

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 547**

51 Int. Cl.:

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 451/02 (2006.01)

C07D 451/06 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2010 E 10755215 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2477983**

54 Título: **Compuestos de (4-fenil-piperidin-1-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona y su uso**

30 Prioridad:

16.09.2009 US 242825 P

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

10.07.2015

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF EDINBURGH (100.0%)
Old College South Bridge
Edinburgh EH8 9YL, GB**

72 Inventor/es:

**WEBSTER, SCOTT PETER;
SECKL, JONATHAN ROBERT;
WALKER, BRIAN ROBERT;
WARD, PETER;
PALLIN, THOMAS DAVID;
DYKE, HAZEL JOAN y
PERRIOR, TREVOR ROBERT**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 540 547 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

Compuestos de (4-fenil-piperidin-1-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona y su uso

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere en general al campo de los compuestos terapéuticos.

Más específicamente, la presente invención se refiere a determinados compuestos de (4-fenil-piperidin-1-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona que, entre otras cosas, inhiben la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1). La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y el uso de tales compuestos y composiciones, tanto *in vitro* como *in vivo*, para inhibir la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1; para el tratamiento de trastornos que mejoran mediante la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1; para tratar el síndrome metabólico, que incluye trastornos como la diabetes tipo 2 y la obesidad, y trastornos asociados incluida resistencia a la insulina, hipertensión, trastornos de los lípidos y trastornos cardiovasculares tales como cardiopatía isquémica (coronaria); para tratar trastornos del SNC tales como deterioro cognitivo leve y demencia precoz, incluyendo la enfermedad de Alzheimer; etc.

Antecedentes

20 En el presente documento se cita una serie de publicaciones con el fin de describir más completamente y divulgar la invención y la situación actual de la técnica a la que pertenece la invención. Cada una de estas referencias se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad en la presente divulgación, en la misma medida que si cada referencia individual se indicara específica e individualmente para su incorporación por referencia.

25 A lo largo de la presente memoria descriptiva, incluidas las reivindicaciones siguientes, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entiende que la palabra "comprenden" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas indicados, pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

30 Cabe indicar que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "uno", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de estos vehículos y similares.

35 Los intervalos a menudo se expresan en el presente documento como de "aproximadamente" un valor concreto y/o de "aproximadamente" otro valor concreto. Cuando se expresa tal intervalo, otra realización incluye desde un valor concreto y/o al otro valor concreto. De forma similar, cuando los valores se expresan en forma de aproximaciones mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor concreta forma otra realización.

40 Esta divulgación incluye información que puede ser útil para la comprensión de la presente invención. No es una admisión de que algo de la información proporcionada en el presente documento sea técnica anterior o relevante a la presente invención o que ninguna publicación a la que se haga referencia específica o implícitamente sea técnica anterior.

45 Los glucocorticoides (cortisol en el ser humano, corticosterona en roedores) son hormonas que regulan varias rutas involucradas en el estrés y la señalización metabólica. Son antagonistas de la acción de la insulina y perjudican la captación de glucosa dependiente de insulina, aumentan la lipólisis y potencian la gluconeogénesis hepática. Estos efectos son evidentes en el síndrome de Cushing, que está causado por niveles circulantes elevados de glucocorticoides. Las características del síndrome de Cushing son diversas y reflejan la distribución tisular de los receptores de glucocorticoides en el cuerpo. Incluyen un grupo de anomalías metabólicas (obesidad central/visceral, resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipidemia) y cardiovascular (hipertensión) que, cuando se observan en pacientes sin síndrome de Cushing, constituyen el síndrome metabólico. Estas anomalías confieren un riesgo sustancial de enfermedad cardiovascular. Además, el síndrome de Cushing se asocia con manifestaciones neuropsiquiátricas, incluidos la depresión y el deterioro cognitivo. Las características del síndrome de Cushing son reversibles tras la eliminación de la causa del exceso de glucocorticoides.

60 Está reconocido que la actividad de los glucocorticoides se controla a nivel tisular mediante la conversión intracelular de cortisol activo y la cortisona inactiva a través de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenadas (véase, por ejemplo, Seckl *et al.*, 2001). Estas enzimas existen en dos isoformas distintas. La 11 β -HSD1, que cataliza la reacción que activa la cortisona, se expresa en hígado, tejido adiposo, cerebro, músculo esquelético, músculo liso vascular y otros órganos, mientras que la 11 β -HSD2, que inactiva el cortisol, se expresa predominantemente en el riñón. La inhibición farmacológica de la 11 β -HSD1 en ratas y seres humanos con carbenoxolona (véase, por ejemplo, Walker *et al.*, 1995), y defectivos transgénicos en ratones (véase, por ejemplo, Kotelevtsev *et al.*, 1997), tiene como resultado en una mayor sensibilidad a la insulina hepática y reducción de la gluconeogénesis y la glucogenolisis, lo que sugiere que la inhibición de la 11 β -HSD1 será un tratamiento útil en la diabetes tipo 2 y otros síndromes de resistencia a la insulina. Adicionalmente, los ratones que carecen de 11 β -HSD1 poseen bajos niveles de triglicéridos,

aumento de los niveles de colesterol HDL y aumento de los niveles de la lipoproteína apo-A-1 (véase, por ejemplo, Morton *et al.*, 2001), lo que sugiere que los inhibidores de la 11 β -HSD1 pueden ser de utilidad en el tratamiento de la aterosclerosis.

5 La relación entre la 11 β -HSD1 y el síndrome metabólico se ha reforzado con los estudios realizados en ratones transgénicos y seres humanos. Los ratones defectivos en 11 β -HSD1 en dos fondos genéticos diferentes están protegidos de la obesidad por la dieta (véase, por ejemplo, Morton *et al.*, 2004), mientras que la administración de carbenoxolona a pacientes con diabetes de tipo 2 potencia la sensibilidad a la insulina (véase, por ejemplo, Andrews *et al.*, 2003). Sin embargo, se ha hecho evidente que el tejido clave en el que la 11 β -HSD1 ejerce la mayor influencia
10 sobre la enfermedad metabólica es el tejido adiposo en lugar del hígado. Los ratones con sobreexpresión transgénica de 11 β -HSD1 en el tejido adiposo (véase, por ejemplo, Masuzaki *et al.*, 2001) tienen un síndrome metabólico más profundo y mayor obesidad que los ratones con sobreexpresión en el hígado (véase, por ejemplo, Paterson *et al.*, 2004). En los seres humanos obesos, la actividad de la 11 β -HSD1 está aumentada en el tejido adiposo, pero la actividad enzimática está disminuida en el hígado (véase, por ejemplo, Rask *et al.*, 2001).

15 En el SNC, la 11 β -HSD1 se expresa considerablemente en las regiones importantes para la cognición, tales como el hipocampo, la corteza frontal y el cerebelo (véase, por ejemplo, Moisan *et al.*, 1990). Los niveles elevados de cortisol están asociados con la disfunción cognitiva y los glucocorticoides tienen una serie de efectos neurotóxicos. Los ratones defectivos en 11 β -HSD1 están protegidos de la disfunción cognitiva relacionada con la edad (véase, por ejemplo, Yau *et al.*, 2001), mientras que se ha demostrado que la administración de la carbenoxolona inhibidor de 11 β -HSD potencia la función cognitiva en los hombres de edad avanzada y en los diabéticos tipo 2 que tienen un deterioro selectivo de la memoria verbal (véase, por ejemplo, Sandeep *et al.*, 2004). Por lo tanto, los inhibidores de la 11 β -HSD1 tienen una utilidad terapéutica potencial en el tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, que se caracterizan por el deterioro cognitivo.

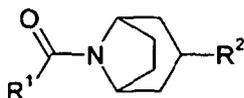
25 Las isoenzimas de la 11 β -HSD también se expresan en la pared de los vasos sanguíneos (véase, por ejemplo, Walker *et al.*, 1991; Christy *et al.*, 2003). La 11 β -HSD1 se expresa en el músculo liso vascular, mientras que la 11 β -HSD2 se expresa en las células endoteliales, en las que modula la vasodilatación dependiente del endotelio (véase, por ejemplo, Hadoke *et al.*, 2001). Los ratones defectivos en 11 β -HSD1 tienen una función vascular normal, pero exhiben una mayor angiogénesis en respuesta a la inflamación o isquemia (véase, por ejemplo, Small *et al.*, 2005). Esto ofrece un potencial terapéutico en el tratamiento del infarto de miocardio, ya que la inhibición de la 11 β -HSD1 puede potenciar la revascularización de tejidos isquémicos.

35 Los estudios han demostrado que la 11 β -HSD1 afecta a la presión intraocular en seres humanos (véase, por ejemplo, Rauz *et al.*, 2001). La inhibición de la 11 β -HSD1 puede ser útil en la reducción de la presión intraocular en el tratamiento de glaucoma.

40 Los glucocorticoides están implicados en la regulación de la formación de hueso y el desarrollo esquelético. El tratamiento de voluntarios sanos con carbenoxolona condujo a una disminución en los marcadores de resorción ósea, lo que sugiere que la 11 β -HSD1 desempeña un papel en la resorción ósea (véase, por ejemplo, Cooper *et al.*, 2000). Los inhibidores de la 11 β -HSD1 podrían usarse como agentes protectores en el tratamiento de la osteoporosis.

45 Ciertos compuestos que inhiben la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1) que son útiles en el tratamiento, control y/o prevención de trastornos (por ejemplo, enfermedades) que son sensibles a la inhibición de la 11 β -HSD1 se describen en la solicitud de patente internacional (PCT) número PCT/GB2009/000686 presentada el 13 de marzo de 2009 (publicada como documento WO 2009/112845 A1, el 17 de septiembre de 2009, y en el documento WO03/044009.

50 Determinados compuestos de la siguiente fórmula que supuestamente inhiben la 11 β -HSD1 y supuestamente son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades tales como enfermedades metabólicas, en particular diabetes de tipo 2, obesidad y dislipidemia, se describen en el documento WO 2010/023161 A1 (publicado el 04 marzo 2010).



55 Los inventores han descubierto una clase especialmente preferida de compuestos que inhiben la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1) y que, además, poseen propiedades farmacocinéticas y/o de estabilidad microsomal mejoradas y que son útiles en el tratamiento, control, y/o prevención de trastornos (por ejemplo, enfermedades) que son sensibles a la inhibición de la 11 β -HSD1.

60

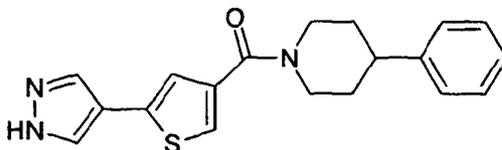
Sumario de la invención

- 5 Un aspecto de la invención está relacionado con determinados compuestos de (4-fenil-piperidin-1-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona (denominados en el presente documento compuestos de PPPT), según se describen en el presente documento.
- 10 Otro aspecto de la invención está relacionado con una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de PPPT, según se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 15 Otro aspecto de la invención está relacionado con un método de preparación de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende la etapa de administrar un compuesto de PPPT, según se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 20 Otro aspecto de la presente invención está relacionado con un método de inhibición de la función de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) (por ejemplo, en una célula), *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de PPPT, como se describe en el presente documento.
- 25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto PPPT, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.
- Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto PPPT tal como se describe en el presente documento para usar en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 30 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto PPPT, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento.
- 35 En una realización, el tratamiento es tratamiento o prevención de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que se mejora mediante la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1).
- En una realización, el tratamiento es tratamiento o prevención del síndrome metabólico, que incluye afecciones tales como diabetes tipo 2 y obesidad, y trastornos asociados, incluidos resistencia a la insulina, hipertensión, trastornos de los lípidos y trastornos cardiovasculares tales como cardiopatía isquémica (coronaria).
- 40 En una realización, el tratamiento es tratamiento o prevención de un trastorno del SNC (por ejemplo, una enfermedad del SNC), tales como deterioro cognitivo leve y demencia precoz, incluida la enfermedad de Alzheimer.
- Otro aspecto de la presente invención se refiere a un kit que comprende (a) un compuesto PPPT, como se describe en el presente documento, preferentemente proporcionado como una composición farmacéutica y en un recipiente adecuado y/o con envase adecuado; y (b) instrucciones de uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto.
- 45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto PPPT *obtenible* mediante un método de síntesis tal como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis tal como se describe en el presente documento.
- 50 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto PPPT *obtenido* mediante un método de síntesis tal como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis tal como se describe en el presente documento.
- 55 Otro aspecto de la presente invención está relacionado con intermedios novedosos, según se describe en el presente documento, que son adecuados para su uso en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.
- Otro aspecto de la presente invención está relacionado con el uso de tales intermedios novedosos, según se describe en el presente documento, en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.
- 60 Como se apreciará por un experto en la materia, las características y realizaciones preferidas de un aspecto de la invención también estarán relacionadas con otros aspectos de la invención.

Descripción detallada de la invención

Compuestos

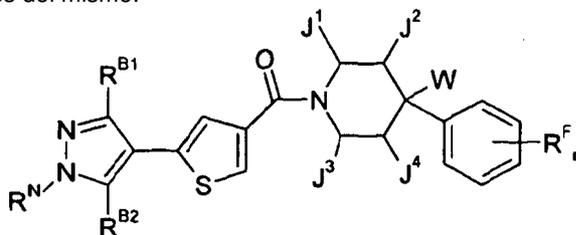
5 Un aspecto de la presente invención se refiere a determinados compuestos de (4-fenil-piperidin-1-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona (por conveniencia, denominados colectivamente en el presente documento como "compuestos de PPPT"), que están relacionados con el siguiente compuesto:



10 (4-Fenil-piperidin-1-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona

Algunas realizaciones de la invención incluyen las siguientes:

15 (1) Un compuesto seleccionado entre compuestos de la siguiente fórmula, y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que:

- 20 - W es independientemente -H o -Y;
 - Y es independientemente -Y¹, -Y², -Y³, -Y⁴ o -Y⁵;
 - Y¹ es independientemente -OH;
 - Y² es independientemente -Y^{2A}, -Y^{2B} o -Y^{2C};
 - Y³ es independientemente -Y^{3A}, -Y^{3B} o -Y^{3C};
 25 - Y⁴ es independientemente -F, -Cl, -Br o -I;
 - Y⁵ es independientemente -CN;

en los que:

- 30 - Y^{2A} es independientemente -OR^{YA};
 - Y^{2B} es independientemente -OR^{YB};
 - Y^{2C} es independientemente -OR^{YC};
 - Y^{3A} es independientemente -R^{YA};
 - Y^{3B} es independientemente -R^{YB};
 35 - Y^{3C} es independientemente -R^{YC};

en los que:

- 40 cada -R^{YA} es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada -R^{YB} es independientemente halo-alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada -R^{YC} es independientemente hidroxialquilo C₁₋₆ alifático saturado;

y en la que:

- 45 cada uno de -J¹, -J², -J³ y -J⁴ es -H;
 o cada uno de -J² y -J⁴ es -H; y -J¹ y -J³ tomados juntos forman -CH₂- o -CH₂CH₂-;
 o cada uno de -J¹ y -J³ es -H; y -J² y -J⁴ tomados juntos forman -CH₂- o -CH₂CH₂-;
 o cada uno de -J² y -J³ es -H; y -J¹ y -J⁴ tomados juntos forman -CH₂- o -CH₂CH₂-;

50 y en la que:

- R^N es independientemente -H o -R^{NN};
 - R^{NN} es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado;

y en la que:

- R^{B1} es independientemente -H o -R^{BB};
- R^{B2} es independientemente -H o -R^{BB};

5

en los que:

cada -R^{BB} es independientemente -R^{BB1}, -R^{BB2} o -R^{BB3};

10

en los que:

cada -R^{BB1} es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -OH, -OR^{BBB}, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{BBB} y -NR^{BBB} 2;

en los que

cada -R^{BBB} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

cada -R^{BB2} es independientemente -F, -Cl, -Br o -I;

cada -R^{BB3} es independientemente -CN;

15

20

y en la que:

n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada -R^F es independientemente -R^Z, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OH, -OR^Z, -OCF₃, -SR^Z, -S(=O)₂R^Z o -CN; y

cada -R^Z es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -OH, -OR^{ZZ}, -OCH₂F, -OCHF₂ y -OCF₃; en los que cada -R^{ZZ} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

25

con la condición de que el compuesto no sea (4-fenil-piperidin-1-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

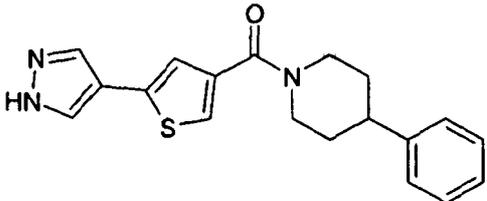
30

Para evitar dudas, no se pretende que el anillo de pirazol (mostrado en el extremo izquierdo de la fórmula anterior) esté condensado con ningún otro de los anillos. Por ejemplo, no se pretende que -R^N y -R^{B2}, junto con los átomos a los que están unidos, formen un anillo.

La condición

35

Por conveniencia, el compuesto (4-fenil-piperidin-1-il)-[5-(1H-pirazo)-4-il]-tiofen-3-il]-metanona, que es el objeto de la condición, se muestra más adelante. Este aparece como Compuesto EE-60 en la página 59 del documento WO 2009/112845 A1.

	<p>(4-fenil-piperidin-1-il)-[5-(1H-pirazo-4-il)-tiofen-3-il]-metanona</p>	<p>Nº de Registro CAS 1187467-46-4</p>
---	---	--

El Grupo -W

- (2) Un compuesto de acuerdo con el apartado (1), en el que -W es independientemente -Y.
- (3) Un compuesto de acuerdo con el apartado (1), en el que -W es independientemente -H.

El Grupo -Y

- (4) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3), en el que -Y, si está presente, es independientemente -Y¹, -Y², -Y³ o -Y⁴.
- (5) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3), en el que -Y, si está presente, es independientemente -Y¹, -Y² o -Y³.
- (6) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3), en el que -Y, si está presente, es independientemente -Y¹ o -Y².
- (7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3), en el que -Y, si está presente, es independientemente -Y¹.
- (8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3), en el que -Y, si está presente, es independientemente -Y².
- (9) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3), en el que -Y, si está presente, es independientemente -Y³.

50

55

(10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3), en el que -Y, si está presente, es independientemente -Y⁴.

(11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3), en el que -Y, si está presente, es independientemente -Y⁵.

5

El Grupo -Y²

(12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (11), en el que -Y², si está presente, es independientemente -Y^{2A} o -Y^{2B}.

10 (13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (11), en el que -Y², si está presente, es independientemente -Y^{2A}.

(14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (11), en el que -Y², si está presente, es independientemente -Y^{2B}.

15 (15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (11), en el que -Y², si está presente, es independientemente -Y^{2c}.

El Grupo -Y³

20 (16) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (15), en el que -Y³, si está presente, es independientemente -Y^{3A} o -Y^{3B}.

(17) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (15), en el que -Y³, si está presente, es independientemente -Y^{3a}.

(18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (15), en el que -Y³, si está presente, es independientemente -Y^{3B}.

25 (19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (15), en el que -Y³, si está presente, es independientemente -Y^{3c}.

El Grupo -Y⁴

30 (20) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (19), en el que -Y⁴, si está presente, es independientemente -F, -Cl o -Br.

(21) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (19), en el que -Y⁴, si está presente, es independientemente -F o -Cl.

35 (22) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (19), en el que -Y⁴, si está presente, es independientemente -F.

(23) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (19), en el que -Y⁴, si está presente, es independientemente -Cl.

(24) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (19), en el que -Y⁴, si está presente, es independientemente -Br.

40 (25) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (19), en el que -Y⁴, si está presente, es independientemente -I.

El Grupo -R^{YA}

45 (26) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (25), en el que cada -R^{YA}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

(27) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (25), en el que cada -R^{YA}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

50 (28) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (25), en el que cada -R^{YA}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

(29) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (25), en el que cada -R^{YA}, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(30) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (25), en el que cada -R^{YA}, si está presente, es independientemente -Me.

55

El Grupo -R^{YB}

(31) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (30), en el que cada -R^{YB}, si está presente, es independientemente alifático saturado halo-alquilo C₁₋₄.

60 (32) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (30), en el que cada -R^{YB}, si está presente, es independientemente -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F o -CF₂CF₃.

(33) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (30), en el que cada -R^{YB}, si está presente, es independientemente -CF₃, -CHF₂, -CH₂F o -CH₂CF₃.

65 (34) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (30), en el que cada -R^{YB}, si está presente, es independientemente -CF₃ o -CHF₂.

(35) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (30), en el que cada -R^{YB}, si está

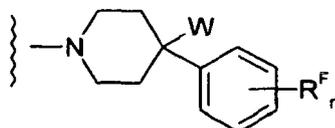
presente, es independientemente -CF₃.

El Grupo -R^{YC}

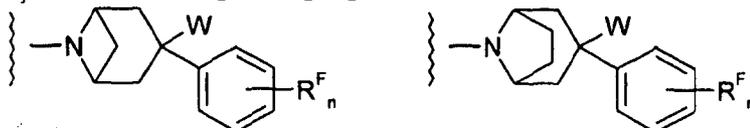
- 5 (36) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (35), en el que cada -R^{YC}, si está presente, es independientemente hidroxi-alquilo C₁₋₄ alifático saturado.
 (37) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (35), en el que cada -R^{YC}, si está presente, es independientemente -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)₂OH o -CH₂CH₂CH₂CH₂OH.
 10 (38) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (35), en el que cada -R^{YC}, si está presente, es independientemente -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂CH₂CH₂OH.
 (39) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (35), en el que cada -R^{YC}, si está presente, es independientemente -CH₂OH, -CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂CH₂OH.
 (40) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (35), en el que cada -R^{YC}, si está presente, es independientemente -CH₂OH.

