LC (SFC preparativa en fase quiral como anteriormente): t<sub>R</sub> = 6,00 min; Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 318 [M+H]<sup>+</sup>; RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, mezcla de rotámeros) δ 1,22-1,35 (m, 1H), 1,42-1,56 (m, 1H), 1,57-1,69 (m, 1H), 1,96-2,06 (m, 1H), 2,86-3,18 (m, 3H), 3,20- aprox 3,29 (m, 1H), aprox 3,62-5,58 (señales muy anchas, 2H), 7,19-7,31 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,54-7,74 (m, 4H), 8,29 (s, 1H), 12,60 (s ancho, 1H).

40

**Ejemplo 148 de REFERENCIA**(4a-R9a-S)-1-(1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridina-7-carbonitrilo

5

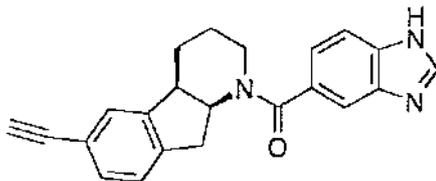
Un matraz cargado con una barra de agitación, cianuro de cinc (94 mg), (1H-benzoimidazol-5-il)-[(4a-R,9a-S)-7-bromo-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-indeno[2,1-b]piridin-1-il]-metanona (0,30 g), y N,N-dimetilformamida (2 ml) se rocía con argón durante 10 min. Después, se añade tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (0,10 g), la mezcla resultante se calienta a 100 °C y se agita a esta temperatura durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade metanol y se filtra la mezcla resultante. El filtrado se concentra y se añade agua al residuo. La mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo, los extractos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evapora. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título en forma de su sal de ácido trifluoroacético. Rendimiento: 0,09 g (25 % del valor teórico); LC (método 1): t<sub>R</sub> = 2,31 min; Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 343 [M+H]<sup>+</sup>.

10

15

**Ejemplo 155 de REFERENCIA**(1H-benzoimidazol-5-il)-(cis-6-etinil-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-indeno[2,1-b]piridin-1-il)-metanona

20



Un matraz cargado con una barra de agitación, cis-1-(1-trifluorometano-sulfonyl-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-indeno[2,1-b]piridin-6-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (mezcla de isómeros con respecto al acoplamiento del grupo sulfonyl con N-1 o N-3 del benzoimidazol, 0,20 g) y N,N-dimetilformamida (2 ml), se rocía con argón durante 5 min. Se añaden yoduro de cobre (I) (13 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mg), trietilamina (0,31 ml) y trimetilsililacetileno (0,14 ml) en el orden dado, se cierra el recipiente herméticamente y la mezcla resultante se calienta a 60 °C. Después de agitar la mezcla a 60 °C durante una noche, se enfría a temperatura ambiente se añade una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo, se seca el extracto combinado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evapora el disolvente. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0→9:1) para proporcionar el compuesto trimetilsililatado del título que se recoge en metanol (3 ml) y se trata con una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se concentra, se añade agua al residuo y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. El extracto combinado se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0→9:1) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 0,03 g (26 % del valor teórico); LC (método 1): t<sub>R</sub> = 2,65 min; Espectro de masas (ESI<sup>+</sup>): m/z = 342 [M+H]<sup>+</sup>.

30

35

Ahora se describirán algunos ejemplos de formulaciones en los que la expresión "sustancia activa" representa a uno o más compuestos de acuerdo con la invención, incluyendo las sales de los mismos, en caso de una de las combinaciones con una o más sustancias activas como se describe anteriormente, la expresión "sustancia activa" también incluye las sustancias activas adicionales.

**Ejemplo A**Comprimidos que contienen 100 mg de sustancia activaComposición:

1 comprimido contiene:	
sustancia activa	100,0 mg
lactosa	80,0 mg
almidón de maíz	34,0 mg

## ES 2 533 833 T3

polivinilpirrolidona	4,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg
	220,0 mg

### Método de Preparación:

5 La sustancia activa, lactosa y almidón se mezclan juntos y se humedecen uniformemente con la solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después de que la composición húmeda se haya tamizado (tamaño de retícula 2,0 mm) y secado en un secador de tipo rejilla a 50 °C, se tamiza de nuevo (tamaño de retícula 1,5 mm) y se añade el lubricante. La mezcla terminada se comprime para formar comprimidos.

Peso del comprimido: 220 mg

10 Diámetro: 10 mm, biplanar, facetado en ambas caras y dentado en un lado.

### Ejemplo B

#### Comprimidos que contienen 150 mg de sustancia activa

#### 15 Composición:

1 comprimido contiene:	
sustancia activa	100,0 mg
lactosa en polvo	89,0 mg
almidón de maíz	40,0 mg
sílice coloidal	10,0 mg
polivinilpirrolidona	10,0 mg
estearato de magnesio	1,0 mg
	300,0 mg

### Preparación:

20 La sustancia activa mezclada con lactosa, almidón de maíz o sílice se humedece con un 20 % de solución de polivinilpirrolidona acuosa y se pasa a través de un tamiz con un tamaño de retícula de 1,5 mm. Los gránulos, secados a 45 °C, se pasan a través del mismo tamiz de nuevo y se mezclan con la cantidad especificada de estearato de magnesio. Los comprimidos se comprimen a partir de la mezcla.