El Grupo -J-

(41) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (40), en el que cada uno de -J¹, -J², -J³ y -J⁴ es -H.



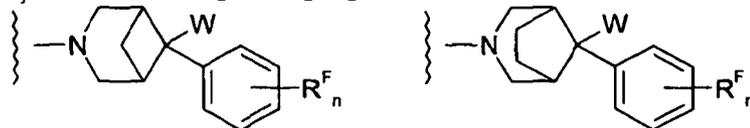
20 (42) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (40), en el que cada uno de -J² y -J⁴ es -H; y -J¹ y -J³ tomados juntos forman -CH₂- o -CH₂CH₂-.



25 (43) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (40), en el que cada uno de -J² y -J⁴ es -H; y -J¹ y -J³ tomados juntos forman -CH₂-.

(44) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (40), en el que cada uno de -J² y -J⁴ es -H; y -J¹ y -J³ tomados juntos forman -CH₂CH₂-.

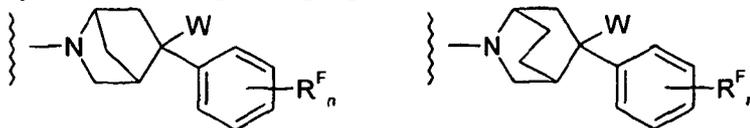
(45) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (40), en el que cada uno de -J¹ y -J³ es -H; y -J² y -J⁴ tomados juntos forman -CH₂- o -CH₂CH₂-.



30 (46) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (40), en el que cada uno de -J¹ y -J³ es -H; y -J² y -J⁴ tomados juntos forman -CH₂-.

(47) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (40), en el que cada uno de -J¹ y -J³ es -H; y -J² y -J⁴ tomados juntos forman -CH₂CH₂-.

35 (48) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (40), en el que cada uno de -J² y -J³ es -H; y -J¹ y -J⁴ tomados juntos forman -CH₂- o -CH₂CH₂-.



40 (49) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (40), en el que cada uno de -J² y -J³ es -H; y -J¹ y -J⁴ tomados juntos forman -CH₂-.

(50) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (40), en el que cada uno de -J² y -J³ es -H; y -J¹ y -J⁴ tomados juntos forman -CH₂CH₂-.

El Grupo -R^N

45 (51) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (50), en el que -R^N es independientemente -H.

(52) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (50), en el que -R^N es independientemente -R^{NN}.

50

El Grupo -R^{NN}

(53) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (52), en el que -R^{NN}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

(54) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (52), en el que -R^{NN}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

(55) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (52), en el que -R^{NN}, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

Los Grupos -R^{B1} y -R^{B2}

(56) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (55), en el que:

- R^{B1} es independientemente -H o -R^{BB}; y
- R^{B2} es independientemente -H.

(57) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (55), en el que:

- R^{B1} es independientemente -H; y
- R^{B2} es independientemente -H o -R^{BB}.

(58) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (55), en el que:

- R^{B1} es independientemente -H; y
- R^{B2} es independientemente -H.

(59) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (55), en el que:

- R^{B1} es independientemente -R^{BB}; y
- R^{B2} es independientemente -R^{BB}.

El Grupo -R^{BB}

(60) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (59), en el que cada -R^{BB}, si está presente, es independientemente -R^{BB1} o -R^{BB2}.

(61) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (59), en el que cada -R^{BB}, si está presente, es independientemente -R^{BB1} o -R^{BB3}.

(62) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (59), en el que cada -R^{BB}, si está presente, es independientemente -R^{BB2} o -R^{BB3}.

(63) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (59), en el que cada -R^{BB}, si está presente, es independientemente -R^{BB1}.

(64) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (59), en el que cada -R^{BB}, si está presente, es independientemente -R^{BB2}.

(65) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (59), en el que cada -R^{BB}, si está presente, es independientemente -R^{BB3}.

El Grupo -R^{BB1}

(66) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (65), en el que cada -R^{BB1}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -OH, -OR^{BBB}, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{BBB} y -NR⁸⁸⁸.

(67) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (65), en el que cada -R^{BB1}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -OH, -OR^{BBB}, -OCH₂F, -OCHF₂ y -OCF₃.

(68) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (65), en el que cada -R^{BB1}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -OH y -OR^{BBB}.

(69) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (65), en el que cada -R^{BB1}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado sin sustituir.

(70) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (65), en el que cada -R^{BB1}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

(71) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (65), en el que cada -R^{BB1}, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(72) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (65), en el que cada -R^{BB1}, si está presente, es independientemente -Me.

El Grupo -R^{BB2}

- (73) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (72), en el que cada -R^{BB2}, si está presente, es independientemente -F, -Cl o -Br.
- 5 (74) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (72), en el que cada -R^{BB2}, si está presente, es independientemente -F o -Cl.
- (75) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (72), en el que cada -R^{BB2}, si está presente, es independientemente -F.
- 10 (76) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (72), en el que cada -R^{BB2}, si está presente, es independientemente -Cl.

El Grupo -R^{BBB}

- 15 (77) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (76), en el que cada -R^{BBB}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.
- (78) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (76), en el que cada -R^{BBB}, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

El Índice n

- 20 (79) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (78), en el que n es independientemente 0, 1, 2 o 3.
- (80) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (78), en el que n es independientemente 0, 1 o 2.
- 25 (81) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (78), en el que n es independientemente 0 o 1.
- (82) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (78), en el que n es independientemente 0.
- (83) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (78), en el que n es independientemente 1, 2 o 3.
- 30 (84) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (78), en el que n es independientemente 1 o 2.
- (85) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (78), en el que n es independientemente 1.
- 35 (86) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (78), en el que n es independientemente 2.
- (87) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (78), en el que n es independientemente 3.
- (88) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (78), en el que n es independientemente 4.
- 40 (89) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (78), en el que n es independientemente 5.

El Grupo -R^F

- 45 (90) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (89), en el que cada -R^F, si está presente, es independientemente -R^Z, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OH, -OR^Z, -OCF₃, -SR^Z, -S(=O)₂R² o -CN.
- (91) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (89), en el que cada -R^F, si está presente, es independientemente -F, -Cl, -Me, -Et, -OH, -OMe, -OEt, -CF₃, -OCF₃ o -CN.
- 50 (92) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (89), en el que cada -R^F, si está presente, es independientemente -F, -Cl, -CF₃, -OMe o -CN.
- (93) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (89), en el que cada -R^F, si está presente, es independientemente -F, -Cl o -CF₃.

El Grupo -R^Z

- 55 (94) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (93), en el que cada -R^Z, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -OH, -OR^{ZZ}, -OCH₂F, -OCHF₂ y -OCF₃.
- 60 (95) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (93), en el que cada -R^Z, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -OH y -OR^{ZZ}.
- (96) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (93), en el que cada -R^Z, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado sin sustituir.
- 65 (97) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (93), en el que cada -R^Z, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

(98) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (93), en el que cada $-R^Z$, si está presente, es independientemente $-Me$ o $-Et$.

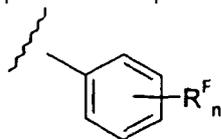
El Grupo $-R^{ZZ}$

(99) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (90), (94) y (95), en el que cada $-R^{ZZ}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$ o $-tBu$.

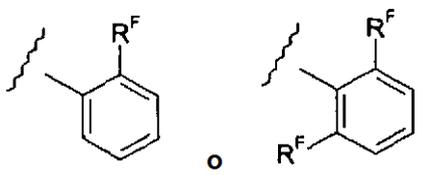
(100) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (90), (94) y (95), en el que cada $-R^{ZZ}$, si está presente, es independientemente $-Me$ o $-Et$.

Algunos grupos de fenilo sustituido preferidos

(101) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (78), en el que el grupo:



es:



en el que:

cada $-R^F$ es independientemente $-R^Z$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^Z$, $-OCF_3$, $-SR^Z$, $-S(=O)_2R^Z$ o $-CN$; y cada $-R^Z$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^{ZZ}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$ y $-OCF_3$; en el que cada $-R^{ZZ}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

(102) Un compuesto de acuerdo con el apartado (101), en el que cada $-R^F$, si está presente, es independientemente $-R^Z$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^Z$, $-OCF_3$ o $-CN$.

(103) Un compuesto de acuerdo con el apartado (101), en el que cada $-R^F$, si está presente, es independientemente $-F$, $-Cl$, $-Me$, $-Et$, $-OH$, $-OMe$, $-OEt$, $-CF_3$, $-OCF_3$ o $-CN$.

(104) Un compuesto de acuerdo con el apartado (101), en el que cada $-R^F$, si está presente, es independientemente $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-OMe$ o $-CN$.

(105) Un compuesto de acuerdo con el apartado (101), en el que cada $-R^F$, si está presente, es independientemente $-F$, $-Cl$ o $-CF_3$.

(106) Un compuesto de acuerdo con el apartado (101), en el que cada $-R^F$, si está presente, es independientemente $-F$, $-Cl$ o $-Me$.

(107) Un compuesto de acuerdo con el apartado (101) o (102), en el que cada $-R^Z$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^{ZZ}$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$ y $-OCF_3$.

(108) Un compuesto de acuerdo con el apartado (101) o (102), en el que cada $-R^Z$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-F$, $-OH$ y $-OR^{ZZ}$.

(109) Un compuesto de acuerdo con el apartado (101) o (102), en el que cada $-R^Z$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado no sustituido.

(110) Un compuesto de acuerdo con el apartado (101) o (102), en el que cada $-R^Z$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$ o $-tBu$.

(111) Un compuesto de acuerdo con el apartado (101) o (102), en el que cada $-R^Z$, si está presente, es independientemente $-Me$ o $-Et$.

(112) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (101), (102), (107) y (108), en el que cada $-R^{ZZ}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$ o $-tBu$.

(113) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (101), (102), (107) y (108), en el que cada $-R^{ZZ}$, si está presente, es independientemente $-Me$ o $-Et$.

Peso molecular

(114) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (113), en el que tiene un peso molecular de 337 a 1200.

(115) Un compuesto de acuerdo con el apartado (114), en el que el límite inferior del intervalo es 350, 360, 375,

400 o 425.

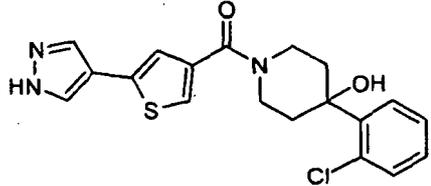
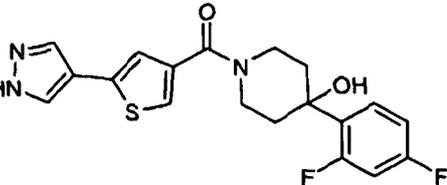
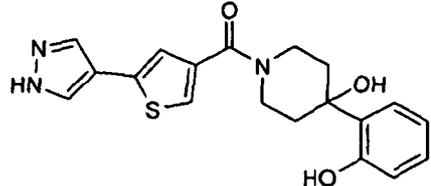
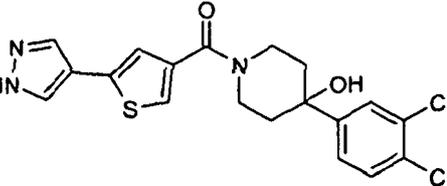
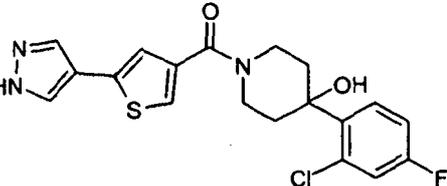
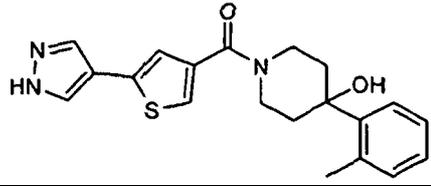
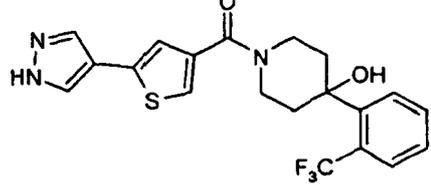
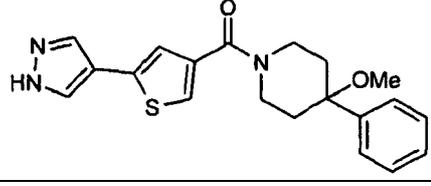
(116) Un compuesto de acuerdo con el apartado (114) o (115), en el que el límite superior del intervalo es 1100, 1000, 900, 800, 700, 600, 500 o 450.

5 (117) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (113), en el que el compuesto tiene un peso molecular de 350 a 450.

Ejemplos de Algunas Realizaciones Específicas

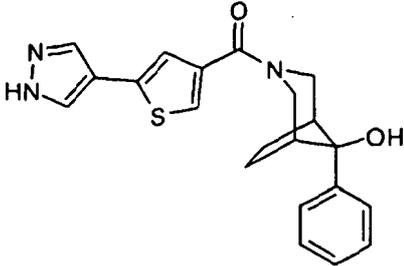
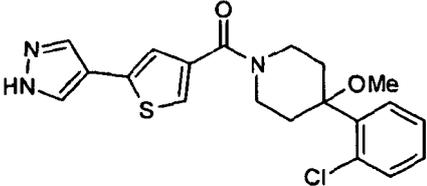
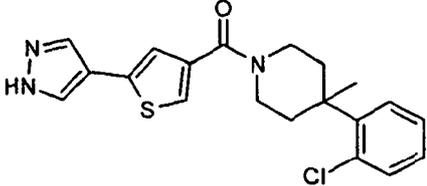
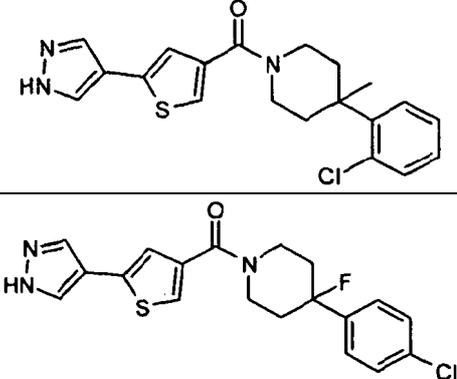
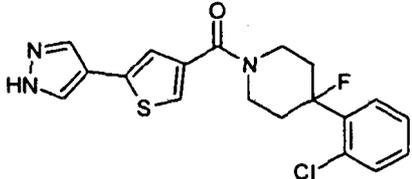
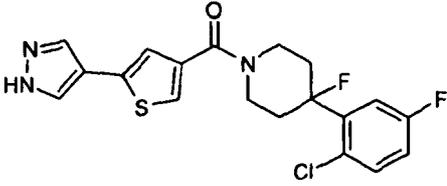
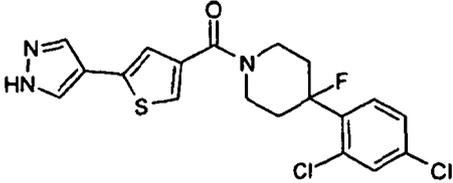
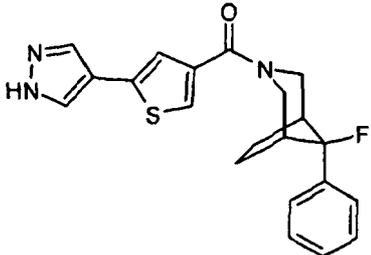
10 (118) Un compuesto de acuerdo con el apartado (1), seleccionado entre los compuestos de las siguientes fórmulas y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

Nº de Compuesto	Nº de síntesis	Estructura
AA-01	1	
AA-02	1	
AA-03	1	
AA-04	1	
AA-05	1	
AA-06	1	
AA-07	1	

Nº de Compuesto	Nº de síntesis	Estructura
AA-08	1	
AA-09	1	
AA-10	1	
AA-11	1	
AA-12	1	
AA-13	1	
AA-14	1	
AA-15	1	

Nº de Compuesto	Nº de síntesis	Estructura
AA-16	1	
AA-17	1	
AA-18	1	
AA-19	1	
AA-20	1	
AA-21	1	
AA-22	1	
AA-23	1	

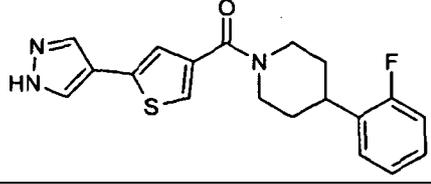
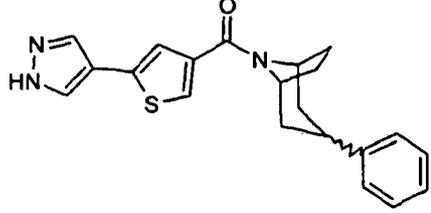
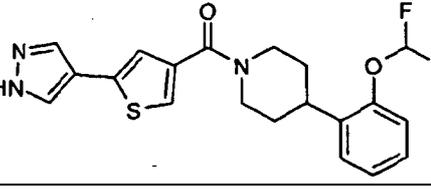
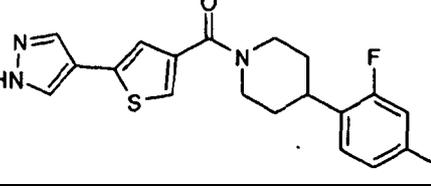
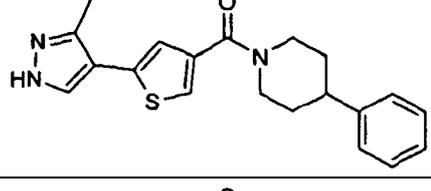
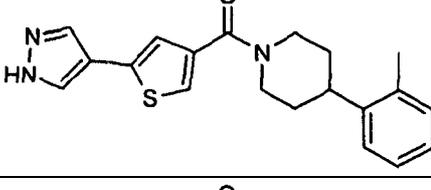
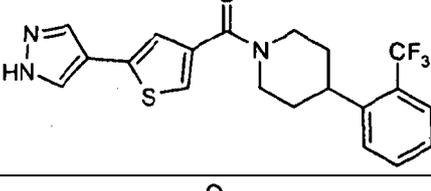
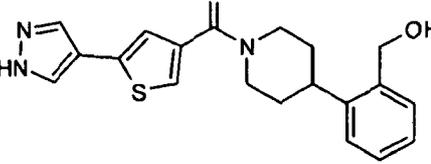
Nº de Compuesto	Nº de síntesis	Estructura
AA-24	1	
AA-25	1	
AA-26	1	
AA-27	1	
AA-28	1	
AA-29	1	
AA-30	1	
AA-31	1	

Nº de Compuesto	Nº de síntesis	Estructura
AA-32	1	
AA-33	1	
AA-34	1	
AA-35	1	
AA-36	1	
AA-37	1	
AA-38	1	
AA-39	43	

Nº de Compuesto	Nº de síntesis	Estructura
AA-40	1	
AA-41	1	

(119) Un compuesto de acuerdo con el apartado (1), seleccionado entre los compuestos de las siguientes fórmulas y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

Nº de Compuesto	Nº de síntesis	Estructura
BB-01	1	
BB-02	1	
BB-03	1	
BB-04	1	
BB-05	1	
BB-06	1	

Nº de Compuesto	Nº de síntesis	Estructura
BB-07	1	
BB-08	1	
BB-09	1	
BB-10	1	
BB-11	1	
BB-12	1	
BB-13	1	
BB-14	1	

Nº de Compuesto	Nº de síntesis	Estructura
BB-15	1	

Combinaciones

5 Se aprecia que determinadas características de la invención, que se describen, por claridad, en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. A la inversa, diversas características de la invención, que se describen, por brevedad, en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones relacionadas con los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo, -W, -Y, -Y¹, -Y², -Y³, -Y⁴, -Y⁵, -Y^{2A}, -Y^{2B}, -Y^{2C}, -Y^{3A}, -Y^{3B}, -Y^{3C}, -R^{YA}, -R^{YB}, -R^{YC}, -J¹, -J², -J³, -J⁴, -R^N, -R^{NN}, -R^{B1}, -R^{B2}, -R^{BB}, -R^{BB1}, -R^{BB2}, -R^{BB3}, -R^{BBB}, n, -R^F, -R^Z, -R^{ZZ}, etc.) están abarcadas específicamente por la presente invención y se describen en el presente documento justo como si cada una y cualquier combinación se describiera individual y explícitamente, en la medida en la que tales combinaciones abarquen compuestos que sean compuestos estables (es decir, compuestos que puedan aislarse, caracterizarse y ensayarse su actividad biológica). Además, también se incluyen específicamente por la presente invención todas las sub-combinaciones de los grupos químicos enumerados en las realizaciones que describen tales variables y se desvelan en el presente documento justo como si todas y cada una de tales sub-combinaciones de grupos químicos se desvelara individual y explícitamente en el presente documento.

Formas sustancialmente purificadas

20 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de PPPT, según se describe en el presente documento, en una forma sustancialmente purificada y/o en una forma sustancialmente libre de contaminantes.

25 En una realización, la forma sustancialmente purificada es al menos 50 % en peso, por ejemplo, al menos 60 % en peso, por ejemplo, al menos 70 % en peso, por ejemplo, al menos 80 % en peso, por ejemplo, al menos 90 % en peso, por ejemplo, al menos 95 % en peso, por ejemplo, al menos 97 % en peso, por ejemplo, al menos 98 % en peso, por ejemplo, al menos 99 % en peso.

30 A menos que se especifique, la forma sustancialmente purificada se refiere al compuesto en cualquier forma estereoisomérica o enantiomérica. Por ejemplo, en una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de estereoisómeros, es decir, purificada con respecto a otros compuestos. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un estereoisómero, por ejemplo, estereoisómero ópticamente puro. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla equimolar de enantiómeros (es decir, una mezcla racémica, un racemato). En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un enantiómero, por ejemplo, enantiómero ópticamente puro.

35 En una realización, los contaminantes representan no más del 50 % en peso, por ejemplo, no más del 40 % en peso, por ejemplo, no más del 30 % en peso, por ejemplo, no más del 20 % en peso, por ejemplo, no más del 10 % en peso, por ejemplo, no más del 5 % en peso, por ejemplo, no más del 3 % en peso, por ejemplo, no más del 2 % en peso, por ejemplo, no más del 1 % en peso.

40 A menos que se especifique, los contaminantes se refieren a otros compuestos, es decir, distintos de estereoisómeros o enantiómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y otros estereoisómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y al otro enantiómero.

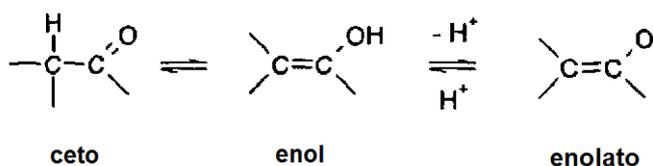
45 En una realización, la forma sustancialmente purificada es al menos 60 % ópticamente pura (es decir, 60 % del compuesto, en una base molar, es el estereoisómero o enantiómero deseado, y 40 % es el estereoisómero o enantiómero no deseado), por ejemplo, al menos 70 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos 80 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos 90 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos 95 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos 97 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos 98 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos 99 % ópticamente puro.

Isómeros

55 Determinados compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas particulares, incluyendo, pero sin limitación, formas *cis* y *trans*; formas E- y Z-; formas c-, t- y r-; formas endo- y exo-; formas R-, S- y meso-; formas D- y L-; formas d- y l-; formas (+) y (-); formas ceto-, enol- y enolato-; formas syn- y

anti-; formas sinclinales y anticlinales-; formas α - y β -; formas axiales y ecuatoriales; formas de bote, silla, voluta, sobre y media silla; y combinaciones de las mismas, en lo sucesivo denominadas colectivamente en el presente documento como "isómeros" (o "formas isoméricas").

- 5 Nótese que, excepto como se describe más adelante para formas tautoméricas, excluidas específicamente del término "isómeros", como se usa en el presente documento, son isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que se diferencian en las conexiones entre átomos en lugar de meramente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, $-\text{OCH}_3$, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$. De forma similar, una referencia a orto-clorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras bien puede incluir formas isoméricas estructurales que entren dentro de esa clase (por ejemplo, alquilo C_{1-7} incluye *n*-propilo e *iso*-propilo; butilo incluye *n*-, *iso*-, *sec*- y *terc*-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).
- 10
- 15 La exclusión anterior no está relacionada con formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado más adelante), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hidroxiato y nitro/aci-nitro.



- 20 Nótese que se incluyen específicamente en el término "isómero" compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D) y ^3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

- 25 A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye todas estas formas isoméricas, incluyendo mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de los mismos. Los métodos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de tales formas isoméricas se conocen en la técnica o se obtienen fácilmente adaptando los métodos señalados en el presente documento, o métodos conocidos, de una manera conocida.
- 30

Sales

- 35 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y/o manejar una sal correspondiente del compuesto, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. En Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19, se describen ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables.

- 40 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que pueda ser aniónico (por ejemplo, $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metal alcalino, tales como Na^+ y K^+ , cationes de metal alcalino, tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes, tales como Al^{3+} . Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ion amonio (es decir, NH_4^+) e iones de amonio sustituido (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Son ejemplos de algunos iones de amonio sustituido adecuados aquellos obtenidos a partir de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tal como lisina y arginina. Un ejemplo de ion de amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.
- 45

- 50 Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que pueda ser catiónico (por ejemplo, $-\text{NH}_2$ puede ser $-\text{NH}_3^+$), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, aquellos obtenidos a partir de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

- 55 Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, aquellos obtenidos a partir de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetioxi benzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, gluheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurico, maleico, málico, metanosulfónico, múico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, aquellos obtenidos a partir de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetil celulosa.
- 60

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye formas de sal de los mismos.

Solvatos e Hidratos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar un solvato correspondiente del compuesto. El término "solvato" se usa en el presente documento con el sentido convencional para referirse a un compuesto de soluto (por ejemplo, compuesto, sal de compuesto) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato puede denominarse convenientemente como hidrato, por ejemplo, un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato, etc.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye formas de solvato e hidrato del mismo.

Formas químicamente protegidas

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar el compuesto en una forma químicamente protegida. La expresión "forma químicamente protegida" se usa en el presente documento con el sentido químico convencional y se refiere a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos contra reacciones químicas indeseables en las condiciones especificadas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente, y similares). En la práctica, se emplean métodos químicos bien conocidos para producir de forma reversible un grupo funcional no reactivo, que de otra forma sería reactivo, en las condiciones especificadas. En una forma químicamente protegida, uno o más grupos funcionales reactivos están en forma de un grupo protegido o protector (también conocido como grupo de enmascaramiento o enmascarado o un grupo de bloqueo o bloqueado). Mediante la protección de un grupo funcional reactivo, pueden realizarse reacciones que implican a otros grupos funcionales reactivos no protegidos, sin afectar al grupo protegido; el grupo protector puede retirarse, normalmente en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green y P. Wuts; 4ª Edición; John Wiley and Sons, 2006).

En la síntesis orgánica se usa ampliamente y es bien conocida una amplia diversidad de tales métodos de "protección", "bloqueo" o "enmascaramiento". Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, ambos de los cuales serían reactivos en las condiciones especificadas, pueden derivatizarse para producir uno de los grupos funcionales "protegidos", y por tanto no reactivos, en las condiciones especificadas; protegido de esta forma, el compuesto puede usarse como un reactivo que tenga efectivamente solo un grupo funcional reactivo. Después de completarse la reacción deseada (que implica al otro grupo funcional), el grupo protegido puede "desprotegerse" para devolverlo a su funcionalidad original.

Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede protegerse en forma de un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, en forma de: un t-butil éter; un bencil, benzhidril (difenilmetilo), o tritil (trifenilmetilo) éter; un trimetilsilil o t-butildimetilsilil éter; o un acetiléster (-OC(=O)CH₃, -OAc).

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede protegerse en forma de un acetal (R-CH(OR)₂) o cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, en el que el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C(OR)₂), mediante reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente mediante hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

Por ejemplo, un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, en forma de una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metil amida (-NHCO-CH₃); una bencil amida (-NHCH₂C₆H₅); una benciloxi amida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como una t-butoxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxi amida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxi amida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxi amida (-NH-Troc), como una aliloxi amida (-NH-Alloc), como una 2-(fenilsulfonil)etiloxi amida (-NH-Psec); o, en casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido (>N-O●).

Por ejemplo, un grupo de ácido carboxílico puede protegerse en forma de un éster, por ejemplo, como: un alquil C₁₋₇ éster (por ejemplo, un metilo éster; un t-butil éster); un haloalquil C₁₋₇ éster (por ejemplo, un trihaloalquil C₁₋₇ éster); un tri-alquilsilil C₁₋₇-alquil C₁₋₇ éster; o un aril C₅₋₂₀-alquil C₁₋₇ éster (por ejemplo, un bencil éster; un nitrobencil éster); o en forma de una amida, por ejemplo, como una metil amida.

Por ejemplo, un grupo tiol puede protegerse en forma de un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un bencil tioéter; un acetamidometilo éter (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Profármacos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar el compuesto en forma de un profármaco. El término " profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que, cuando se metaboliza (por ejemplo, *in vivo*), produce el compuesto activo deseado. Normalmente, el profármaco es inactivo, o

menos activo que el compuesto activo deseado, pero puede proporcionar propiedades de manejo, administración o metabólicas ventajosas.

5 También, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, tras una reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado glucosídico, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

10 Síntesis química

En el presente documento se describen muchos métodos para la síntesis química de compuestos de PPPT de la presente invención. Estos y/u otros métodos bien conocidos pueden modificarse y/o adaptarse de maneras conocidas para facilitar la síntesis de compuestos adicionales dentro del alcance de la presente invención.

15 Composiciones

Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto PPPT, como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende mezclar un compuesto PPPT, como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Usos

Los compuestos PPPT, como se describe en el presente documento, son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos (por ejemplo, enfermedades) que se mejoran mediante la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1), como se describe en el presente documento.

30 Uso en métodos de inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1)

Un aspecto de la presente invención se refiere a un método de inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto PPPT, como se describe en el presente documento.

Los ensayos adecuados para la determinación de la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 se describen en el presente documento y/o son conocidos en la técnica.

40 En una realización, el método se realiza *in vitro*.

En una realización, el método se realiza *in vivo*.

En una realización, el compuesto PPPT se proporciona en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

45 Se puede tratar cualquier tipo de célula, incluyendo, entre otras, adiposa, de pulmón, gastrointestinal (incluidas, por ejemplo, intestinal, de colon), de mama (mamarias), de ovarios, de próstata, de hígado (hepáticas), de riñón (renal), de vejiga urinaria, de páncreas, de cerebro y de piel.

Un experto en la técnica es fácilmente capaz de determinar si o un compuesto candidato inhibe o no la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1. Por ejemplo, los ensayos adecuados se describen en el presente documento.

50 Por ejemplo, una muestra de células puede cultivarse *in vitro* y se pone en contacto un compuesto con dichas células, y se observa el efecto del compuesto sobre esas células. Como ejemplo de "efecto", se puede determinar el estado morfológico de las células (por ejemplo, vivas o muertas, etc.). Cuando se descubre que el compuesto ejerce una influencia sobre las células, se puede usar como marcador pronóstico o diagnóstico de la eficacia del compuesto en métodos de tratamiento de un paciente portador de células del mismo tipo celular.

60 Uso en métodos de terapia

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto PPPT tal como se describe en el presente documento para usar en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

65 Uso en la fabricación de medicamentos

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto PPPT, como se describe en el presente

documento, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento.

En una realización, el medicamento comprende el compuesto PPPT.

5 Métodos de tratamiento

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto PPPT, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

10 Trastornos tratados - trastornos mejorados por la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1

En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de los métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento o prevención de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que se mejora por la inhibición de la 11 β hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.

15 Trastornos tratados - Trastornos caracterizados por regulación por aumento de la 11 β -HSD1 etc.

En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de los métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento o prevención de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que se caracteriza por uno o más de: regulación por aumento de la 11 β -HSD1; regulación por aumento de rutas mediadas por los receptores de glucocorticoides; niveles elevados de PEPCK; otros marcadores bioquímicos relativos a exceso de glucocorticoides y a la resistencia a la insulina.

25 Trastornos tratados

En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de los métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento o prevención de uno o más de los siguientes:

- 30 (i) Síndrome de Cushing;
 (2) diabetes de tipo 2 y tolerancia alterada a la glucosa;
 (3) síndromes de resistencia a la insulina, tales como distrofia miotónica, de Prader Willi, lipodistrofias, el síndrome de ovario poliquístico, diabetes gastrointestinal, etc.;
 35 (4) obesidad y sobrepeso;
 (5) trastornos de lípidos, incluyendo dislipidemia;
 (6) aterosclerosis y sus secuelas, incluyendo infarto de miocardio y la enfermedad vascular periférica;
 (7) Síndrome metabólico;
 (8) esteatohepatitis/hígado graso y enfermedad del hígado graso no alcohólico;
 40 (9) deterioro cognitivo en la diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa y envejecimiento, y en trastornos psicóticos y pre-esquizofrenia;
 (10) demencias tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia con cuerpos de Lewy, demencia fronto-temporal (incluida la enfermedad de Pick), parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Korsakoff, enfermedad de Binswanger, demencia asociada al VIH, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), esclerosis múltiples, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, hidrocefalia de presión normal y síndrome de Down;
 45 (11) deterioro cognitivo leve (deterioro cognitivo, sin demencia);
 (12) disfunción de células β en enfermedades pancreáticas;
 (13) glaucoma;
 (14) ansiedad;
 50 (15) depresión y otros trastornos afectivos; depresión típica (melancólica) y atípica; distimia; depresión posparto; trastorno afectivo bipolar; trastornos afectivos inducidos por las drogas; ansiedad; trastorno de estrés postraumático; pánico; fobias;
 (16) delirio y estado confusional agudo;
 (17) enfermedad inflamatoria;
 55 (18) osteoporosis;
 (19) infarto de miocardio, por ejemplo, para prevenir la disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio; y
 (20) accidente cerebrovascular, por ejemplo, para limitar la pérdida neuronal isquémica después de un accidente cardiovascular.

60 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de los métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento o prevención de uno o más de los siguientes:

- 65 (1) hiperglicemia;
 (2) intolerancia a la glucosa y la tolerancia alterada a la glucosa;
 (3) resistencia a la insulina;

- (4) hiperlipidemia;
- (5) hipertrigliceridemia;
- (6) hipercolesterolemia;
- (7) niveles bajos de HDL;
- 5 (8) niveles altos de LDL;
- (9) reestenosis vascular;
- (10) obesidad abdominal;
- (11) enfermedad neurodegenerativa;
- (12) retinopatía;
- 10 (13) neuropatía;
- (14) hipertensión; y
- (15) otras enfermedades en las que la resistencia a la insulina es un componente.

15 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento o prevención de un efecto adverso de los glucocorticoides utilizado para tratar enfermedades inflamatorias, tales como asma, crónica enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades de la piel, artritis reumatoide y otras artropatías, la enfermedad intestinal inflamatoria y artritis de células gigantes/polimialgia reumática.

20 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento o prevención del síndrome metabólico, que incluye trastornos tales como diabetes tipo 2 y obesidad, y trastornos asociados, incluidos resistencia a la insulina, hipertensión, trastornos de los lípidos y trastornos cardiovasculares tales como cardiopatía isquémica (coronaria).

25 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de los métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento o prevención de un trastorno del SNC (por ejemplo, una enfermedad del SNC) tal como deterioro cognitivo y demencia precoz, incluida la enfermedad de Alzheimer.

Tratamiento

30 El término "tratamiento", como se usa en el presente documento en el contexto del tratamiento de un trastorno, se refiere, en general, a tratamiento y terapia, sea de un ser humano o de un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en las que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo la inhibición de la progresión del trastorno, e incluye la reducción de la velocidad de la progresión, la detención en la velocidad de la progresión, el alivio de los síntomas del trastorno, la mejora del trastorno y la curación del trastorno. También se incluye el tratamiento como una medida profiláctica (es decir, profilaxis). Por ejemplo, el uso con pacientes que aún no han desarrollado el trastorno, pero que están en riesgo de desarrollar el trastorno, está abarcado por el término "tratamiento".

40 Por ejemplo, el tratamiento incluye la profilaxis del síndrome metabólico, reducir la incidencia del síndrome metabólico, aliviar los síntomas del síndrome metabólico, etc.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto o material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, acorde con una proporción beneficios/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen terapéutico deseado.

Terapias de combinación

50 El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias de combinación, en los que se combinan dos o más tratamientos o terapias, por ejemplo, de forma secuencial o simultánea. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento también se pueden usar en terapias de combinación, por ejemplo junto con otros agentes. Ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero no se limitan a, quimioterapia (la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en la inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en la terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; radioterapia, terapia fotodinámica, terapia génica, y dietas controladas.

60 Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto tal como se describe en el presente documento, en combinación con uno o más (por ejemplo, 1,2, 3, 4, etc.) agentes terapéuticos adicionales, como se describe a continuación.

La combinación concreta sería según el criterio del médico, que seleccionaría las dosis usando sus conocimientos generales comunes y los regímenes de dosificación conocidos por un practicante experto.

65 Los agentes (es decir, el compuesto descrito en el presente documento, más uno o más agentes adicionales) se pueden administrar de forma simultánea o secuencial y se pueden administrar en programas de dosis variables

individualmente y por vías diferentes. Por ejemplo, cuando se administran secuencialmente, los agentes pueden administrarse a intervalos estrechamente espaciados (por ejemplo, durante un período de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo, separados por 1,2, 3, 4 o más horas, o incluso separados por períodos más prolongados cuando sea necesario), siendo el régimen de dosificación proporcional a las propiedades del o los agentes terapéuticos.

Los agentes (es decir, el compuesto descrito en el presente documento, más uno o más agentes adicionales) se pueden formular juntos en una forma de dosificación única o, como alternativa, los agentes individuales se pueden formular por separado y presentar juntos en forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

Los ejemplos de agentes/terapias adicionales que puedan coadministrarse/combinarse con el tratamiento con los compuestos PPPT descritos en el presente documento incluyen los siguientes:

- (1) insulina y análogos de la insulina;
- (2) agentes sensibilizantes a la insulina, por ejemplo: agonistas de PPAR- γ ; agonistas de PPAR- α ; agonistas dobles de PPAR- α/γ ; biguanidas;
- (3) terapias basadas en la incretina y miméticos de la incretina;
- (4) sulfonilureas y otros secretagogos de la insulina;
- (5) inhibidores de la α -glucosidasa;
- (6) antagonistas del receptor de glucagón;
- (7) GLP-1, análogos del GLP-1 y agonistas del receptor de GLP;
- (8) GIP, miméticos de GIP y agonistas del receptor de GIP;
- (9) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP,
- (10) agentes que suprimen la producción de glucosa hepática, tal como metformina;
- (11) agentes diseñados para reducir la absorción de glucosa desde el intestino, tales como acarbosa;
- (12) inhibidores de la fosfotirosina fosfatasa 1B;
- (13) inhibidores de la glucosa 6-fosfatasa;
- (14) activadores de la glucoquinasa;
- (15) inhibidores de la glucógeno fosforilasa;
- (16) inhibidores de la fructosa 1,6-bisfosfatasa;
- (17) activadores de SIRT1;
- (18) inhibidores de SGLT2;
- (19) inhibidores de la glutamina: fructosa-6-fosfato amidotransferasa;
- (20) agentes antiobesidad, incluidos: orlistat, pramlintida, sibutramina, fenfluramina, fentermina, dexfenfluramina, antagonistas del receptor de cannabinoide CB1 o agonistas inversos tales como rimonobant, antagonistas de la grelina, oxintomodulina, antagonistas del neuropéptido Y1 o Y5, agonistas del receptor 5-HT_{1B}, agonistas del receptor 5-HT_{2C}, agonistas dobles del receptor 5-HT_{1B/2C}, agonistas del receptor de la melanocortina y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina, bupropión, naltrexona, topiramato, análogos de la hormona de crecimiento y agonistas de β 3;
- (21) agentes antidislipidemia, incluidos: inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR- α , agonistas dobles de, secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de la absorción de ácidos biliares ileales, inhibidores de la acilCoA:colesterol aciltransferasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol, alcohol nicotínico y su análogos, y antioxidantes;
- (22) agentes antiinflamatorios, incluidos: fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina; y agentes antiinflamatorios esteroideos tales como hidrocortisona y dexametasona;
- (23) agentes antihipertensores, incluidos: β -bloqueante tal como atenolol e inderal; antagonistas del calcio tales como nifedipina; inhibidores de la ECA tales como lisinopril, aptopril y captopril; antagonistas de los receptores de la angiotensina tales como candesartán, losartán y cilexetil; agentes diuréticos tales como furosemida y benztiázida; α -antagonistas; agentes de acción central, tales como clonidina, metildopa e indapamida; inhibidores de la renina; y vasodilatadores tales como hidralazina;
- (24) inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), tales como sitagliptina y saxagliptina;
- (25) inhibidores de la acetilcolinesterasa, incluidos: donepezilo clorhidrato, rivastigmina y galantamina;
- (26) bloqueantes de los receptores de NMDA, incluidos clorhidrato de memantina;
- (27) antagonistas de la histamina H3;
- (28) antagonistas del receptor 5-HT₆;
- (29) agonistas de los receptores α 7; y
- (30) moduladores de γ -secretasa, incluido tarenflurbilo.

Otros usos

Los compuestos PPPT descritos en el presente documento también se pueden utilizar como aditivos de cultivos celulares para inhibir la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1), etc.

Los compuestos PPPT descritos en el presente documento también pueden usarse como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, con el fin de determinar si es probable que un huésped candidato se beneficie o no del tratamiento con el compuesto en cuestión.

Los compuestos PPPT descritos en el presente documento también se pueden usar como patrón, por ejemplo, en un ensayo, con el fin de identificar otros compuestos activos, otros inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1), etc.

5

Kits

Un aspecto de la presente invención se refiere a un kit que comprende (a) un compuesto PPPT, como se describe en el presente documento, o una composición que comprende un compuesto PPPT como se describe en el presente documento, por ejemplo preferentemente proporcionado como una composición farmacéutica y en un recipiente adecuado y/o con envase adecuado; y (b) instrucciones de uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto o la composición.

10

Las instrucciones pueden incluir también una lista de indicaciones para las cuales el ingrediente activo es un tratamiento adecuado.

15

Vías de administración

El compuesto PPPT o composición farmacéutica que comprende el compuesto PPPT puede administrarse a un sujeto por cualquier vía de administración conveniente, ya sea sistémicamente/periféricamente o tópicamente (es decir, en el sitio de acción deseada).

20

Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, apósito etc.); transmucosa (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, apósito etc.); intranasal (por ejemplo, mediante pulverizador nasal); ocular (por ejemplo, mediante gotas para los ojos); pulmonar (por ejemplo, por inhalación o terapia de insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, mediante supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, mediante pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

25

30

El sujeto/paciente

El sujeto/paciente puede ser un animal cordado, un vertebrado, un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, un canguro, un wombat), un monotrema (por ejemplo, ornitorrinco), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), un murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), un ave (por ejemplo, un pájaro), un canino (por ejemplo, un perro), un felino (por ejemplo, un gato), un equino (por ejemplo, un caballo), un porcino (por ejemplo, un cerdo), un ovino (por ejemplo, una oveja), un bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, un simio (por ejemplo, un mono o gorila), un mono (por ejemplo, un tití, babuino), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón) o un ser humano.