Peso del comprimido: 300 mg

25 Molde: 10 mm, plano

### Ejemplo C

#### Cápsulas de gelatina dura que contiene 150 mg de sustancia activa

30

#### Composición:

1 cápsula contiene:	
sustancia activa	150,0 mg
almidón de maíz (secado)	aprox. 180,0 mg
lactosa (en polvo)	aprox. 87,0 mg
estearato de magnesio	3,0 mg
	aprox. 420,0 mg

### Preparación:

35

La sustancia activa se mezcla con los excipientes, se pasa a través de un tamiz con un tamaño de retícula de 0,75 mm y se mezcla homogéneamente usando un aparato adecuado. La mezcla terminada se comprime dentro de cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

Relleno de cápsula: aprox. 320 mg

40 Cubierta de cápsula: cápsula de gelatina dura del tamaño 1

### Ejemplo D

#### Supositorios que contienen 150 mg de sustancia activa

45

#### Composición:

1 supositorio contiene:	
sustancia activa	150,0 mg
polietilenglicol 1500	550,0 mg

## ES 2 533 833 T3

polietilenglicol 6000	460,0 mg
monoestearato de polioxietilen sorbitán	840,0 mg
	2.000,0 mg

### Preparación:

5 Después de que la masa de supositorio se haya fundido, la sustancia activa se distribuye homogéneamente en el y el fundido se vierte en moldes refrigerados.

### Ejemplo E

#### Ampollas que contienen 10 mg de sustancia activa

10

### Composición:

sustancia activa	10,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 N en cantidad suficiente	
agua bidestilada hasta	2,0 ml

### Preparación

15

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se hace isotónica con sal común, se esteriliza por filtración y se transfiere a ampollas de 2 ml.

### Ejemplo F

20

#### Ampollas que contienen 50 mg de sustancia activa

### Composición:

sustancia activa	50,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 N en cantidad suficiente	
agua bidestilada hasta	10,0 ml

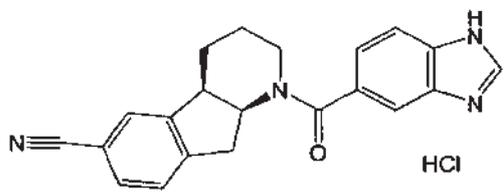
25

### Preparación:

30 La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se hace isotónica con sal común, se filtra estéril y se transfiere en ampollas de 10 ml.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural



5

en el que al menos un 50 % en peso del compuesto es cristalino.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos un 50 % en peso del compuesto es una forma cristalina única.

10

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que al menos un 99 % en peso del compuesto es una forma cristalina única.

15

4. El compuesto de las reivindicaciones 2 o 3, en el que la forma cristalina única está **caracterizada por** al menos tres picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $12,5^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $20,0^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ ; o  $12,5^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ .

20

5. El compuesto de las reivindicaciones 2 o 3, en el que la forma cristalina única está **caracterizada por** al menos cuatro picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $12,5^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $20,0^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ ; o al menos cinco picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $12,5^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $20,0^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ .

25

6. El compuesto de las reivindicaciones 2 o 3, en el que la forma cristalina única está **caracterizada por** picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos  $2\theta$   $12,5^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $20,0^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ ; o  $12,5^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ .

30

7. El compuesto de las reivindicaciones 2 o 3, en el que la forma cristalina única está **caracterizada por** picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos  $2\theta$

$13,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ ; o  
 $13,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ ; o  
 $13,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ ; o  
 $13,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ ; o  
 $13,3^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ ; o  
 $13,3^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ .

35

8. El compuesto de las reivindicaciones 2 o 3, en el que la forma cristalina única está **caracterizada por** al menos siete picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $13,3^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ ; o

40

al menos ocho picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $13,3^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ ; o

al menos nueve picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $13,3^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ ; o

al menos diez picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $13,3^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ ; o

45

al menos once picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $13,3^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ .

9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

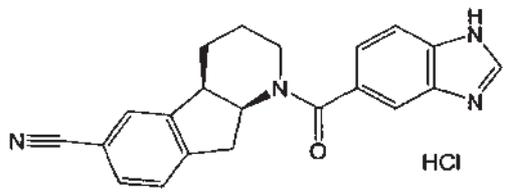
50

10. Un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones que pueden verse influidas al inhibir la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) 1.

55

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde la enfermedad o la afección que pueden verse influidas por inhibir la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) 1 es un trastorno metabólico.

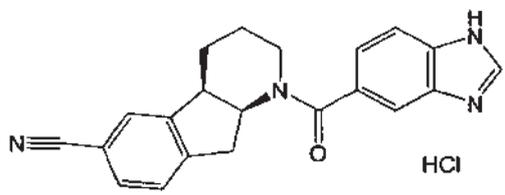
12. Un método para producir la forma cristalina I de un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



5 en el que la forma cristalina I está **caracterizada por** al menos tres picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $12,5^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $20,0^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ ; o  $12,5^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $22,2^\circ$  y  $26,1^\circ$ ; comprendiendo el método:

10 disolver una base libre del compuesto en etanol a una temperatura por debajo de aproximadamente  $30^\circ\text{C}$ ;  
 protonar la base libre disuelta con ácido clorhídrico; y  
 dejar que la forma cristalina I se forme al enfriar la base libre protonada disuelta (por ejemplo, a una temperatura por debajo de  $30^\circ\text{C}$ ).

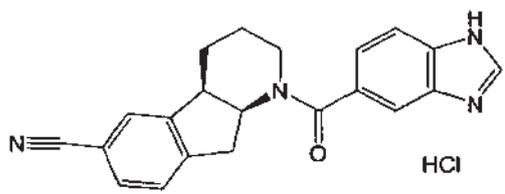
13. Un método para producir la forma cristalina II de un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



15 en el que la forma cristalina II está **caracterizada por** al menos siete picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $13,3^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ ; comprendiendo el método:

20 poner en contacto el compuesto con etanol para formar una suspensión, y  
 agitar la suspensión durante un periodo de tiempo suficiente para formar la forma cristalina II.

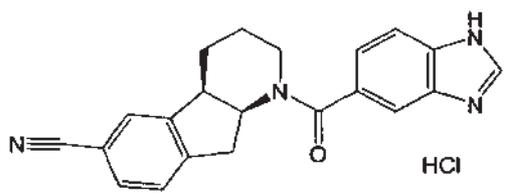
14. Un método para producir la forma cristalina II de un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



25 en el que la forma cristalina II está **caracterizada por** al menos siete picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $13,3^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ ; comprendiendo el método:

30 disolver el compuesto en acetato de etilo a una temperatura por encima de  $40^\circ\text{C}$ ; y  
 dejar que la forma cristalina II se forme al enfriar el compuesto disuelto (por ejemplo, a una temperatura por debajo de  $15^\circ\text{C}$ ).

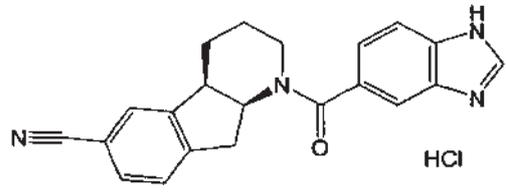
15. Un método para producir la forma cristalina II de un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



35 en el que la forma cristalina II está **caracterizada por** al menos siete picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre  $13,3^\circ$ ,  $13,7^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,6^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $21,9^\circ$ ,  $23,3^\circ$ ,  $25,6^\circ$  y  $26,5^\circ$ ; comprendiendo el método:

disolver una base libre del compuesto en isopropanol a una temperatura por encima de 40 °C;  
 protonar la base libre con ácido clorhídrico; y  
 dejar que la forma cristalina II se forme al enfriar la base libre protonada disuelta (por ejemplo, a una temperatura por debajo de 15 °C).

- 5 16. Un método para producir la forma cristalina II de un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



10 en el que la forma cristalina II está **caracterizada por** al menos siete picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos  $2\theta$  seleccionados entre 13,3°, 13,7°, 15,7°, 17,6°, 19,3°, 19,7°, 20,9°, 21,3°, 21,9°, 23,3°, 25,6° y 26,5°; comprendiendo el método:

15 disolver una base libre del compuesto en etanol a una temperatura por encima de 40 °C;  
 protonar la base libre disuelta con ácido clorhídrico y mantener la base libre protonada disuelta a una temperatura por encima de 40 °C durante al menos dos horas; y  
 dejar que la forma cristalina II se forme enfriando la base libre protonada disuelta (por ejemplo, a una temperatura por debajo de 15 °C).