35

40

Además, el sujeto/paciente puede estar en cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo un feto.

45

En una realización preferida, el sujeto/paciente es un ser humano.

Formulaciones

Aunque es posible administrar el compuesto PPPT solo, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica (p. ej., composición, preparación, medicamento) que comprende al menos un compuesto PPPT, como se describe en el presente documento, junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, incluidos, entre otros, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes de enmascaramiento, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes. La formulación puede comprender además otros agentes activos, por ejemplo otros agentes terapéuticos o profilácticos.

50

55

Por tanto, la presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas, como se han definido anteriormente, y métodos de fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto PPPT, como se describe en el presente documento, junto con uno o más de los otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo vehículos, diluyentes, excipientes etc. Si se formula como unidades pequeñas (p. ej., comprimidos etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosis) del compuesto.

60

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación etc., que son, dentro del alcance del firme juicio

65

médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (p. ej., seres humanos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una razonable proporción de beneficios/riesgos. Cada vehículo, diluyente, excipiente etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

5

Vehículos, diluyentes, excipientes etc. adecuados se pueden encontrar en los textos farmacéuticos, por ejemplo Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, 2005.

10 Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Dichos procedimientos incluyen la etapa de llevar el compuesto en asociación con un vehículo, que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de forma uniforme y estrecha el compuesto con vehículos (p. ej., vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido etc.) y, después, en caso necesario, dando forma al producto.

15

La formulación puede prepararse para proporcionar liberación lenta; liberación inmediata, retardada, programada o sostenida; o una combinación de los mismos.

20

Las formulaciones pueden estar adecuadamente en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (p. ej., de aceite en agua, de agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, colutorios, gotas, comprimidos (incluidos comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas, (incluidas cápsulas de gelatina duras y blandas), obleas, píldoras, ampollas, bolos, supositorios, pesarios, tinturas, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, espumas, pulverizadores, neblinas o aerosoles.

25

Las formulaciones pueden proporcionarse convenientemente como un parche, esparadrapo, venda, vendaje o similar que está impregnado con uno o más compuestos y, opcionalmente, uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo potenciadores de la penetración, permeación, y absorción. Las formulaciones pueden también proporcionarse adecuadamente en forma de un depósito o reservorio.

30

El compuesto se puede disolver en, suspender en, o mezclar con uno o más otros ingredientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto se puede presentar en un liposoma u otras micropartículas diseñados para dirigir el compuesto, por ejemplo, a los componentes de la sangre o a uno o más órganos.

35

Las formulaciones adecuadas para administración oral (por ejemplo, mediante ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, sellos, píldoras, ampollas, bolos.

40

Las formulaciones adecuadas para administración bucal incluyen colutorios, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, esparadrapos, depósitos y reservorios. Las pastillas para chupar normalmente comprenden el compuesto en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto. Las pastillas normalmente comprenden el compuesto en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica. Los colutorios normalmente comprenden el compuesto en un vehículo líquido adecuado.

45

Las formulaciones adecuadas para administración sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas y píldoras.

50

Las formulaciones adecuadas para administración transmucosa oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), colutorios, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, esparadrapos, depósitos y reservorios.

55

Las formulaciones adecuadas para administración transmucosa no oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), supositorios, pesarios, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, así como parches, esparadrapos, depósitos y reservorios.

Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica incluyen geles, pastas, pomadas, cremas, lociones y aceites, así como parches, esparadrapos, vendas, apósitos, depósitos y reservorios.

60

Los comprimidos pueden fabricarse por medios convencionales, por ejemplo compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el compuesto en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábica, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, glicolato de almidón sódico, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada); agentes de superficie activa o dispersantes o humectantes (por

65

- ejemplo, lauril sulfato sódico); conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico); sabores, agentes potenciadores del sabor, y edulcorantes. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse pueden formularse de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del compuesto en los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa en varias proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseada. Los comprimidos pueden opcionalmente proporcionarse con un recubrimiento, por ejemplo, para afectar a la liberación, por ejemplo un recubrimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes del intestino distintas del estómago.
- 5 Las pomadas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de pomada parafínica o miscible en agua.
- Las cremas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base para crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente 30 % en peso/peso de un alcohol polihídrico, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Deseablemente, las formulaciones tópicas pueden incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del compuesto a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.
- 15 Las emulsiones normalmente se preparan a partir del compuesto y una fase oleosa que puede comprender, opcionalmente, simplemente un emulsionante (conocido de otro modo como emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el(los) emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y/o la grasa forma la denominada base ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.
- 20 Emulgentes y estabilizadores de la emulsión adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol de miristilo, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato sódico. La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, ya que es probable que la solubilidad del compuesto en la mayoría de los aceites que se van a usar en formulaciones en emulsión farmacéuticas puede ser muy baja. Por tanto, preferentemente, la crema debería ser un producto no graso, que no mancha y que se puede lavar, con una consistencia adecuada para evitar las fugas en tubos y otros envases. Se pueden usar ésteres de alquilo mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicoldiéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada, conocidos como Crodamol CAP, siendo los últimos tres los ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación en función de las propiedades requeridas. Como alternativa, se pueden usar lípidos de alto punto de fusión, tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.
- 30 Las formulaciones adecuadas para administración intranasal, en la que el vehículo es un líquido, incluyen, por ejemplo, pulverizador nasal, gotas nasales, o mediante administración de aerosol a través de un nebulizador, incluyen soluciones acuosas u oleosas del compuesto.
- 35 Las formulaciones adecuadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen, por ejemplo, las que se presentan como un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas de, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros, que se administra en la forma en que se toma rape, es decir, por inhalación rápida a través de la vía nasal desde un recipiente del polvo mantenido próximo a la nariz.
- 40 Las formulaciones adecuadas para administración pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o terapia de insuflación) incluyen las presentadas como un pulverizador de aerosol desde un envase presurizado, con el uso de un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, o otros gases adecuados.
- 45 Las formulaciones adecuadas para administración ocular incluyen gotas oculares en las que el compuesto se disuelve o suspende en un transportador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el compuesto.
- 50 Las formulaciones adecuadas para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato; o como una solución o suspensión para el tratamiento mediante enema.
- 55 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen además del compuesto, vehículos tales como los conocidos en la técnica que son adecuados.
- 60
- 65

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (p. ej., mediante inyección) incluyen líquidos acuosos o no acuosos, isotónicos, apirógenos, estériles (por ejemplo, soluciones, suspensiones) en los que el compuesto se disuelve, suspende o, por el contrario, proporciona (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula). Dichos líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre (u otros fluido corporal relevante) del receptor objetivo. Ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para usar en dichas formulaciones incluyen cloruro sódico, inyección, solución de Ringer o inyección de Ringer lactato. Normalmente, la concentración del compuesto en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del transportador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Dosificación

El experto en la técnica apreciará que las dosificaciones adecuadas de los compuestos PPPT y las composiciones que comprenden de los compuestos PPPT pueden variar de un paciente a otro. En general, la determinación de la dosificación óptima implicará el equilibrio del nivel del beneficio terapéutico contra cualquier riesgo o efecto secundario perjudicial. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores incluyendo, entre otros, la actividad del compuesto PPPT concreto, la vía de administración, el momento de la administración, la tasa de excreción del compuesto PPPT, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la gravedad del trastorno y la especie, el sexo, la edad, el peso, la afección, el estado de salud general y el historial médico previo del paciente. La cantidad del compuesto PPPT y la vía de administración serán, en última instancia, a criterio del médico, veterinario o clínico, aunque, en general, la dosis se seleccionará para obtener concentraciones locales en el sitio de acción que ejerzan el efecto deseado sin producir muchos daños o efectos secundarios perjudiciales.

La administración se puede efectuar en una dosis, de forma continua o intermitente (p. ej., en dosis divididas a intervalos adecuados) a lo largo del ciclo de tratamiento. Los procedimientos para determinar el medio y la dosis de administración más eficaces son bien conocidos para los expertos en la técnica y variará con la formulación usada para terapia, el objetivo de la terapia, la(s) célula(s) diana que se estén tratando y el sujeto que se esté tratando. Se pueden llevar a cabo administraciones únicas o múltiples siendo los niveles y el patrón de dosis seleccionados por el médico, veterinario o clínico encargado del tratamiento.

En general, una dosis adecuada del compuesto PPPT está en el intervalo de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 25 mg (más normalmente de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 10 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto al día. Cuando el compuesto es una sal, un éster, una amida, un profármaco o similares, la cantidad administrada se calcula basándose en el compuesto parental y, de este modo, el peso real que se va a usar aumenta proporcionalmente.

Ejemplos

Síntesis química

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención y no están destinados a limitar el alcance de la invención, según se describe en el presente documento.

Método analítico 1:

El sistema consistió en un sistema de CL Hewlett Packard HP1100 y una columna Higgins Clipeus 5 µm C18 100 x 3,0 mm mantenida a 40 °C. La detección se consiguió usando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Waters Quattro Micro (electronebulización, ion positivo e ion negativo), un detector de UV DAD y un detector evaporativo de dispersión de luz Sedex ELS 85. Fase móvil A: ácido fórmico acuoso al 0,1 %. Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en MeOH. Caudal 1 ml/min: Gradiente: 0-1 min B al 15 %; 1-13 min B al 15-95 %; 13-20 min B al 95 %; 20-22 min B al 95-15 %; 22-25 min B al 15 %.

Método analítico 2:

El sistema consistió en sistema de UPLC Waters Acquity y una columna Acquity BEH C18 1,7 µm 100 x 2,1 mm, mantenida a 40 °C. La detección se consiguió usando un espectrómetro de masas de cuadrupolo Waters Micromass ZQ2000 (electronebulización, ion positivo e ion negativo), un detector de UV PDA. Fase móvil A: ácido fórmico acuoso al 0,1 %, Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en MeCN. Caudal 0,4 ml/min: Gradiente: 0-0,4 min B al 5 %; 0,4-6,0 min B al 5-95 %; 6-6,8 min B al 95 %; 6,8-7,0 min B al 95-5 %; 7-8 min B al 5 %.

Método analítico 3:

5 El sistema consistió en un sistema de UPLC Waters Acquity y una columna Higgins Clipeus 5 μm C18 100 x 3,0 mm, mantenida a 40 °C. La detección se consiguió usando un espectrómetro de masas de cuadrupolo Waters Micromass ZQ2000 (electronebulización, ion positivo e ion negativo), un detector de UV PDA. Fase móvil A: ácido fórmico acuoso al 0,1 %, Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en MeOH. Caudal 1 ml/min: Gradiente: 0-1 min B al 15 %; 1-13 min B al 15-95 %; 13-20 min B al 95 %; 20-22 min B al 95-15 %; 22-25 min B al 15 %.

10 Método analítico 4:

15 El sistema consistió en un sistema de CL Hewlett Packard 1050 y una columna Luna 3 μm C18(2) 30 x 4,6 mm. La detección se consiguió usando un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Finnigan AQA (electronebulización, ion positivo), un detector de matriz de diodos de UV y un detector evaporativo de dispersión de luz Sedex ELS 65. Fase móvil A: ácido fórmico acuoso al 0,1 %, Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en MeOH. Caudal 2 ml/min: Gradiente: 0-0,5 min B al 5 %; 0,5-4,5 min B al 5-95 %; 4,5-5 min B al 95 %; 5,5-6,0 min B al 95-5 %.

20 Análisis de RMN

Se obtuvieron espectros de RMN de protón usando un espectrómetro Varian Unity Inova 400 funcionando a 400 MHz.

25 Abreviaturas

Bn = Bencilo.
 DAST = Trifluoruro de dietilaminoazufre.
 DCM = Diclorometano.
 DIPEA = Diisopropiletilamina.
 30 DME = 1,2-Dimetoxietano.
 DMF = Dimetilformamida.
 HATU = (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluoro-fosfato).
 HCl = Ácido clorhídrico.
 IMS = Alcohol metilado industrial.
 35 Catalizador de Pearlman = Hidróxido de paladio sobre carbono.
 T.R. = Tiempo de retención.
 MP = Material de partida.
 TFA = Ácido trifluoroacético.
 THF = Tetrahidrofurano.
 40 s = singlete.
 d = doblete.
 t = triplete.
 m = múltiple.
 c = cuadruplete.

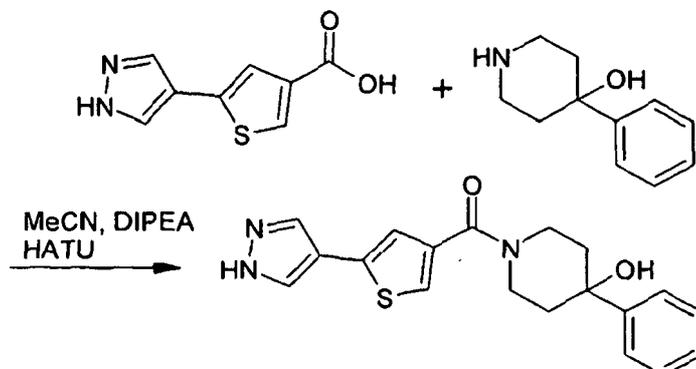
45 Los compuestos se nombraron usando Autonom.

Se prepararon compuestos que contenían centros quirales en forma de mezclas racémicas, a menos que se indique lo contrario.

50

Síntesis 1

(4-Hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona (AA-01)



5

Se disolvieron ácido 5-(1H-pirazol-4-il)-tiofeno-3-carboxílico (0,04 g, 0,2 mmol) y 4-fenil-piperidin-4-ol (0,041 g, 0,23 mmol) en acetonitrilo (3 ml). Se añadieron HATU (0,24 mmol) y diisopropiletilamina (0,077 ml, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 1 hora, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se agitó con hidróxido sódico acuoso (1 N, 3 ml) durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,041 g) en forma de un sólido de color blanco.

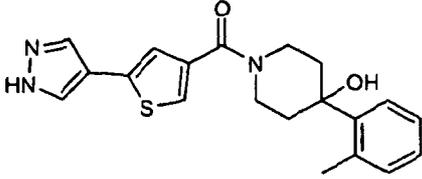
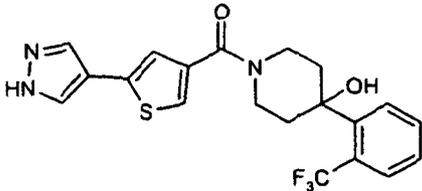
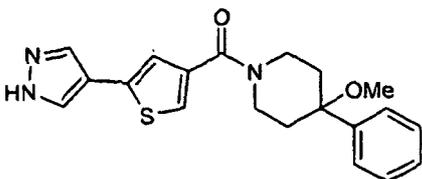
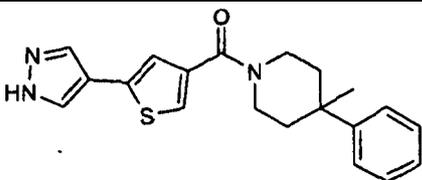
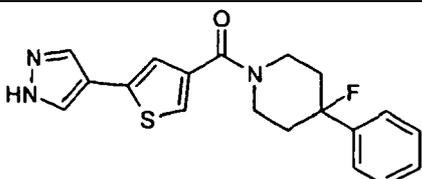
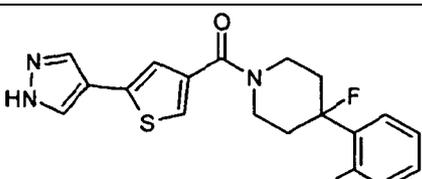
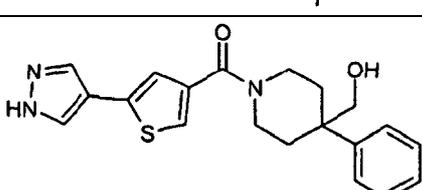
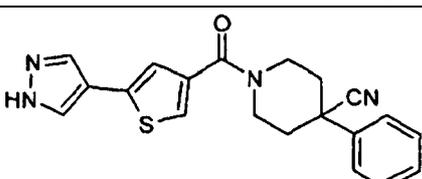
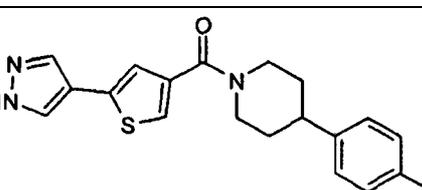
15 CLEM m/z 354,2 [M+H]⁺ T.R. = 8,94 min (Método analítico 1). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 13,0 (s, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 7,8 (s, 1 H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,2 (t, 1 H), 5,2 (s, 1 H), 4,4-3,2 (m ancho, 4H), 1,8-2,0 (m ancho, 2H), 1,5-1,8 (m ancho, 2H).

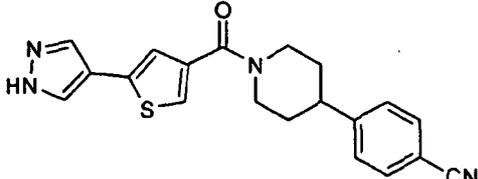
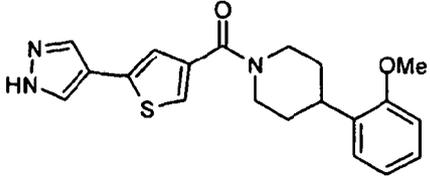
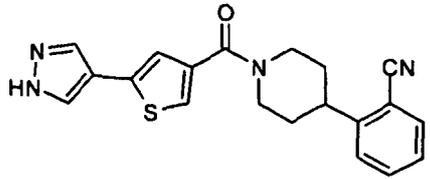
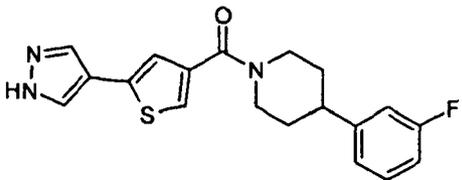
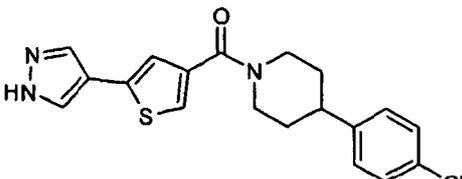
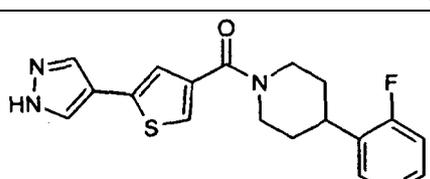
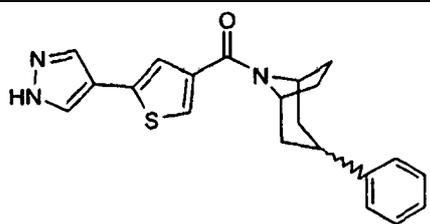
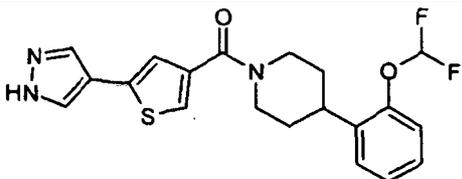
20 Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos análogos a aquellos usados para preparar (4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona. En algunos casos el producto se purificó por HPLC preparativa en un cartucho C18, eluyendo con metanol al 40 %-70 %/agua con ácido fórmico al 0,1 %; las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío y se liofilizaron adicionalmente a partir de metanol y agua para dar el compuesto del título.