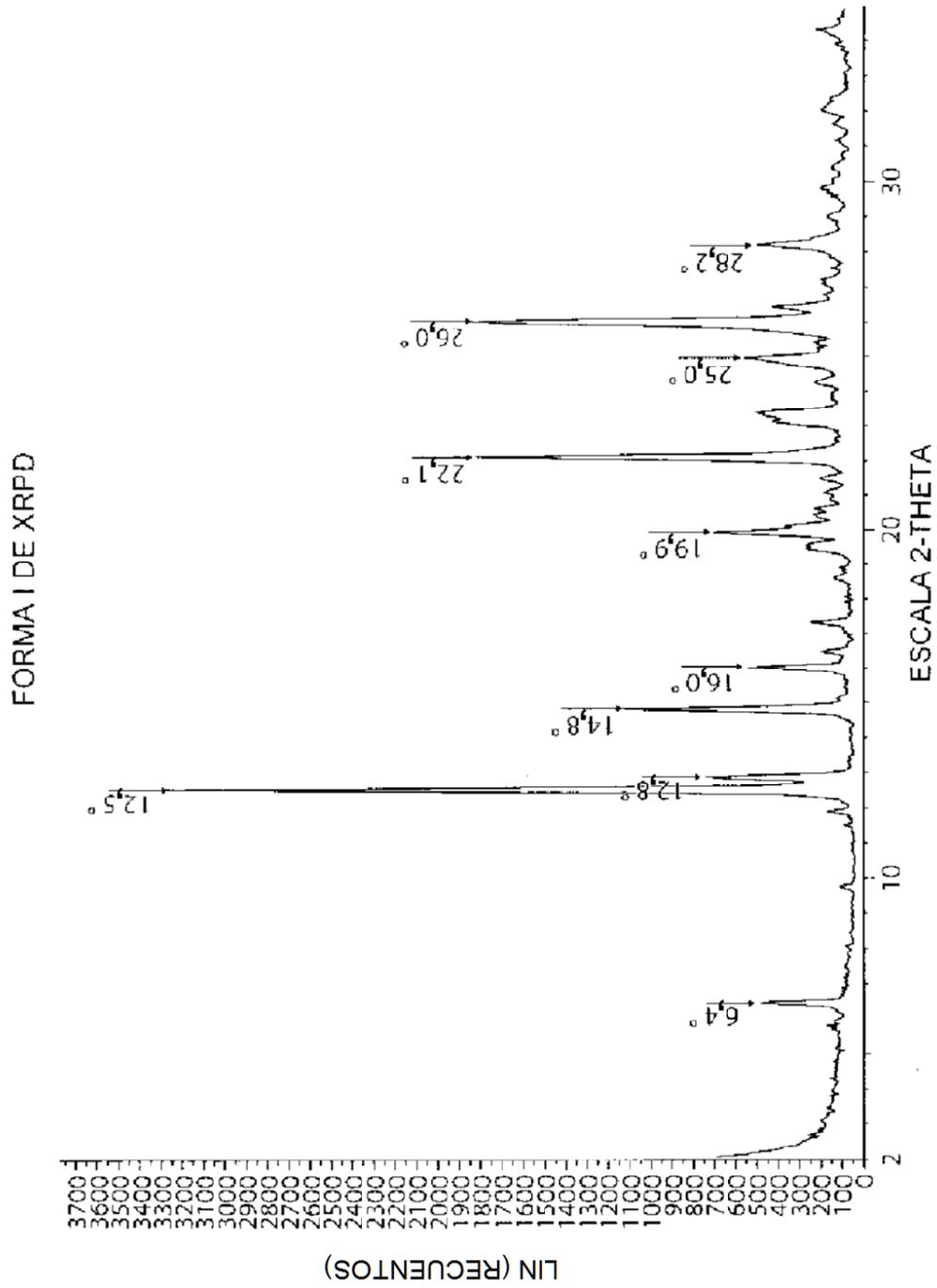


FIG. 1

FORMA I DE  $^{13}\text{C}$  SSNMR

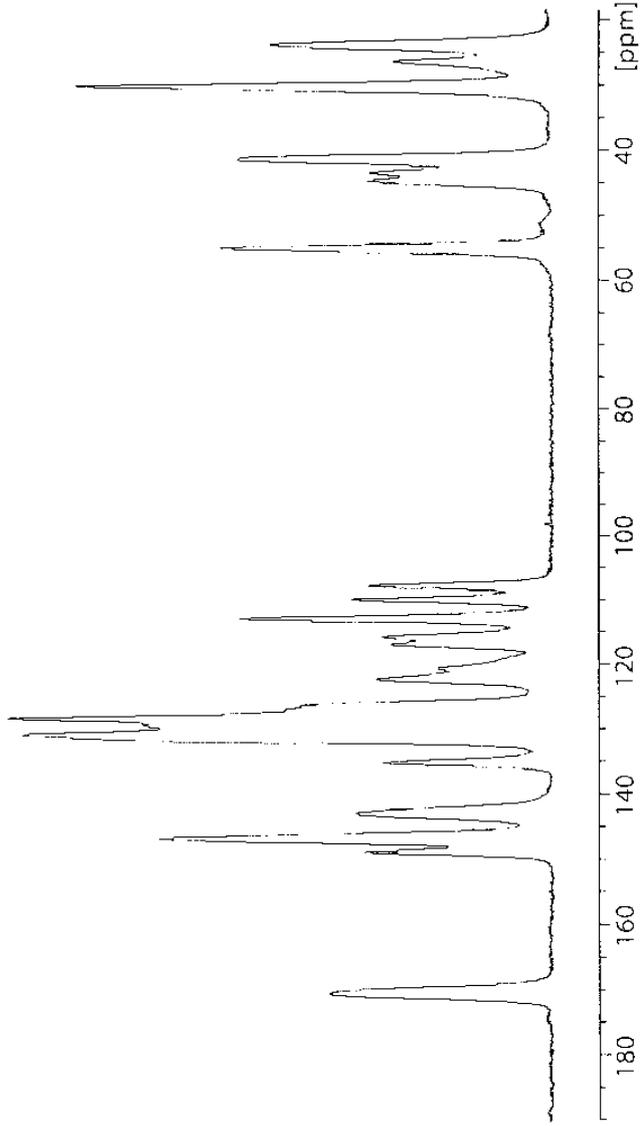


FIG. 2

FORMA I DE DSC

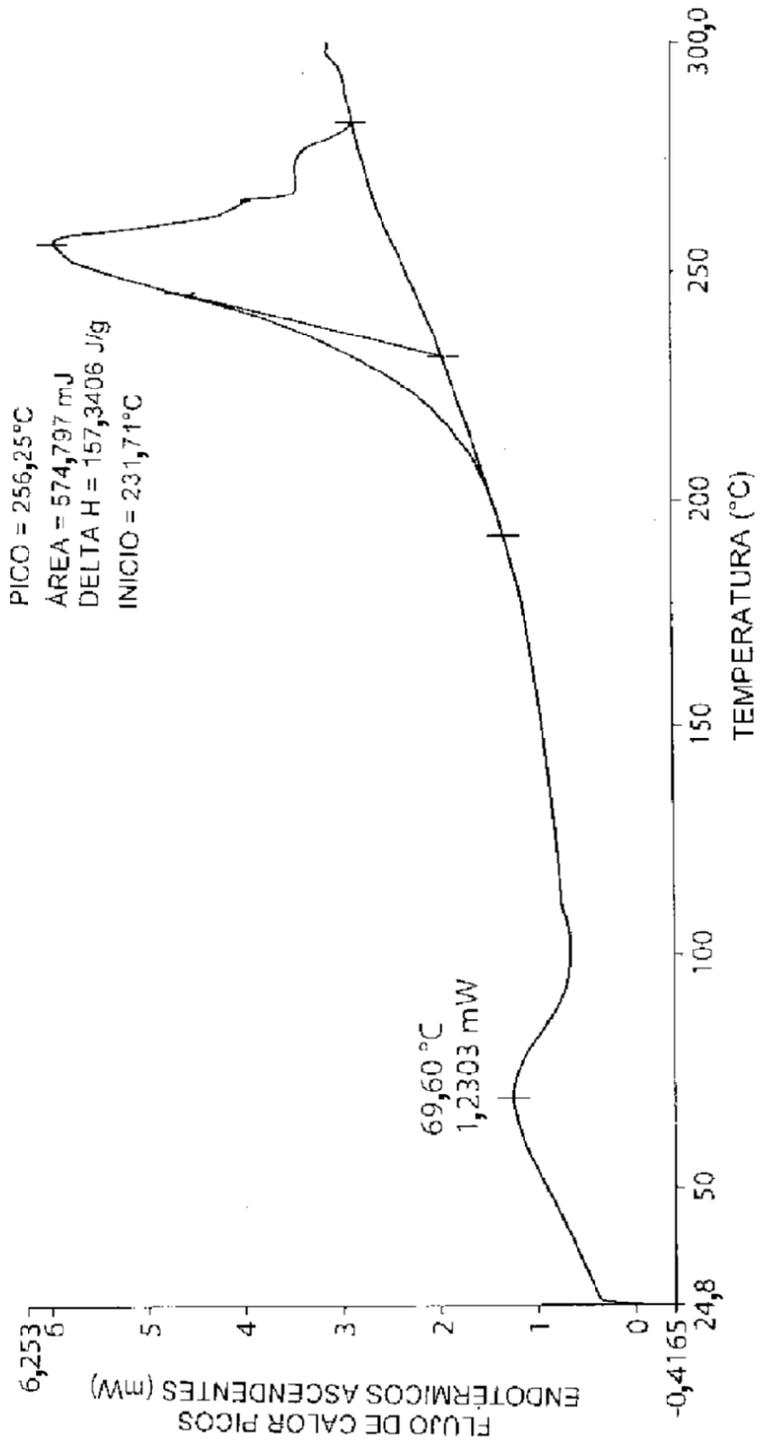


FIG. 3