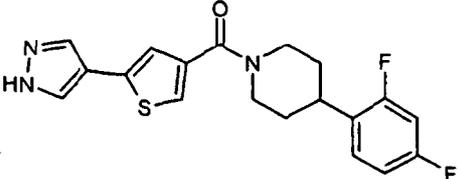
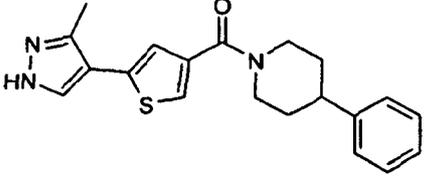
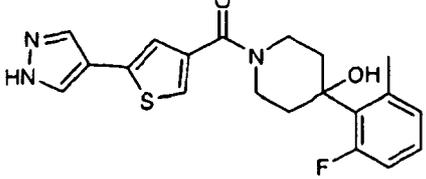
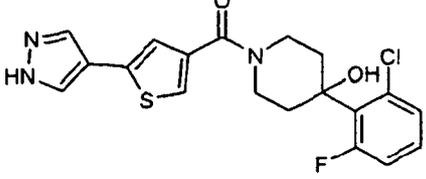
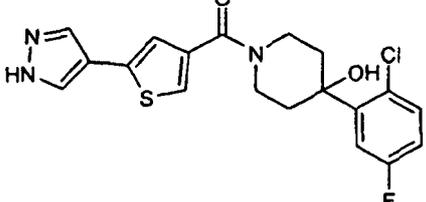
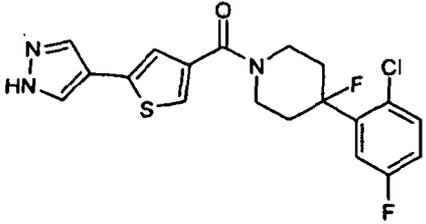
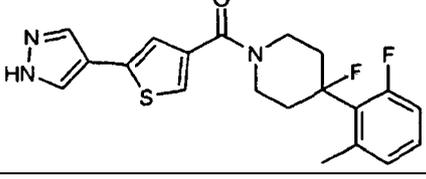
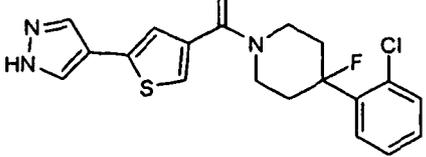
Nº de Comp.	Estructura	Método analítico	T.R. (min)	EM [m/z] [M+H] ⁺
AA-02		1	10,03	388,04
AA-03		1	10,27	422,05
AA-04		2	3,47	372,1

Nº de Comp.	Estructura	Método analítico	T.R. (min)	EM [m/z] [M+H] ⁺
AA-05		1	9,14	372,1
AA-06		2	3,50	380,20
AA-07		2	3,93	406,01
AA-08		2	3,68	388,04
AA-09		2	3,62	390,07
AA-10		2	3,30	370,0
AA-11		2	4,15	422,0
AA-12		2	3,82	406,0

ES 2 540 547 T3

Nº de Comp.	Estructura	Método analítico	T.R. (min)	EM [m/z] [M+H] ⁺
AA-13		2	3,69	368,11
AA-14		2	3,89	422,1
AA-15		1	10,62	368,1
AA-16		2	4,42	352,1
AA-17		3	10,66	356,1
AA-18		2	4,28	374,1
AA-19		2	9,17	368,1
AA-20		3	9,59	363,1
BB-01		3	10,62	356,1

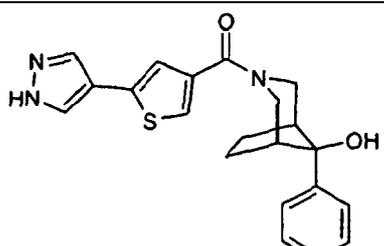
Nº de Comp.	Estructura	Método analítico	T.R. (min)	EM [m/z] [M+H] ⁺
BB-02		3	9,37	363,1
BB-03		1	10,96	368,4
BB-04		2	3,94	363,11
BB-05		1	10,75	356,25
BB-06		2	4,63	372,17
BB-07		2	4,32	356,15
BB-08		2	4,38 & 4,41	364,12
BB-09		2	4,36	404,8

Nº de Comp.	Estructura	Método analítico	T.R. (min)	EM [m/z] [M+H] ⁺
BB-10		2	4,42	374,1
BB-11		1	11,09	352,2
AA-22		2	3,80	386,1
AA-23		2	3,69	406,0
AA-26		2	3,81	406,0
AA-37		2	4,58	407,9
AA-40		2	4,60	388,0
AA-36		2	4,45	390,0

Nº de Comp.	Estructura	Método analítico	T.R. (min)	EM [m/z] [M+H] ⁺
AA-38		2	4,98	423,9
AA-35		2	4,63	390,0
AA-31		2	4,08	421,9
AA-28		2	3,46	390,0
AA-27		2	3,88	421,9
AA-24		2	4,10	421,9
AA-21		2	3,96	421,9
AA-29		2	3,77	402,0
BB-13		2	4,69	406,0

ES 2 540 547 T3

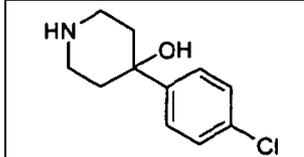
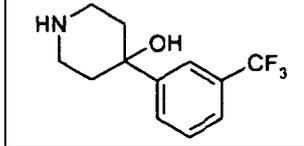
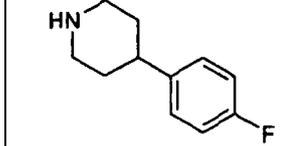
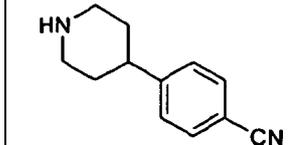
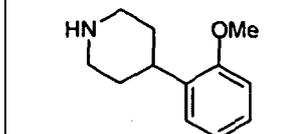
Nº de Comp.	Estructura	Método analítico	T.R. (min)	EM [m/z] [M+H] ⁺
BB-12		2	4,45	352,1
BB-15		2	4,62	372,0
BB-14		2	3,38	368,1
AA-34		2	4,73	386,0
AA-33		2	4,36	401,9
AA-41		2	4,10	396,9
AA-25		2	3,54	410,1
AA-30		2	3,65	414,0

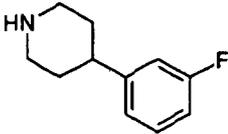
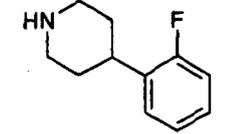
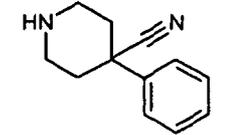
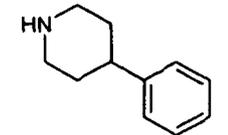
Nº de Comp.	Estructura	Método analítico	T.R. (min)	EM [m/z] [M+H] ⁺
AA-32		2	3,67	380,1

A continuación se proporcionan datos de RMN ¹H adicionales para muchos de los compuestos anteriores:

Nº de Comp.	RMN ¹ H (400 MHz, d6-DMSO) δ:
AA-04	13,1 (s, 1H), 8,1 (s ancho, 1H), 7,8 (m ancho, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (t, 1H), 7,1 (m, 1H), 5,4 (s, 1H), 4,4-3,8 (m, 2H), 3,7-3,1 (m ancho, 2H), 2,2-2,0 (m, ancho, 2H), 1,8-1,6 (m ancho, 2H).
AA-06	13,1 (s, 1H), 8,15 (s ancho, 1H), 7,9 (s ancho, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,3 (t, 2H), 7,2 (t, 1H), 5,1 (s, 1H), 4,6-4,4 (m ancho, 2H), 2,4-1,8 (m ancho, 8H).
AA-07	13,1 (s, 1H), 8,1 (s ancho, 1H), 7,8 (s ancho, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 3H), 5,5 (s ancho, 1H), 4,4-3,1 (m ancho, 4H), 2,2-2,0 (m, 2H) 1,7-1,5 (m ancho, 2H).
AA-08	13,1 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 5,4 (s, 1H), 4,4 (m, 2H), 3,9-3,1 (m ancho, 4H), 1,8-1,6 (m ancho, 2H).
AA-14	13,1 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (t, 1H), 7,2 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,4-3,1 (m ancho, 4H), 2,2-1,7 (m ancho, 4H).
AA-16	13,1 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (t, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,2 (t, 1H), 3,7-3,4 (m ancho, 4H), 2,1 (m ancho, 2H), 1,7 (m ancho, 2H), 1,1 (s, 3H).
BB-04	13,1 (s, 1H), 8,1 (s ancho, 1H), 7,8 (m ancho, 2H), 7,7 (t, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,3 (s, 1H), 4,6-4,1 (m ancho, 2H), 3,4-2,8 (m ancho, 3H), 1,9-1,6 (m ancho, 4H).

- 5 Las siguientes piperidinas usadas en las síntesis de los análogos enumerados anteriormente estuvieron disponibles en el mercado:

	4-(4-cloro-fenil)-piperidin-4-ol
	4-(3-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-ol
	4-(4-fluoro-fenil)-piperidina
	4-piperidin-4-il-benzonitrilo
	4-(2-metoxi-fenil)-piperidina

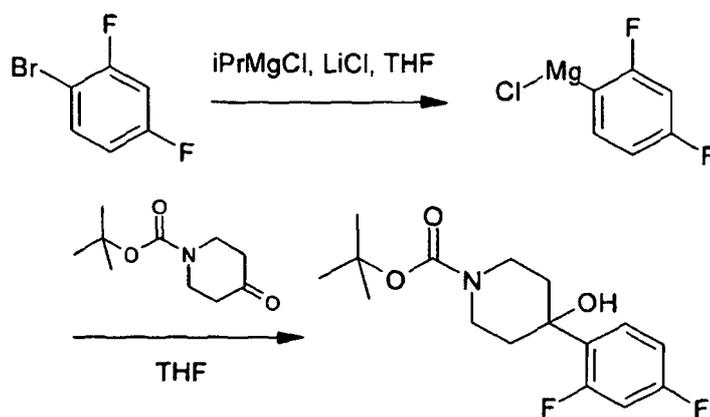
	4-(3-fluoro-fenil)-piperidina
	4-(2-fluoro-fenil)-piperidina
	4-(2-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-ol
	4-fenil-piperidin-4-carbonitrilo
	4-fenil-piperidina

Otras piperidinas se prepararon usando los métodos que se describen más adelante.

Síntesis 2

5

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2,4-difluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

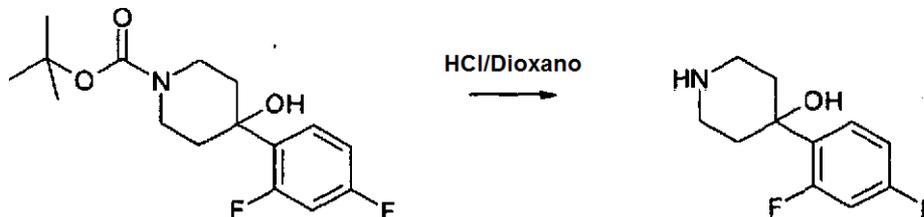


- 10 Se disolvió 1-bromo-2,4-difluoro-benceno (0,67 g, 3,5 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio en THF (1,3 M, 2,5 ml, 3,2 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 horas, después se añadió gota a gota a una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (0,5 g, 2,5 mmol) en THF (10 ml) que se había enfriado a -78 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente
- 15 y después se enfrió a -78 °C, y se añadió una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-50 %/hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,7 g) en forma de un aceite incoloro y transparente. CLEM *m/z* 314,3 [M+H]⁺. T.R. = 4,65 min (Método analítico 4).

20

Síntesis 3

4-(2,4-Difluoro-fenil)-piperidin-4-ol



5

10

Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 4-(2,4-difluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (0,2 g) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El sólido se trituró en éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,08 g). CLEM m/z 214,25 [M+H]⁺. T.R. = 1,06 min (Método analítico 4).

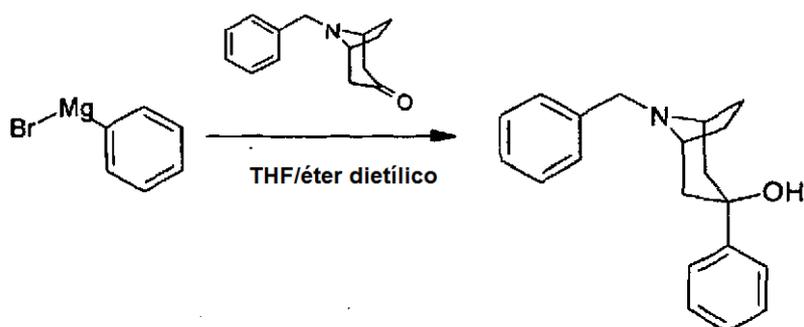
Las siguientes piperidinas sustituidas se prepararon por métodos análogos a los usados para preparar 4-(2,4-difluoro-fenil)-piperidin-4-ol a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico:

	4-(2-fluoro-fenil)-piperidin-4-ol
	4-(4-fluoro-fenil)-piperidin-4-ol
	4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-piperidin-4-ol
	4-(2-cloro-fenil)-piperidin-4-ol
	4-(3,4-dicloro-fenil)-piperidin-4-ol
	4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-piperidin-4-ol
	4-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-ol

	4-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-piperidin-4-ol
	4-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-piperidin-4-ol
	4-(2,5-dicloro-fenil)-piperidin-4-ol
	4-(2,6-difluoro-fenil)-piperidin-4-ol
	4-(2,6-dicloro-fenil)-piperidin-4-ol
	4-(2,4-dicloro-fenil)-piperidin-4-ol
	4-(2,3-dicloro-fenil)-piperidin-4-ol

Síntesis 4

8-Bencil-3-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



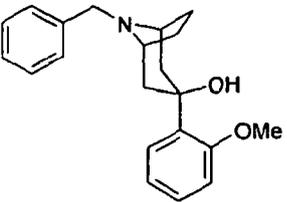
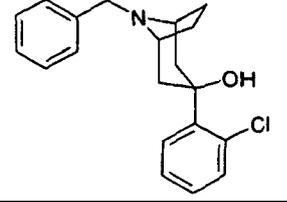
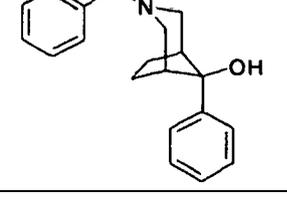
5

10

Una solución de bromuro de fenilmagnesio en éter (3 M, 2,3 ml) se añadió gota a gota a una solución de 8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (1,0 g, 4,6 mmol) en THF (20 ml) que se había enfriado a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas y se añadió una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y los productos se extrajeron en éter dietílico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-30 %/hexano. Las

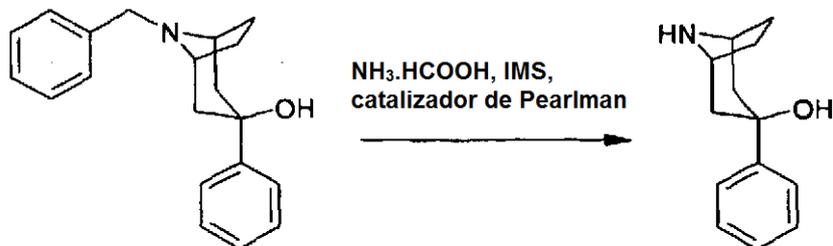
fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,5 g) en forma de un aceite. CLEM m/z 294,4 [M+H]⁺. T.R. = 2,59 min (Método analítico 4).

5 Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos a los usados para preparar 8-bencil-3-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol:

	8-bencil-3-(2-metoxi-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol
	8-bencil-3-(2-cloro-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol
	3-bencil-8-fenil-3-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-ol

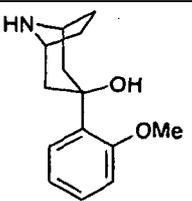
Síntesis 5

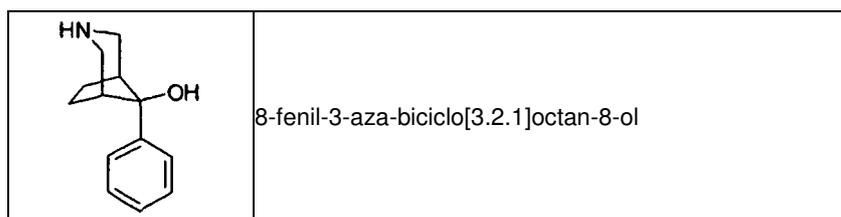
10 3-Fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



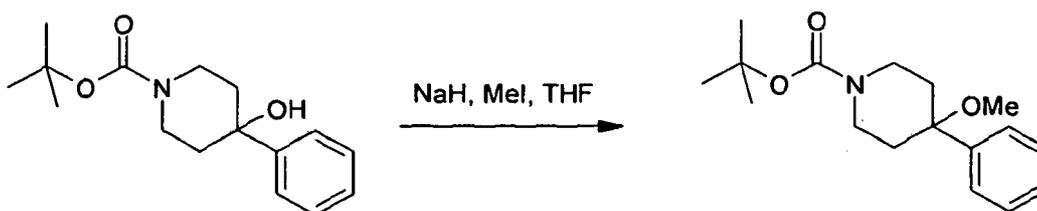
15 Se disolvió 8-bencil-3-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol (0,24 g, 0,84 mmol) en IMS (4,5 ml) y agua (0,5 ml). Se añadieron formiato de amonio (0,5 g) y catalizador de Pearlman (0,12 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 horas, se filtró y la solución se concentró para dar un aceite que se purificó por cromatografía en un cartucho SCX eluyendo con amoniaco (2 M) en metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,13 g) en forma de un aceite. CLEM m/z 204,3 [M+H]⁺. T.R. = 0,36 min (Método analítico 4).

20 Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos a los usados para preparar 3-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol:

	3-(2-metoxi-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol
---	---

Síntesis 6Éster *tert*-butílico del ácido 4-metoxi-4-fenil-piperidin-1-carboxílico

5



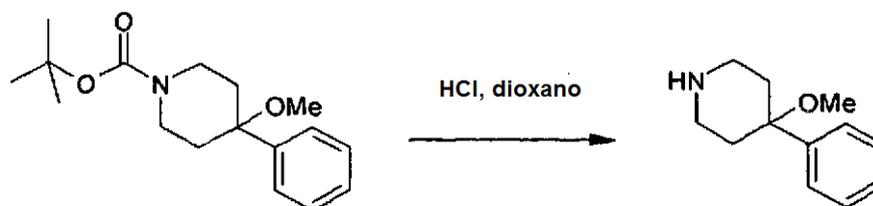
Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-carboxílico (0,5 g, 1,8 mmol) en THF seco (15 ml) y se añadió hidruro sódico (disp. al 60 % en aceite mineral; 0,076 g, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después, se añadió yoduro de metilo (0,16 ml; 2,7 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió salmuera y el producto se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-10 % acetato de etilo/hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro y transparente (0,35 g). CLEM m/z 292,4 [M+H]⁺. T.R. = 4,86 min (Método analítico 4).

10

15

Síntesis 7

4-Metoxi-4-fenil-piperidina

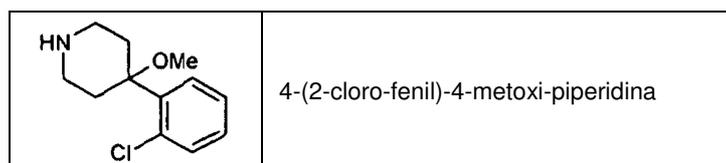


20

Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 4-metoxi-4-fenil-piperidin-1-carboxílico (0,35 g) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 3 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El sólido se trituró en éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,25 g). CLEM m/z 192,2 [M+H]⁺. T.R. = 1,96 min (Método analítico 4).

25

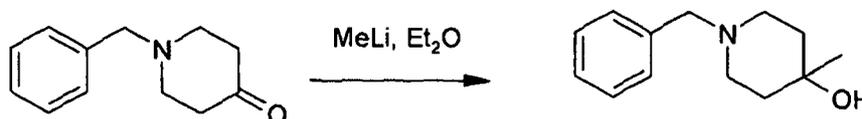
La siguiente piperidina sustituida se preparó por métodos análogos a los usados para preparar 4-metoxi-4-fenil-piperidina:



30

Síntesis 8

1-Bencil-4-metil-piperidin-4-ol

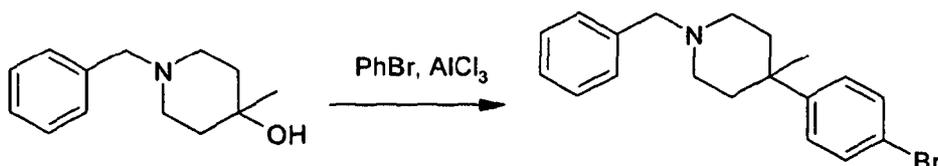


35

Se disolvió 1-bencil-4-piperidina (1,0 g, 5,2 mmol) en éter dietílico seco (10 ml) y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió metil-litio en éter dietílico (1,6 M; 4,6 ml, 7,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con agua y los productos se extrajeron en éter dietílico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-10 % acetato de etilo/metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,35 g). CLEM m/z 206,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$. T.R. = 0,83 min (Método analítico 4).

Síntesis 9

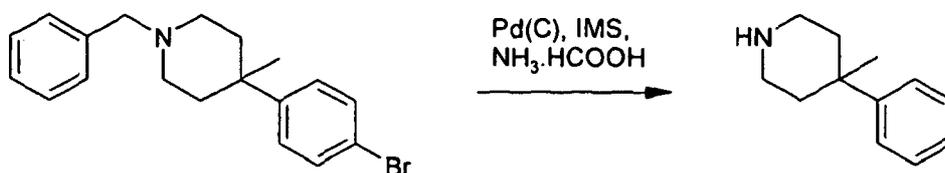
1-Bencil-4-(4-bromo-fenil)-4-metil-piperidina



A una solución de 1-bencil-4-metil-piperidin-4-ol (0,4 g, 1,95 mmol) en bromobenceno (1,2 ml) se le añadió tricloruro de aluminio (0,39 g, 2,9 mmol). Después la mezcla se calentó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 14 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió hidróxido sódico acuoso (1 N, 30 ml) y los productos se extrajeron en acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-25 %/hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (0,5 g). CLEM m/z 344,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. T.R. = 3,13 min (Método analítico 4).

Síntesis 10

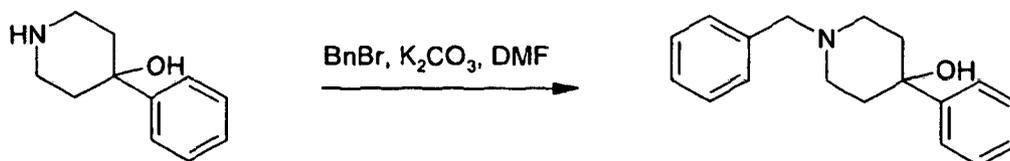
Clorhidrato de 4-metil-4-fenil-piperidina



Se disolvió 1-bencil-4-(4-bromo-fenil)-4-metil-piperidina (0,35 g, 1,0 mmol) en IMS (20 ml) y se añadió paladio sobre carbono (10 %; 0,15 g) en agua (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió formiato de amonio (0,63 g, 10 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 horas. La mezcla se dejó enfriar, se filtró y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío. El residuo se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M; 0,5 ml), seguido de trituración en éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,095 g). CLEM m/z 176,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. T.R. = 2,21 min (Método analítico 4).