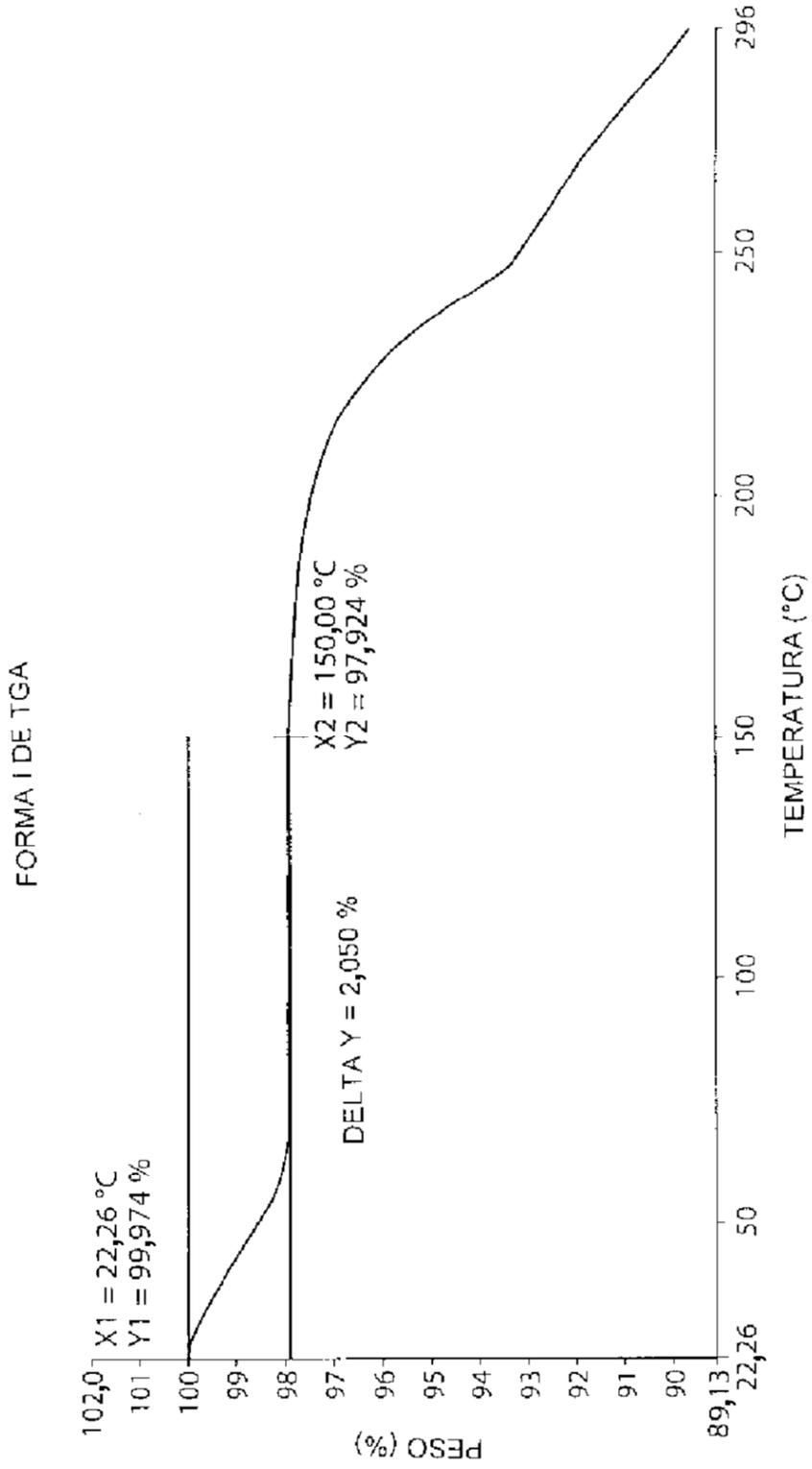


FIG. 4

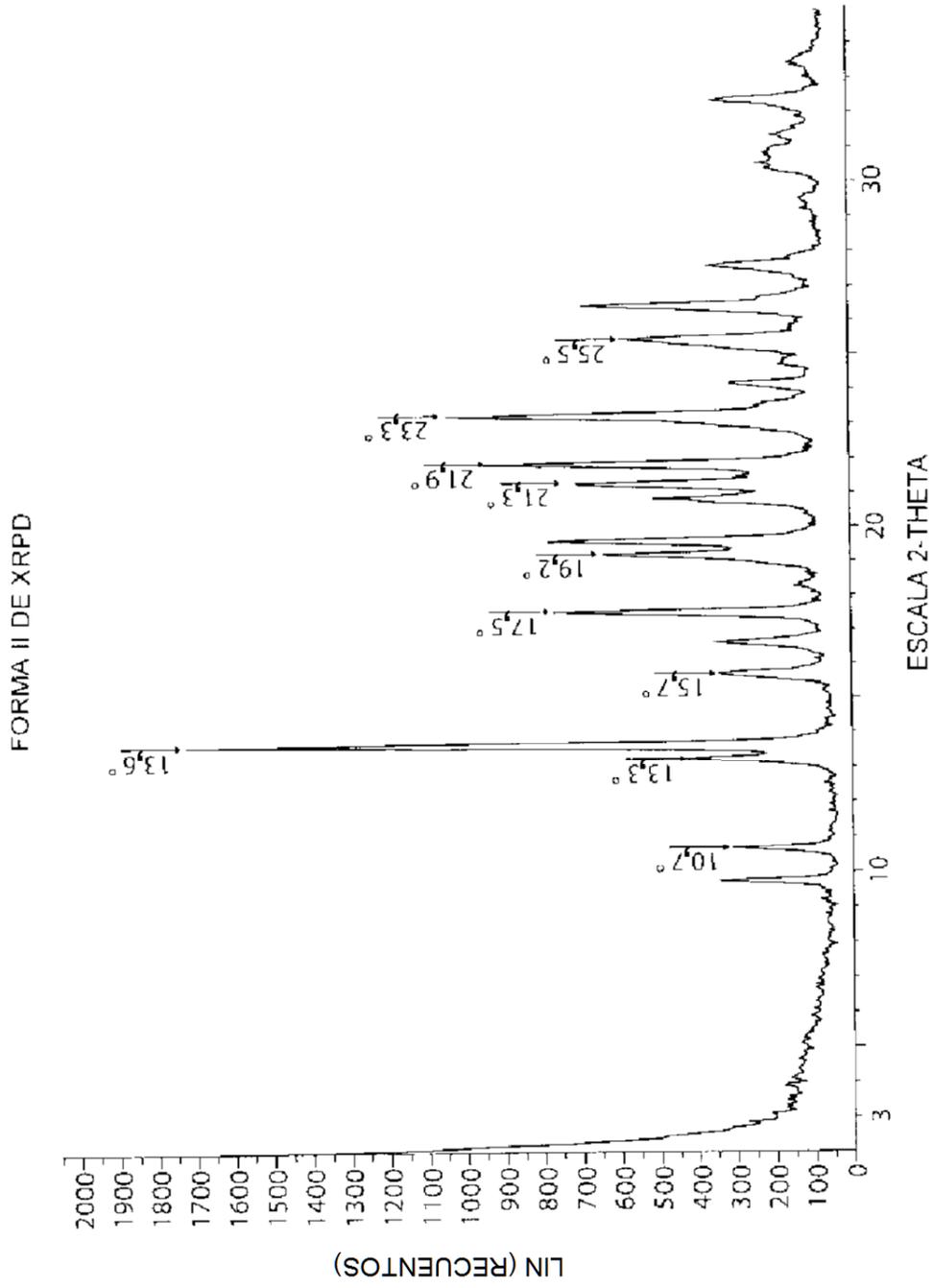


FIG. 5

FORMA II DE  $^{13}\text{C}$  SSNMR

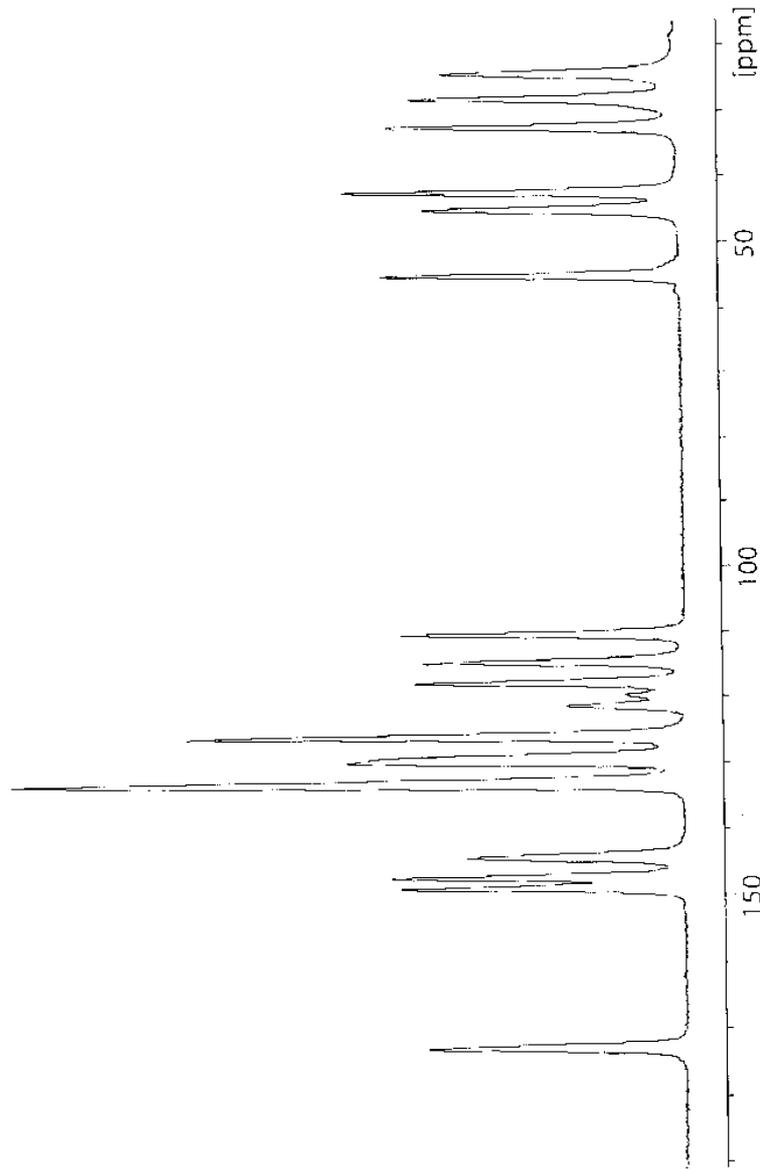


FIG. 6

FORMA II DE DSC