Síntesis 11

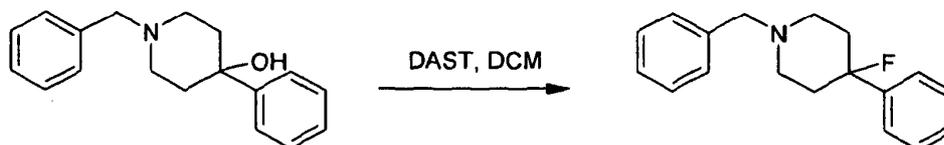
1-Bencil-4-fenil-piperidin-4-ol



Se disolvieron 4-hidroxi-4-fenilpiperidina (0,5 g, 2,8 mmol), bromuro de bencilo (0,5 g, 3 mmol) y carbonato potásico (0,8 g, 6 mmol) en DMF (5 ml) y se agitaron durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico, después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío. El sólido resultante se recrystalizó en pentano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,47 g). CLEM m/z 268,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. T.R. = 2,37 min (Método analítico 4).

Síntesis 12

1-Bencil-4-fluoro-4-fenil-piperidina



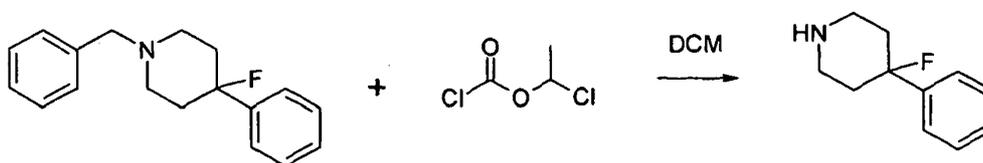
5

Se enfrió 1-bencil-4-fenil-piperidin-4-ol (0,45 g, 1,69 mmol) en DCM (20 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío. El aceite se usó sin purificación adicional. CLEM m/z 270,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. T.R. = 2,87 min (Método analítico 4).

10

Síntesis 13

15 1-Bencil-4-fenil-piperidin-4-ol



20

A 1-bencil-4-fluoro-4-fenil-piperidina (0,22 g) en DCM seco (5 ml) se le añadió 1-cloroetilcloroformiato (1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se añadió metanol (5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, y el sólido resultante se trituró en éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,12 g). CLEM m/z 180,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. T.R. = 2,27 min (Método analítico 4).

Síntesis 1425 Éster *terc*-butílico del ácido 4-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico

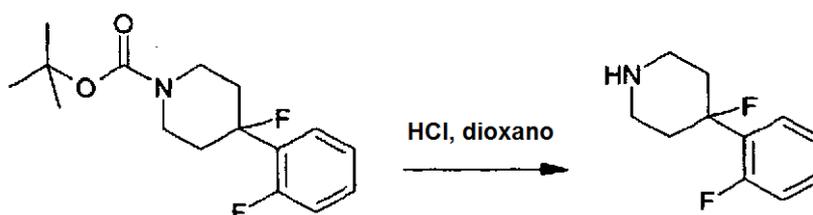
30

Se añadió éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (0,5 g, 1,69 mmol) en DCM (20 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (2 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua, después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional. CLEM m/z 298,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. T.R. = 4,97 min (Método analítico 4).

35

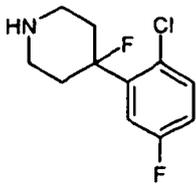
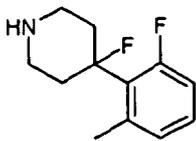
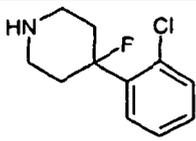
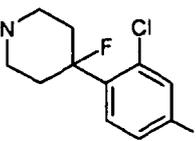
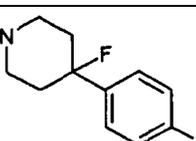
Síntesis 15

40 Clorhidrato de 4-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-piperidina



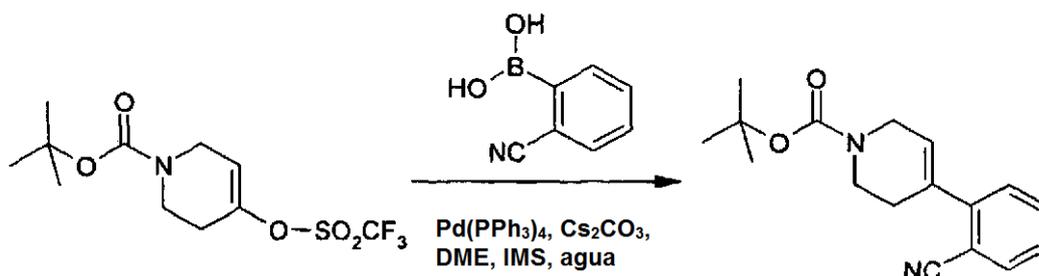
Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 4-fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico (0,4 g, 1,35 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido resultante se trituró en éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,26 g) que se usó sin purificación adicional.

5 Las siguientes piperidinas sustituidas se prepararon por métodos análogos a los usados para preparar 4-clorhidrato de fluoro-4-(2-fluoro-fenil)-piperidina a partir de éster *terc*-butílico del ácido 4-fluoro-4-(2-fluorofenil)-piperidin-1-carboxílico:

	4-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-4-fluoro-piperidina
	4-fluoro-4-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidina
	4-(2-cloro-fenil)-4-fluoro-piperidina
	4-(2,4-dicloro-fenil)-4-fluoro-piperidina
	4-(4-cloro-fenil)-4-fluoro-piperidina

10 Síntesis 16

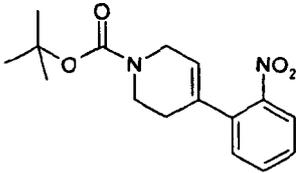
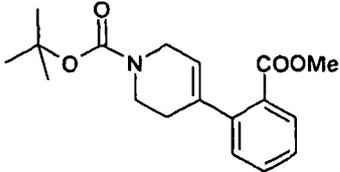
4-(2-Ciano-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico éster *terc*-butílico del ácido



15 Se disolvieron éster *terc*-butílico del ácido 4-trifluorometanosulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,5 g, 1,5 mmol), ácido 2-cianofenilborónico (0,23 g, 1,6 mmol), tetraquistrifenilfosfina (0,17 g, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (0,73 g, 2,26 mmol) en una mezcla de DME (3 ml), IMS (1,0 ml) y agua (0,4 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se calentó por irradiación de microondas a 120 °C durante 0,3 horas y después se diluyó con agua. Los productos se extrajeron en DCM, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-20 %/hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,22 g). CLEM m/z 261,2 $[M+H]^+$. T.R. = 4,59 min (Método analítico 4).

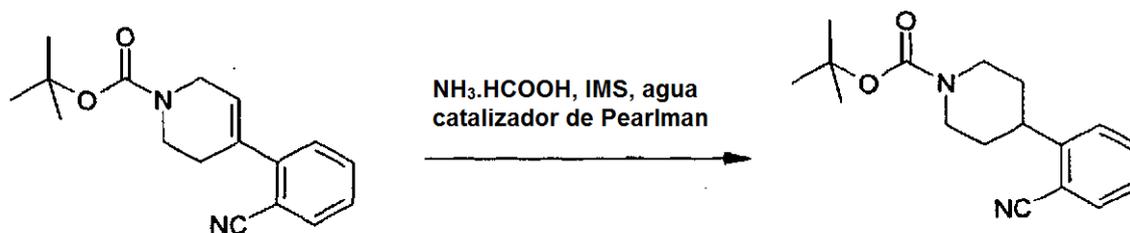
25 Las siguientes piperidinas sustituidas se prepararon por métodos análogos a los usados para preparar éster *terc*-

butílico del ácido 4-(2-cianofenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico:

	éster <i>tert</i> -butílico del ácido 4-(2-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico
	éster <i>tert</i> -butílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

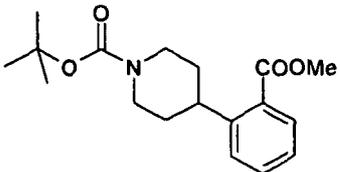
5 Síntesis 17

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxílico



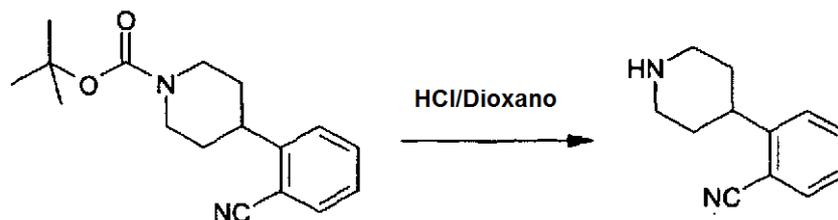
10 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-ciano-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,2 g) en IMS (15 ml) y se añadió paladio sobre carbono (10 %; 0,08 g) en agua (0,5 ml). Se añadió formiato de amonio (0,3 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 horas. La mezcla se dejó enfriar, se filtró y el disolvente se retiró por evaporación para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro y transparente (0,15 g). CLEM m/z 287,3 [M+H]⁺. T.R. = 4,63 min (Método analítico 4).

15 La siguiente piperidina sustituida se preparó por métodos análogos a los usados para preparar éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-cianofenil)-piperidin-1-carboxílico a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-ciano-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico:

	éster <i>tert</i> -butílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-fenil)-piperidin-1-carboxílico
---	--

Síntesis 18

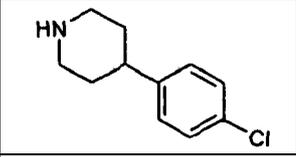
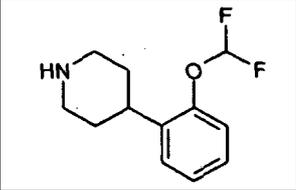
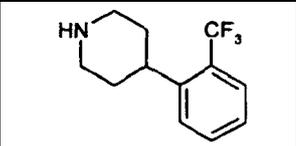
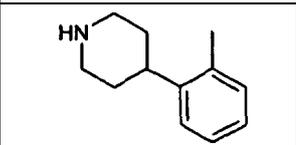
25 2-Piperidin-4-il-benzonitrilo



Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-ciano-fenil)-piperidin-1-carboxílico (0,15 g) en una solución de cloruro de

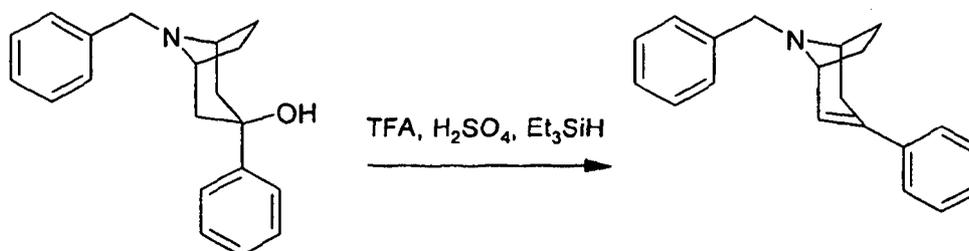
hidrógeno en dioxano (4 M, 2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido resultante se trituró en éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (0,1 g). CLEM m/z 187,2 [M+H]⁺. T.R. = 1,90 min (Método analítico 4).

- 5 Las siguientes piperidinas sustituidas se prepararon por métodos análogos a los usados para preparar 2-piperidin-4-il-benzonitrilo a partir de éster *terc*-butílico del ácido 4-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico:

	4-(4-cloro-fenil)-piperidina
	4-(2-difluorometoxi-fenil)-piperidina
	4-(2-trifluorometil-fenil)-piperidina
	4-o-tolil-piperidina

Síntesis 19

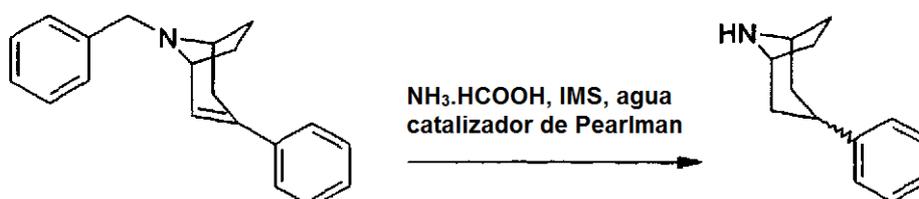
- 10 8-Bencil-3-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-eno



- 15 Se disolvió 8-bencil-3-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol (0,1 g, 0,34 mmol) en TFA (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,054 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora, después se añadió trietilsilano (0,17 ml). Después de 2 horas, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y después se dejó reposar durante 60 horas. La mezcla se concentró al vacío y se diluyó con una solución de carbonato sódico acuoso saturado. Los productos se extrajeron en DCM, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. CLEM m/z 276,5 [M+H]⁺. T.R. = 2,94 min (Método analítico 4).

Síntesis 20

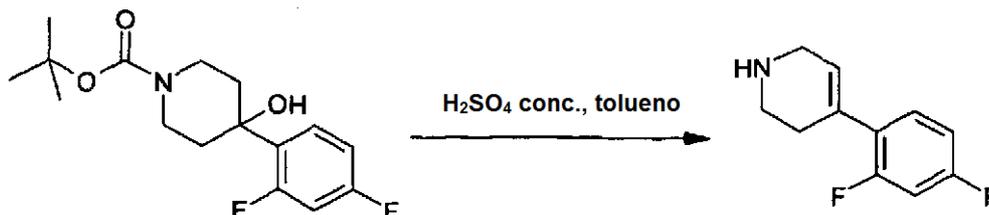
- 25 3-Fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano



Se disolvió 8-bencil-3-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-eno (0,1 g) en IMS (5 ml) y agua (0,5 ml). Se añadieron formiato de amonio (0,21 g) y catalizador de Pearlman (0,02 g) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se retiró por filtración y se concentró al vacío. El residuo se purificó en un cartucho SCX, eluyendo con amoniaco acuoso (2 M) y metanol. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. CLEM m/z 188,4 [M+H]⁺. T.R. = 2,22 min (Método analítico 4).

Síntesis 21

10 4-(2,4-Difluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina

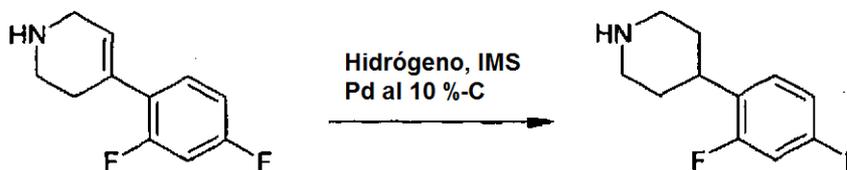


15 Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 4-(2,4-difluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (0,4 g) en tolueno (10 ml). Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,3 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución de hidróxido de amonio acuoso (1 N, 30 ml) y los productos se extrajeron en acetato de etilo. La solución orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite oscuro (0,2 g) que se usó sin purificación adicional. CLEM m/z 196,1 [M+H]⁺. T.R. = 2,12 min (Método analítico 4).

20

Síntesis 22

Clorhidrato de 4-(2,4-difluoro-fenil)-piperidina



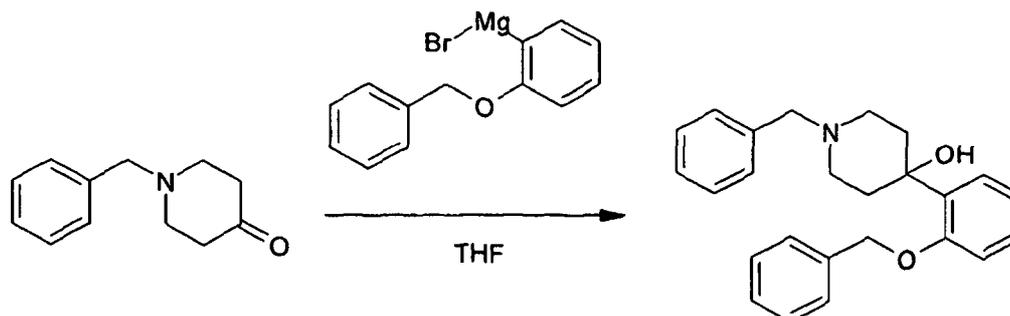
25

30 Se disolvió 4-(2,4-difluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (0,2 g) en etanol (15 ml). Se añadió paladio sobre carbono (10 %; 0,02 g) en una atmósfera de nitrógeno. La atmósfera de nitrógeno se reemplazó por hidrógeno y la mezcla se agitó durante 36 horas. La mezcla se filtró y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 1 ml). El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,15 g). CLEM m/z 198,1 [M+H]⁺. T.R. = 2,21 min (Método analítico 4).

Síntesis 23

35

1-Bencil-4-(2-benciloxi-fenil)-piperidin-4-ol

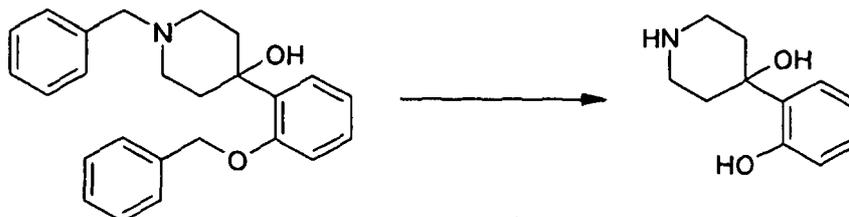


40 Una solución de 1-bencil-4-piperidona (0,5 g, 2,6 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió bromuro de 2-

(benciloxi)fenil magnesio (3,2 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 horas y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió cuidadosamente ácido clorhídrico (1 N, 10 ml) y la mezcla se agitó durante 0,1 horas antes de añadir una solución de hidróxido de amonio acuoso (1 N, 30 ml). Los productos se extrajeron en acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-50 %/hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,6 g) en forma de un aceite incoloro y transparente. CLEM m/z 374,5 [M+H]⁺. T.R. = 3,44 min (Método analítico 4).

Síntesis 24

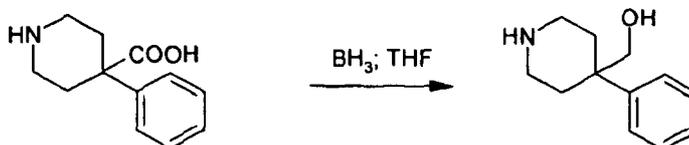
Clorhidrato de 4-(2-Hidroxi-fenil)-piperidin-4-ol



Se disolvió 1-bencil-4-(2-benciloxi-fenil)-piperidin-4-ol (0,6 g, 1,6 mmol) en etanol (30 ml) y se añadió una suspensión de paladio sobre carbono (10 %; 0,3 g) en agua (5 ml). Se añadió formiato de amonio (1 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 horas. La mezcla se dejó enfriar, se filtró y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 1 ml). El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,2 g). CLEM m/z 194,3 [M+H]⁺. T.R. = 0,35 min (Método analítico 4).

Síntesis 25

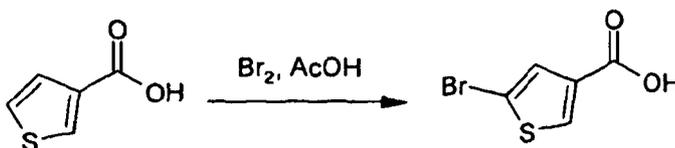
(4-Fenil-piperidin-4-il)-metanol



Se añadió ácido 4-fenil-piperidin-4-carboxílico (1,0 g, 2,7 mmol) a una solución de borano en THF (1 M, 15 ml). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, y después se añadió cuidadosamente, gota a gota, metanol (3 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico (1 N, 2 ml) y la mezcla se dejó reposar durante una noche. Después, el disolvente se retiró por evaporación al vacío y el residuo se trituró con acetona. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,37 g). CLEM m/z 192,2 [M+H]⁺. T.R. = 0,69 min (Método analítico 4).

Síntesis 26

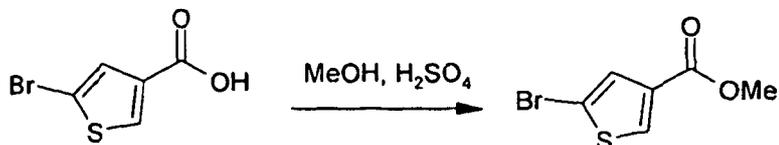
Ácido 5-Bromo-tiofeno-3-carboxílico



Se disolvió ácido tiofeno-3-carboxílico (25 g, 195 mmol) en ácido acético (200 ml). Se añadió lentamente bromo (10,4 ml, 200 mmol) en el transcurso de 0,5 horas. La mezcla se agitó durante 0,5 horas más y después se vertió en hielo. Después de 0,5 horas, el precipitado de color blanco que se formó se recogió por filtración. La recristalización en agua dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13,7 g). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,25 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H).

Síntesis 27

Éster metílico del ácido 5-bromo-tiofeno-3-carboxílico

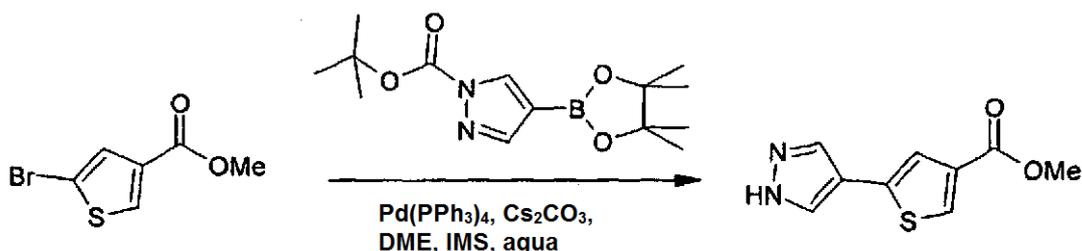


5

Se disolvió ácido 5-bromo-tiofeno-3-carboxílico (13 g, 64 mmol) en metanol (140 ml). Se añadió ácido sulfúrico concentrado (6,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas. Después, la reacción se interrumpió añadiendo una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado y la mayoría del disolvente se retiró por evaporación al vacío. Después, la mezcla se diluyó con una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado y el producto se extrajo con DCM. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró por evaporación para dar un sólido cristalino de color blanco (13,2 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,0 (s, 1 H), 7,5 (s, 1 H), 3,85 (s, 3H).

15 Síntesis 28

Éster metílico del ácido 5-(1H-pirazol-4-il)-tiofeno-3-carboxílico



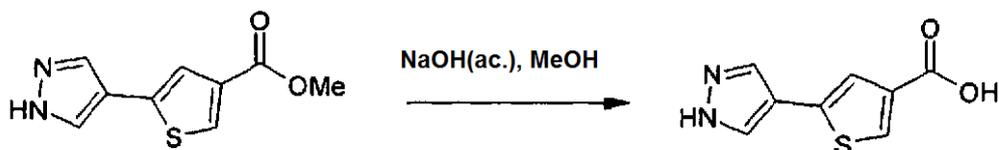
20

Se disolvió éster metílico del ácido 5-bromo-tiofeno-3-carboxílico (6 g, 27 mmol) en una mezcla de DME (75 ml), IMS (25 ml) y agua (12,5 ml). Se añadieron carbonato de cesio (13,2 g, 40 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico (9,2 g, 31 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón. Después, se añadió tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (3,1 g, 2,7 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 6 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con agua. El producto se extrajo en DCM y se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,01 g). CLEM m/z 209,1 [M+H]⁺. T.R. = 3,72 min (Método analítico 4). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,2 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,5 (s, 1 H), 3,8 (s, 3H).

30

Síntesis 29

Ácido 5-(1H-pirazol-4-il)-tiofeno-3-carboxílico



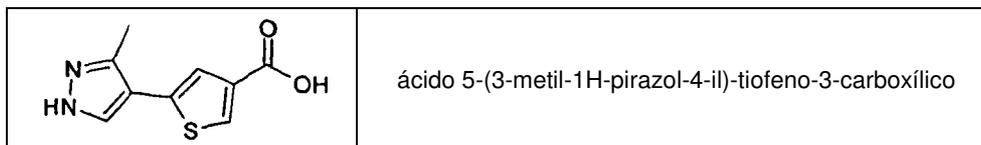
35

Se disolvió éster metílico del ácido 5-(1H-pirazol-4-il)-tiofeno-3-carboxílico (2,8 g, 13,3 mmol) en una mezcla de metanol (18 ml) y una solución de hidróxido sódico acuoso (1 N, 18 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró al vacío y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (1 N). El precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con agua antes de secar al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,77 g). CLEM m/z 195,1 [M+H]⁺. T.R. = 3,23 min (Método analítico 4). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,1 (s, 1 H), 8,0 (m, 2H), 7,45 (s, 1H).

40

El siguiente ácido carboxílico sustituido se preparó por métodos análogos a los usados para preparar ácido 5-(1H-

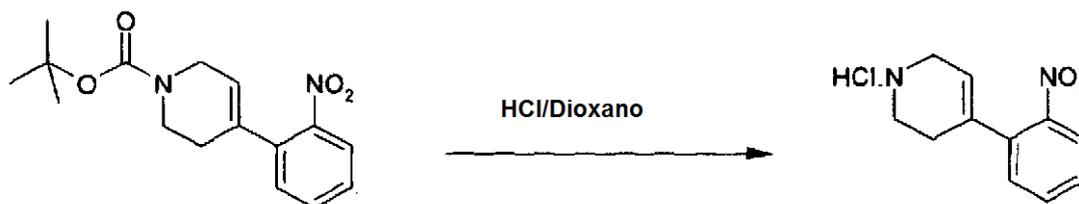
pirazol-4-il)-tiofeno-3-carboxílico a partir de éster metílico del ácido 5-bromo-tiofeno-3-carboxílico:



Síntesis 30

5

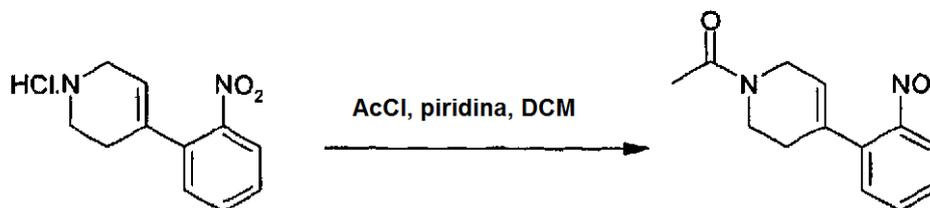
Clorhidrato de 4-(2-Nitro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina



10 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-nitrofenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,45 g) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 4 ml). Después de agitar durante 0,5 horas a 50 °C, el disolvente se retiró por evaporación y el residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,29 g). CLEM m/z 205,2 [M+H]⁺. T.R. = 3,80 min (Método analítico 4).

15 Síntesis 31

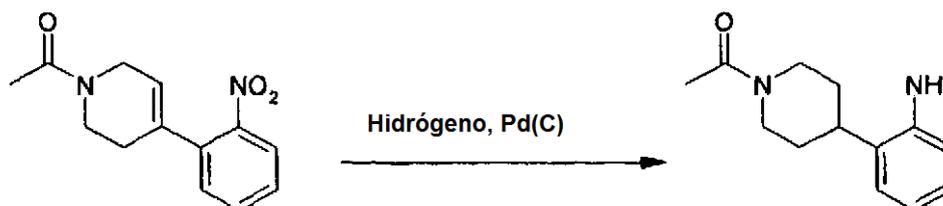
1-[4-(2-Nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]etanona



20 Se disolvió clorhidrato de 4-(2-nitro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (0,44 g, 1,8 mmol) en una solución de piridina (0,4 ml) y DCM (20 ml). Se añadió cloruro de acetilo (0,142 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y la solución orgánica se lavó con agua después con ácido clorhídrico 1 N. La solución se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (0,4 g). CLEM m/z 247,4 [M+H]⁺. T.R. = 3,70 min (Método analítico 4).

Síntesis 32

30 1-[4-(2-Amino-fenil)-piperidin-1-il]-etanona



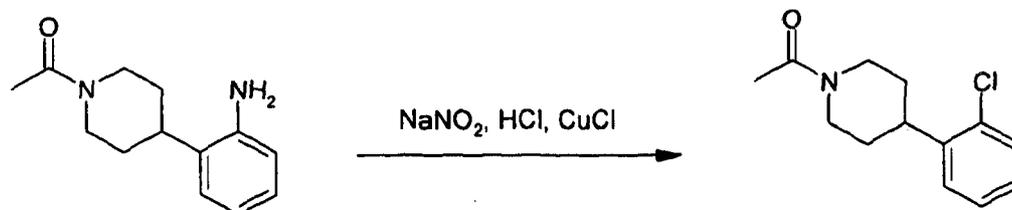
35 Se disolvió 1-[4-(2-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]etanona (0,43 g, 1,8 mmol) en una solución de formiato de amonio (1,13 g, 18 mmol) en IMS (20 ml) y agua (20 ml). Después, se añadió paladio sobre carbono (10 % p/p, 0,2 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución se filtró y después el disolvente se retiró por filtración al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la solución resultante se lavó con una solución

acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color rosa pálido (0,3 g). CLEM m/z 219,38 [M+H]⁺. T.R. = 2,29 min (Método analítico 4).

5

Síntesis 33

1-[4-(2-Cloro-fenil)-piperidin-1-il]-etanona



10

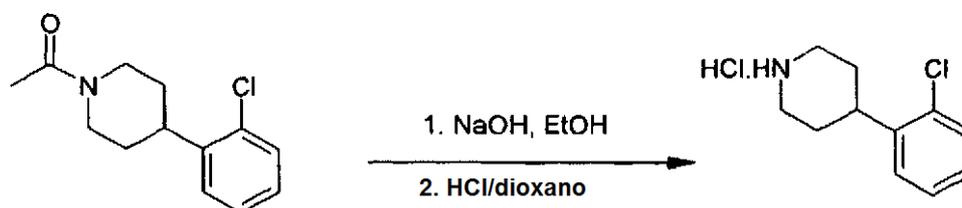
Se disolvió 1-[4-(2-amino-fenil)-piperidin-1-il]-etanona (0,3 g, 1,38 mmol) en una solución de ácido clorhídrico (6 N, 6 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (0,097 g, 1,4 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución resultante se añadió gota a gota a una solución de cloruro de cobre (I) (0,35 g, 3,5 mmol) en ácido clorhídrico (6 N, 6 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y después se diluyó con agua (20 ml) y los productos se extrajeron en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua (20 ml) después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (0,2 g). CLEM m/z 238,2 [M+H]⁺ T.R. = 4,30 min (Método analítico 4).

15

20

Síntesis 34

Clorhidrato de 4-(2-cloro-fenil)-piperidina

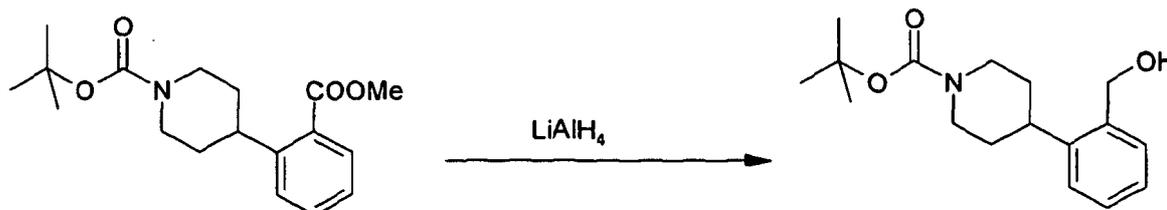


25

Se disolvió 1-[4-(2-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-etanona (0,2 g) en una solución de hidróxido sódico acuoso (1 N, 5 ml) y etanol (10 ml) y se calentó a 50 °C durante 6 horas. El disolvente se retiró por evaporación al vacío y los productos se extrajeron en acetato de etilo, se lavaron con agua (20 ml) después se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío. El residuo se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 1 ml) y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,12 g). CLEM m/z 196,1 [M+H]⁺. T.R. = 2,46 min (Método analítico 4).

30

35

Síntesis 35Éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-hidroximetil-fenil)-piperidin-1-carboxílico

40

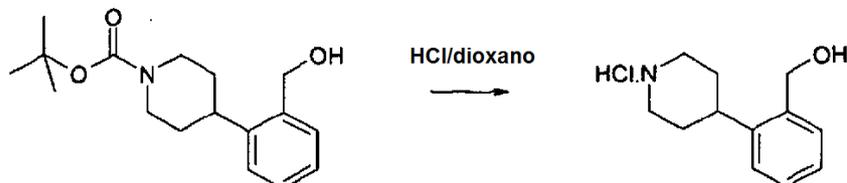
Se suspendió hidruro de litio y aluminio (0,026 g, 0,7 mmol) en THF seco (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (0,27 g, 0,7 mmol) en THF seco (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (5 ml) y se inactivó con ácido clorhídrico (1 N, 5 ml). La solución orgánica se separó y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó

sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (0,13 g). CLEM m/z 292,0 $[M+H]^+$. T.R. = 4,57 min (Método analítico 4).

Síntesis 36

5

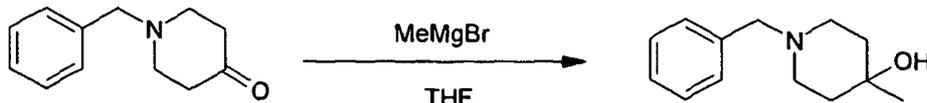
Clorhidrato de (2-piperidin-4-il-fenil)-metanol



10 Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-(2-hidroximetil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (0,13 g, 0,44 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El sólido se trituroó en éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,08 g). CLEM m/z 192,2 $[M+H]^+$. T.R. = 0,72 min (Método analítico 4).

Síntesis 37

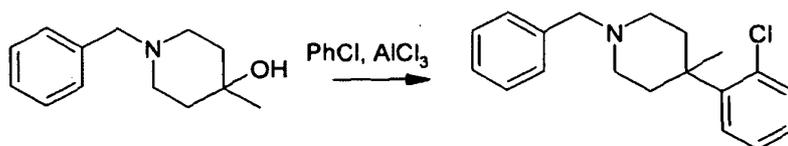
1-Bencil-4-metil-piperidin-4-ol



20 Una solución de 1-bencil-4-piperidona (26,5 mmol, 5 g) en THF (50 ml) se enfrió a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en éter (3 M, 22 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 horas, después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y los productos se extrajeron en acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,0 g) que se usó directamente sin purificación adicional.

Síntesis 38

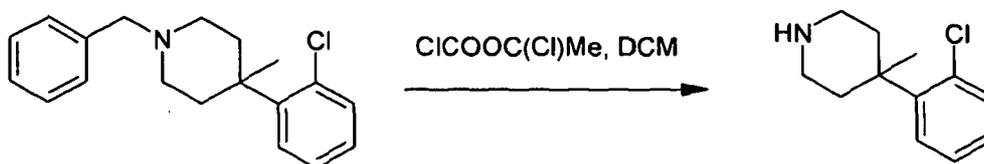
30 1-Bencil-4-(2-cloro-fenil)-4-metilpiperidina



35 Se disolvió 1-bencil-4-metil-piperidin-4-ol (4,5 g) en clorobenceno (50 ml). Se añadió en porciones tricloruro de aluminio (15 g) y después la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 horas. Después, la mezcla se dejó enfriar y se vertió sobre hielo. La solución resultante se trató con hidróxido sódico hasta que fue básica y los productos se extrajeron en acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y el disolvente se retiró por evaporación para dar una mezcla 4:1 del compuesto del título y 1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-4-metil-piperidina que se usó directamente sin purificación adicional.

Síntesis 39

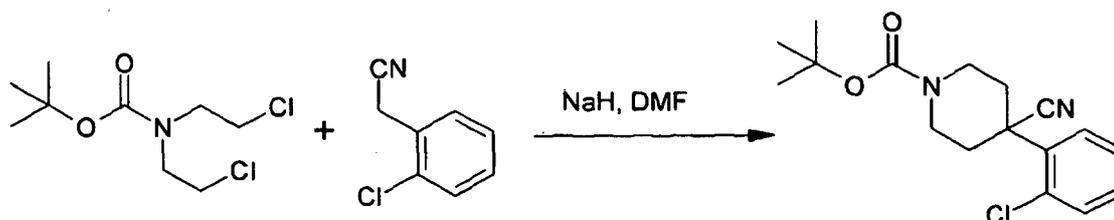
45 4-(2-Cloro-fenil)-4-metil-piperidina



La mezcla de 1-bencil-4-(2-cloro-fenil)-4-metilpiperidina y 1-bencil-4-(4-clorofenil)-4-metil-piperidina (1,6 g) se disolvió en metanol (30 ml) y se añadió 1-cloroetilcloroformiato (0,9 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 10 minutos y se dejó enfriar. El disolvente se retiró por evaporación al vacío y el residuo se precipitó en acetato de etilo con éter para dar una mezcla 4:1 del compuesto del título y 4-(4-cloro-fenil)-4-metil-piperidina, que se usó directamente sin purificación adicional. CLEM m/z 210,2 [M+N]⁺. T.R. = 2,64 min (Método analítico 4).

Síntesis 40

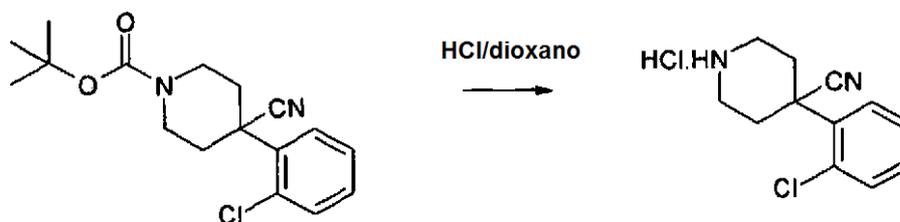
Éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-cloro-fenil)-4-ciano-piperidin-1-carboxílico



Se suspendió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,28 g, 45 mmol) en DMF (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente (2-cloro-fenil)-acetonitrilo (1,77 g, 11,7 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después, se añadió éster *tert*-butílico del ácido bis-(2-cloro-etilo)-carbámico (3,3 g, 11,1 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 6 horas. El disolvente se retiró por evaporación al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua, después con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró mediante evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano. Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y el disolvente se retiró por evaporación para dar el compuesto del título en forma de una goma de color naranja (1,1 g). CLEM m/z 321,0 [M+H]⁺. T.R. = 4,76 min (Método analítico 4).

Síntesis 41

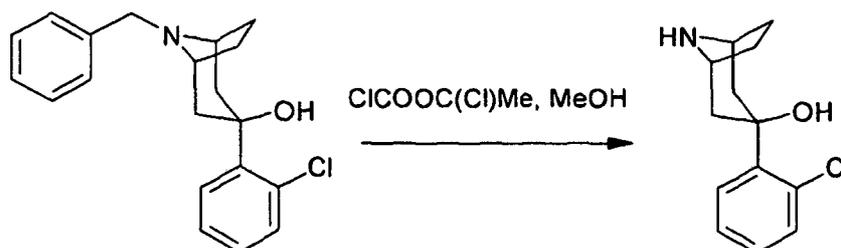
Clorhidrato de 4-(2-cloro-fenil)-piperidin-4-carbonitrilo



Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-cloro-fenil)-4-ciano-piperidin-1-carboxílico (0,25 g, 0,78 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El sólido se trituró en éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,178 g). CLEM m/z 221,2 [M+H]⁺. T.R. = 2,18 min (Método analítico 4).

Síntesis 42

3-(2-Cloro-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



Se disolvió 8-bencil-3-(2-cloro-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol (0,30 g, 0,93 mmol) en metanol (5 ml) y se añadió 1-cloroetilcloroformiato (0,14 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas y se dejó enfriar. El disolvente se

retiró por evaporación al vacío y el residuo se precipitó en acetato de etilo con éter para dar un sólido de color blanco (0,12 g, 56 %). CLEM m/z 287,2 [M+H]⁺. T.R. = 1,96 min (Método analítico 4).

Síntesis 43

5

(8-Fluoro-8-fenil-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]metanona (AA-39)



10 Se enfrió (8-hidroxi-8-fenil-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il] metanona (0,05 g, 0,12 mmol) en DCM (2 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,05 ml) y la mezcla se agitó durante 0,25 horas y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua, después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró por evaporación. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa y las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y el disolvente se retiró por liofilización para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,02 g). CLEM m/z 382,1 [M+H]⁺. TR. = 4,25 min (Método analítico 2).

15

Procedimientos biológicos

20 Ensayo celular *in vitro* de inhibición de la enzima 11β-HSD1

Los compuestos se evaluaron mediante un ensayo de centelleo por proximidad (SPA) realizado de acuerdo con el siguiente protocolo:

25 Las células HEK293 se transfectaron de forma estable con una construcción que contiene el gen de longitud completa que codifica la enzima 11β-HSD1 humana para crear células HEK293/11β-HSD1. Las células se cultivaron de forma rutinaria en DMEM que contiene 10 % de suero bovino fetal, 1 % de glutamina y 1 % de penicilina y estreptomina. Antes del ensayo, las células se sembraron a 2×10^4 células/pocillo en microplacas de fondo plano revestidas con poli-D-Lys de 96 pocillos y se incubaron en 5 % de CO₂, 95 % de O₂ a 37 °C durante 24 horas. El medio de cada pocillo se retiró inmediatamente antes del ensayo.

30

Los compuestos a analizar se disolvieron en DMSO a 10 mM y se diluyeron en serie en agua que contiene 10 % de DMSO. Los compuestos diluidos en un volumen de 10 μl se añadieron a los pocillos de una microplaca de 96 pocillos con fondo en V. Se preparó una solución de DMEM, 1 % de glutamina, 1 % de penicilina y estreptomina, y 22 nM de cortisona tritizada se y a cada pocillo se añadieron 90 μl de la placa de ensayo. Esta solución (100 μl/pocillo) se transfirió a la placa que contiene las células. Después, la placa se incubó en 5 % de CO₂, 95 % de O₂ a 37 °C durante 2 horas.

35

Después de esta incubación, 50 μl de la solución de ensayo se transfirieron a cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos de centelleo. Se preparó una mezcla que consiste en perlas anti-ratón YSi de SPA, premezcladas con el anticuerpo anticortisol en tampón de ensayo (Tris.HCl 50 mM, pH 7,0; NaCl 300 mM; EDTA 1 mM, glicerol al 5 %) y se añadieron 50 μl a cada pocillo de la microplaca de centelleo. Se aplicó una tira adhesiva a la microplaca y la placa se agitó suavemente durante al menos 2 horas a temperatura ambiente, y después se centrifugó brevemente en una centrífuga de baja velocidad. La placa se leyó en un contador de centelleo adecuado para microplacas de 96 pocillos. Para el cálculo del porcentaje de inhibición, se añadió una serie de pocillos a la placa que representaba el máximo y del ensayo y el mínimo del ensayo: un conjunto que contenía sustrato sin células (mínimo) y otro conjunto que contenía sustrato y células sin ningún compuesto (máximo).

40

45

El cálculo de la mediana de los valores de la concentración inhibitoria (CI₅₀) para los compuestos se realizó utilizando el software Graph- Pad Prism®. Las curvas de dosis-respuesta para cada compuesto se representaron como inhibición fraccional y los datos SE ajustaron a la ecuación logística de cuatro parámetros.

50

Ensayo celular *in vitro* de inhibición de la enzima 11β-HSD2

55 Para la medición de la inhibición de la 11β-HSD2 se usaron células CHO transfectadas de forma estable con el gen de longitud completa que codifica la 11β-HSD2 humana. Los ensayos se llevaron a cabo en microplacas de 96

pocillos que contenían 1×10^5 células/pocillo. Los controles y los compuestos se sembraron en placas como anteriormente, de manera que la concentración final de DMSO en cada pocillo fue del 1 %. Para iniciar el ensayo, a cada pocillo de la placa de ensayo se añadieron 90 μ l de una solución de medio HAMS F-12 que contenía 1 % de glutamina, 1 % de penicilina y estreptomycin, y cortisol tritiado 22 nM. Después, la placa se incubó en 5 % de CO₂, 95 % de O₂ a 37 °C durante 16 horas.