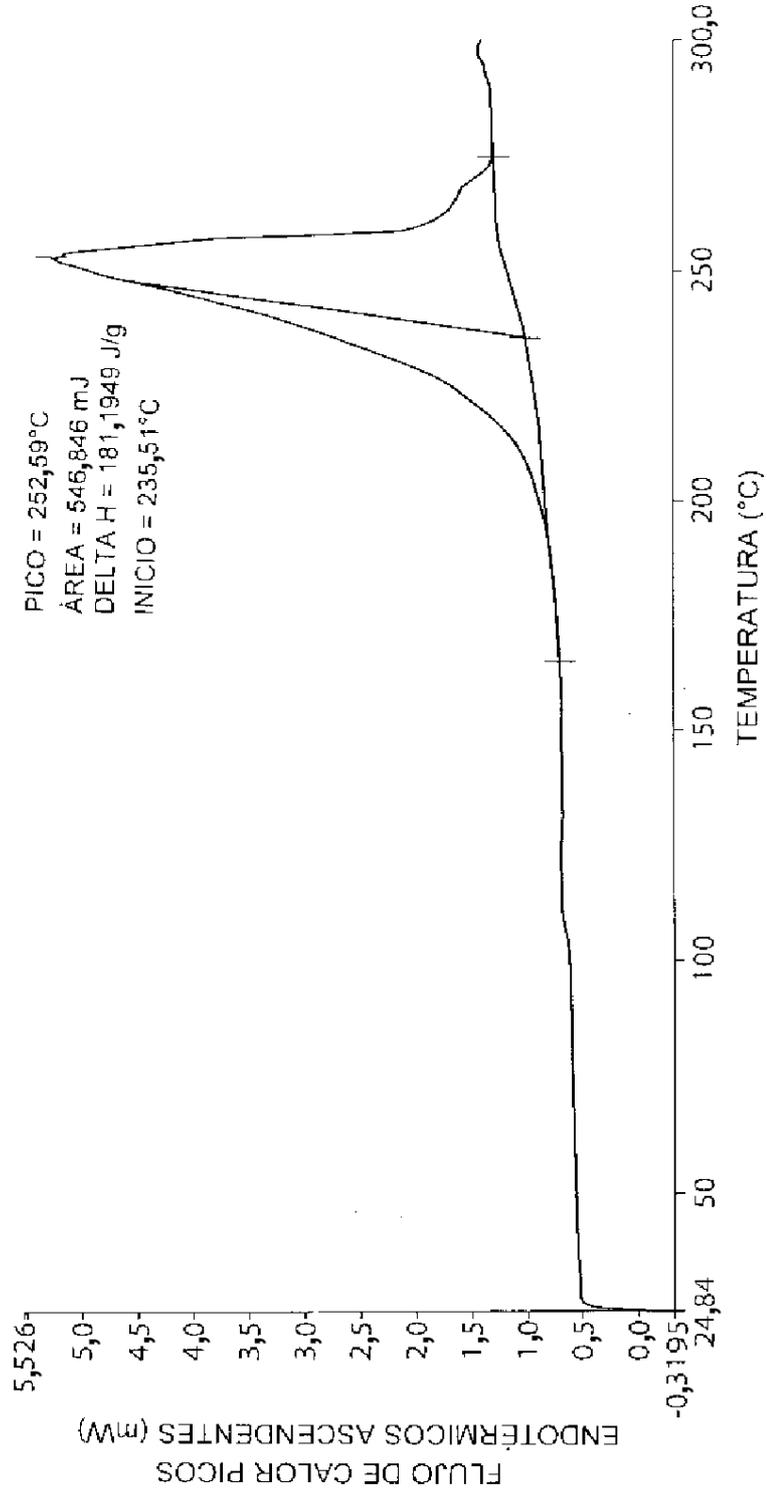


FIG. 7

FORMA II DE TGA

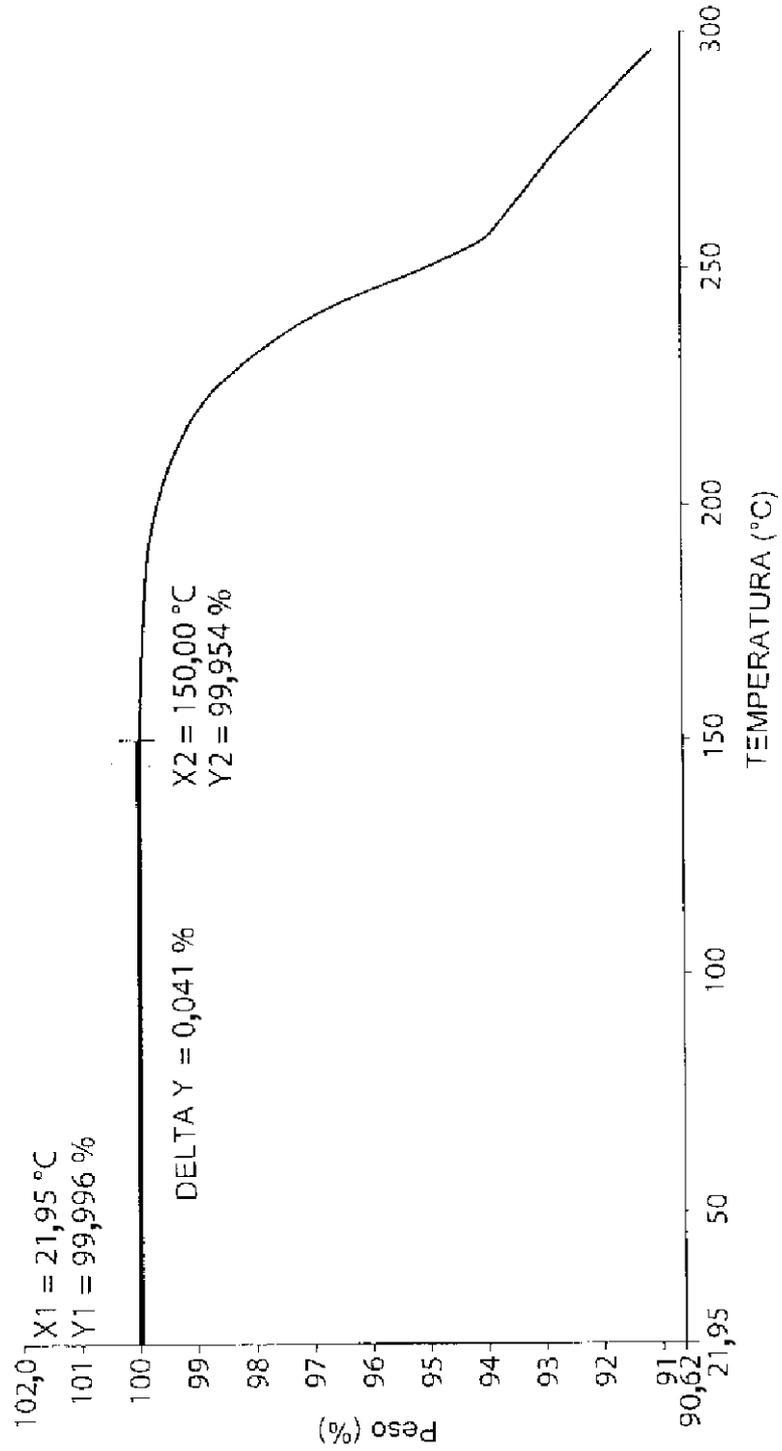


FIG. 8