Las soluciones de ensayo se transfirieron a tubos de vidrio y 20 μ l de acetato de etilo añadieron a cada tubo. Cada tubo se agitó en vórtex exhaustivamente y la capa superior que contenía el esteroide tritiado se transfirió a un tubo de vidrio fresco. El disolvente se evaporó introduciendo los tubos en un bloque de calentamiento a 65 °C en una corriente de gas nitrógeno. A cada una de las muestras secadas se añadieron 20 μ l de etanol y se agitaron en vórtex brevemente. Cada muestra se aplicó a una placa de TLC de sílice y la placa se secó. La placa se colocó verticalmente en un tanque de vidrio que contenía 92 % de cloroformo: 8 % de etanol y se dejó que el disolvente sobrepasara la placa. La placa se secó, se colocó en un casete de formación de imágenes y cubrió con una placa de imagen de tritio durante 1-2 días. La cantidad de inhibición de la enzima en cada muestra se determinó midiendo la intensidad de las manchas de sustrato y producto utilizando un phosphoimager.

Los valores de CI₅₀ para los inhibidores se determinaron como se ha descrito para 11 β -HSD1.

Ensayo de estabilidad en microsomas hepáticos humanos *in vitro*

Para predecir el metabolismo *in vivo* de los compuestos, se determinó la estabilidad de los compuestos incubados con microsomas hepáticos humanos *in vitro*. Las preparaciones de microsomas hepáticos humanos se almacenaron a -80 °C y se descongelaron en hielo antes de su uso. Los microsomas descongelados se diluyeron hasta una concentración de 2 mg/ml en fosfato sódico 50 mM, pH 7,4. Los compuestos de referencia y de ensayo se prepararon como reservas 10 mM en DMSO al 100 % y se diluyeron a 1 mM en acetonitrilo antes de su uso. Cada compuesto se ensayó por triplicado como sigue:

4 μ l del compuesto de ensayo o de referencia se añadieron a un pocillo de una microplaca de 24 pocillos y se añadieron 0,5 ml de NADPH 4 mM. Después, la placa se transfirió a un agitador durante 10 minutos a temperatura ambiente. 30 μ l de la solución de compuesto/NADPH se transfirió al pocillo de una microplaca de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C durante 5 minutos. 30 μ l de microsomas hepáticos humanos (preincubados a 37 °C durante 5 minutos) se añadieron al pocillo que contiene la solución del compuesto/NADPH y la placa se incubó durante el período de tiempo seleccionado (normalmente 0 o 30 minutos). La reacción se detuvo mediante la adición de 60 μ l de ácido tricloroacético 300 μ M helado. La placa se centrifugó a 1000 rpm durante 5 minutos a temperatura ambiente y el sobrenadante se transfirió al pocillo de una nueva microplaca de 96 pocillos con fondo en V para el análisis de espectrometría de masas.

Las muestras se analizaron mediante espectrómetro de masas en tándem TSQ Quantum Discovery y cromatografía de líquidos Surveyor (Thermo, Hemel-Hempstead, Reino Unido). Se inyectaron 10 μ l de cada muestra en una fase móvil que consiste en 60 %: 40 % de metanol: acetato amónico 5 mM a un caudal de 0,5 ml/minuto. La columna utilizada fue una Hypersil BDS, C18, 50 X 2,1 mm con un tamaño de partícula 5 μ m.

Cada compuesto se ajustó un voltaje de pulverización de 3000 V y una temperatura capilar de 300 °C y se determinaron los valores para la lente del tubo, CID y los iones del producto.

El área del pico para cada compuesto se midió por triplicado para las muestras de 0 y 30 minutos y se notificó el promedio de cada una. El porcentaje restante después de 30 minutos se calculó como el área media de pico de la muestra después de 30 minutos dividida por el área media de pico a 0 área minutos. La RSD fue del 10 % o menor para cada compuesto.

Farmacocinética en ratas

La farmacocinética de ciertos compuestos se determinó tras la administración intravenosa (1 mg/kg) y oral (10 mg/kg) a ratas macho Sprague Dawley. La solución de dosificación se preparó mezclando cada compuesto con 2 % de DMSO, 38 % de PEG-400 y 60 % (0,9 %) de NaCl. Las soluciones se pasaron a través de filtros de 0,2 μ m antes de la administración.

Después de la dosificación y en los puntos de tiempo apropiados, se tomaron muestras de sangre de una vena lateral de la cola y se transfirieron a un tubo pretratado con EDTA. Se analizaron las muestras de sangre para detectar el compuesto parental mediante CLEM y se determinó la cantidad de compuesto parental restante. El análisis no compartimental se aplicó a los datos utilizando el software WinNonlin™ para determinar los parámetros farmacocinéticos para cada compuesto.

Datos biológicosDatos de la inhibición celular de la enzima *in vitro*

- 5 Los siguientes compuestos se analizaron usando los ensayos de inhibición *in vitro* celulares de la enzima descritos anteriormente: AA-01 a AA-41, y BB-01 a BB-15.

10 Todos los compuestos analizados tienen una Cl_{50} para 11 β -HSD1 de menos de aproximadamente 10 mM. Todos los compuestos tienen una Cl_{50} para 11 β -HSD1 de menos de aproximadamente 1 mM. Todos los compuestos tienen una Cl_{50} para 11 β -HSD1 de menos de aproximadamente 500 nM.

15 Generalmente, la relación Cl_{50} para 11 β -HSD2 a 11 β -HSD1 es al menos aproximadamente cinco o mayor, y en muchos casos diez o mayor. Por ejemplo, los datos para algunos de los compuestos se muestran en la siguiente tabla.

Nº de Compuesto	Cl_{50} para 11 β -HSD1 (HEK293)	Cl_{50} para 11 β -HSD2 (CHO)
AA-01	208 nM	>10,000 nM
AA-04	44 nM	>10,000 nM
AA-06	21 nM	>10,000 nM
AA-08	10 nM	>10,000 nM
AA-12	99 nM	>10,000 nM
AA-15	110 nM	>10,000 nM
AA-18	104 nM	>10,000 nM
AA-22	38 nM	>10,000 nM
AA-30	15 nM	>10,000 nM
AA-33	19 nM	>10,000 nM
AA-36	42 nM	>10,000 nM
AA-37	35 nM	>10,000 nM
BB-03	107 nM	>10,000 nM
BB-08	114 nM	>10,000 nM
BB-11	638 nM	>10,000 nM

20 Los siguientes compuestos tienen una Cl_{50} para 11 β -HSD1 (HEK293) de menos de o igual a 500 nM (0,5 M): AA-01, AA-02, AA-04, AA-05, AA-06, AA-07, AA-08, AA-09, AA-11, AA-12, AA-13, AA-14, AA-15, AA-16, AA-18, AA-21, AA-22, AA-23, AA-24, AA-25, AA-26, AA-27, AA-28, AA-29, AA-30, AA-31, AA-33, AA-34, AA-36, AA-37, AA-38, AA-40, BB-03, BB-04, BB-05, BB-07, BB-08, BB-09, BB-12, BB-14 y BB-15.

Los siguientes compuestos tienen una Cl_{50} para 11 β -HSD1 (HEK293) de más de 500 nM (0,5 M) y menos de o igual a 1000 nM (1 μ M): AA-03, AA-17, AA-32, AA-35, BB-01, BB-06, BB-10, BB-11 y BB-13.

25 Los siguientes compuestos tienen una Cl_{50} para 11 β -HSD1 (HEK293) de más de 1.000 nM (1,0 M) y menos de o igual a 10 μ M: AA-10, AA-19, AA-20, AA-39, AA-41 y BB-02.

Datos de estabilidad de microsomas hepáticos humanos

30 Los datos para algunos de los compuestos se muestran en la siguiente tabla.

Nº de Compuesto	% parental restante a 30 min ^(a)
AA-01	+++
AA-02	+++
AA-04	+++
AA-05	+++
AA-06	+++
AA-07	+++
AA-08	++
AA-09	+++
AA-15	++
AA-16	+
AA-17	+++
AA-18	++

AA-22	+++
AA-30	++
AA-33	+
AA-36	+
AA-37	++
BB-01	+++
BB-03	+
BB-04	++
BB-05	++
BB-06	+++
BB-07	+
BB-08	++
BB-13	+++
^(a) parental restante después de 30 minutos: 0-30 % +; 31-60 % ++; 61-100 % +++.	

- 5 Los compuestos administrados *in vivo* por lo general sufren metabolismo, que se produce predominantemente en el hígado y, en menor medida, en el intestino. El metabolismo de los compuestos normalmente genera especies polares que se eliminan más rápidamente del cuerpo que el compuesto parental. Un método de aumentar la concentración de un compuesto en el cuerpo es ralentizar su metabolismo en el hígado (y el intestino), y por lo tanto, reducir su eliminación del cuerpo. Si un compuesto se administra por vía oral y se produce metabolismo en la pared intestinal, la ralentización del metabolismo de un compuesto también puede aumentar su absorción a través del intestino que conduce a aumento de la biodisponibilidad oral. El aumento de la estabilidad metabólica y la reducción de la eliminación de un compuesto son deseables, ya que ayuda a mantener los niveles del compuesto en el cuerpo y puede prolongar la duración de la acción del compuesto. La incubación de los compuestos con microsomas hepáticos humanos se utiliza habitualmente para predecir el metabolismo de los compuestos *in vivo*. Los compuestos con una estabilidad microsomal alta son generalmente favorecidos, ya que esto a menudo se correlaciona con un perfil farmacocinético mejorado *in vivo*.
- 10
- 15 La mayoría de los compuestos PPPT analizados en ensayos de estabilidad microsomal humana tienen una alta estabilidad microsomal (61-100 % del compuesto parental restante). Menos compuestos tienen una estabilidad microsomal (moderada 31-60 % del compuesto parental restante) y menos aún tienen una estabilidad microsomal baja (0-30 %).

20 Datos farmacocinéticos en ratas

Los datos para algunos de los compuestos se muestran en la siguiente tabla.

Nº de Compuesto	% de F (b)
AA-01	+++
AA-02	+++
AA-04	+++
AA-06	++
AA-08	+++
AA-17	+++
(b) % de biodisponibilidad (% de F): 0-10 % +; 11-30 % ++; 31-100 % +++	

- 25 La biodisponibilidad (% de F) en ratas de la mayoría de los compuestos PPPT analizados es mayor que 30 %.

REFERENCIAS

- 30 En lo que antecede se ha citado una serie de publicaciones con el fin de describir más completamente y divulgar la invención y la situación actual de la técnica a la que pertenece la invención. A continuación se proporcionan citas completas de estas referencias.
- 35 Andrews, R.C., *et al.*, 2003, "Effects of the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone on insulin sensitivity in men with type 2 diabetes," J. Clin. Endocrinol. Metab., Vol. 88, pp. 285-291.
- Christy, C., *et al.*, 2003, "Glucocorticoid action in mouse aorta; localisation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and effects on responses to glucocorticoids *in vitro*," Hypertension, Vol. 42, pp. 580-587.
- Cooper, M.S., *et al.*, 2000, "Expression and functional consequences of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in human bone," Bone, Vol. 27, pp. 375-381.
- 40 Eckhardt *et al.*, 2010, "Aryl- and Heteroarylcarbonyl derivatives of substituted nortropanes, medicaments containing such compounds and their use", número de publicación de patente internacional WO 2010/023161 A1

publicada el 4 de marzo de 2010.

Hadoke, P.W.F., *et al.*, 2001, "Endothelial cell dysfunction in mice after transgenic knockout of type 2, but not type 1, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase," *Circulation*, Vol. 104, pp. 2832-2837.

5 Kotelevtsev, Y.V., *et al.*, 1997, "11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid inducible responses and resist hyperglycaemia on obesity and stress," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 94, pp. 14924-14929

Masuzaki, H., *et al.*, 2001, "A Transgenic Model of Visceral Obesity and the Metabolic Syndrome," *Science*, Vol. 294, pp. 2166-2170.

10 Moisan, M. P., *et al.*, 1990, "11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase bioactivity and messenger RNA expression in rat forebrain: localization in hypothalamus, hippocampus, and cortex," *Endocrinology*, Vol. 127, pp. 1450-1455.

Morton, N.M., *et al.*, 2001, "Improved lipid and lipoprotein profile, hepatic insulin sensitivity, and glucose tolerance in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 null mice," *J. Biol. Chem.*, Vol. 276, pp. 41293-41300.

Morton, N.M., *et al.*, 2004, "Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 deficient mice," *Diabetes*, Vol. 53, pp. 931-938.

15 Paterson, J.M., *et al.*, 2004, "Metabolic syndrome without obesity: hepatic overexpression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 101, pp. 7088-7093).

Rask, E., *et al.*, 2001, "Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Vol. 86, pp. 1418-1421.

20 Rauz, S., *et al.*, 2001, "Expression and putative role of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes within the human eye," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 42, pp. 2037-2042.

Sandeep, T.C., *et al.*, 2004, "11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition improves cognitive function in healthy elderly men and type 2 diabetics," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 101, pp. 6734-6739.

Seckl, J.R., Walker, B.R., 2001, "11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 - a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action," *Endocrinology*. Vol. 142, pp. 1371-1376.

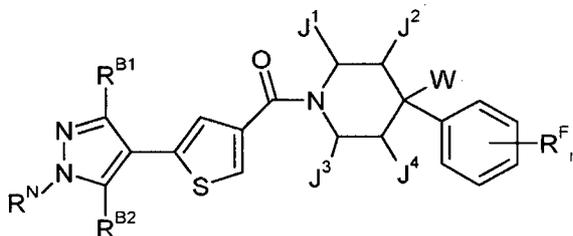
25 Small, G.R., *et al.*, 2005, "Preventing local regeneration of glucocorticoids by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enhances angiogenesis," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 102, pp. 12165-12170.

Walker, B.R., *et al.*, 1991, "11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase in vascular smooth muscle and heart: implications for cardiovascular responses to glucocorticoids," *Endocrinology*, Vol. 129, pp. 3305-3312.

30 Walker, B.R., *et al.*, 1995, "Carbenoxolone increases hepatic insulin sensitivity in man: a novel role for 11-oxosteroid reductase in enhancing glucocorticoid receptor activation," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Vol. 80, pp. 3155-3139. Yau, J.L.W., *et al.*, 2001, "Lack of tissue glucocorticoid reactivation in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice ameliorates age-related learning impairments," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 98, pp. 4716-4721.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre compuestos de la siguiente fórmula, y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:



5

en la que:

- W es independientemente -Y;
- Y es independientemente -Y¹, -Y², -Y³, -Y⁴ o -Y⁵;
- Y¹ es independientemente -OH;
- Y² es independientemente Y^{2A}, -Y^{2B} o -Y^{2C};
- Y³ es independientemente -Y^{3A}, -Y^{3B} o -Y^{3C};
- Y⁴ es independientemente -F, -Cl, -Br o -I;
- Y⁵ es independientemente -CN;

15

en los que:

- Y^{2A} es independientemente -OR^{YA};
- Y^{2B} es independientemente -OR^{YB};
- Y^{2C} es independientemente -OR^{YC};
- Y^{3A} es independientemente -R^{YA};
- Y^{3B} es independientemente -R^{YB};
- Y^{3C} es independientemente -R^{YC};

20

en los que:

- cada -R^{YA} es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
- cada -R^{YB} es independientemente halo-alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
- cada -R^{YC} es independientemente hidroxi-alquilo C₁₋₆ alifático saturado;

30

y en la que:

- cada uno de -J¹, -J², -J³ y -J⁴ es -H;
- o cada uno de -J² y -J⁴ es -H; y -J¹ y -J³ tomados juntos forman -CH₂- o -CH₂CH₂-
- o cada uno de -J¹ y -J³ es -H; y -J² y -J⁴ tomados juntos forman -CH₂- o -CH₂CH₂-
- o cada uno de -J² y -J³ es -H; y -J¹ y -J⁴ tomados juntos forman -CH₂- o -CH₂CH₂-

35

y en la que:

- R^N es independientemente -H o -R^{NN};
- R^{NN} es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado;

40

y en la que:

- R^{B1} es independientemente -H o -R^{BB};
- R^{B2} es independientemente -H o -R^{BB'};

45

en los que:

- cada -R^{BB} es independientemente -R^{BB1}, -R^{BB2} o -R^{BB3};

50

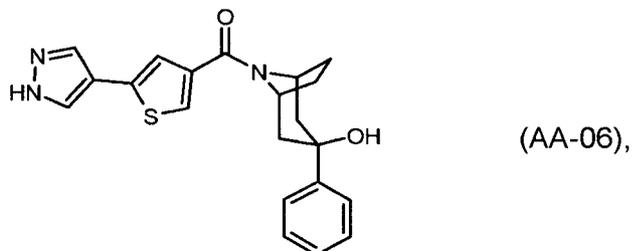
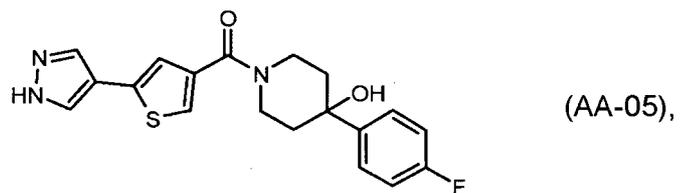
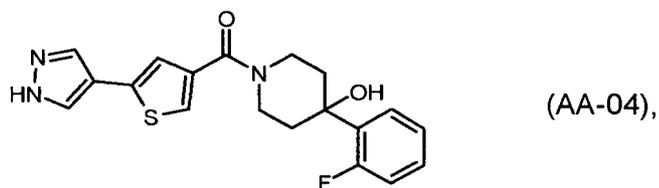
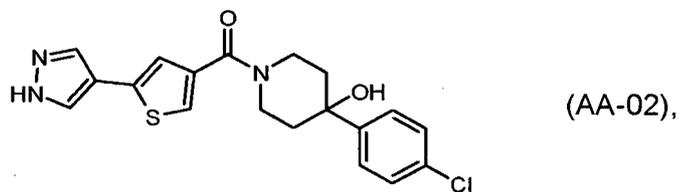
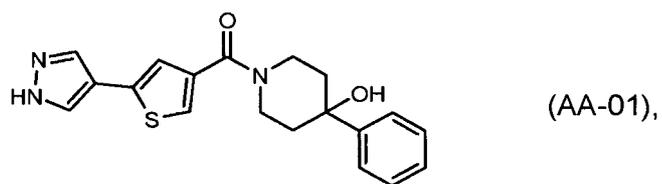
en los que:

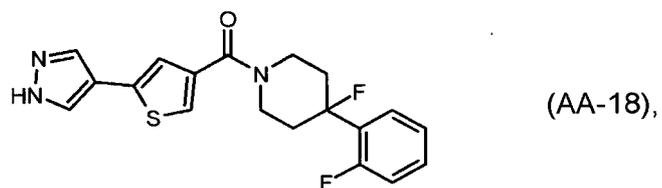
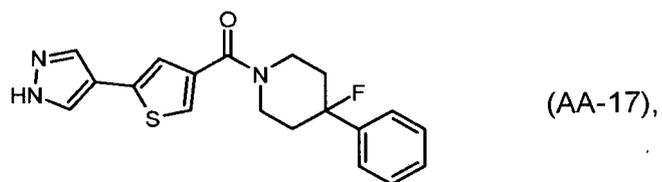
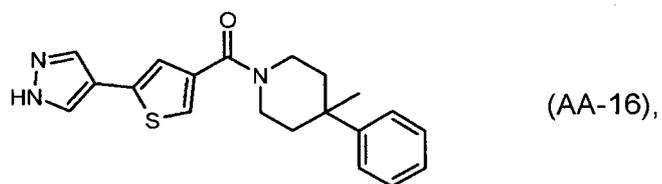
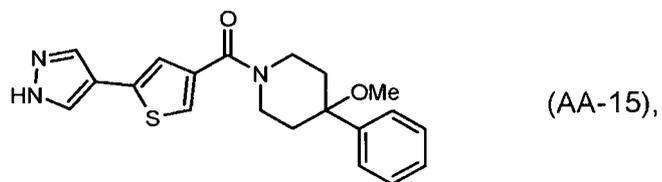
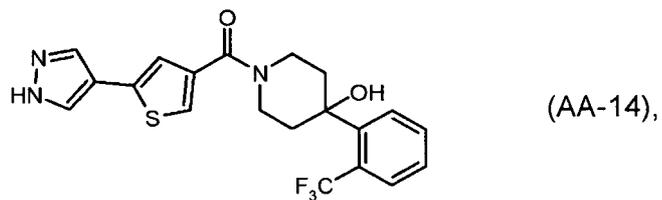
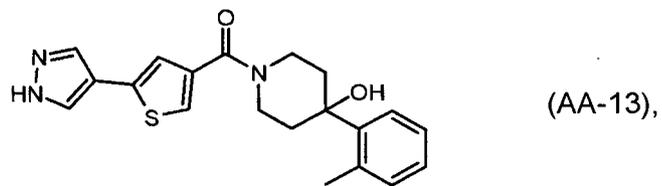
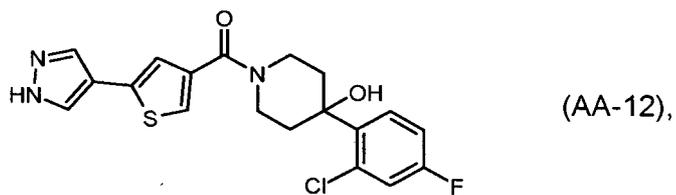
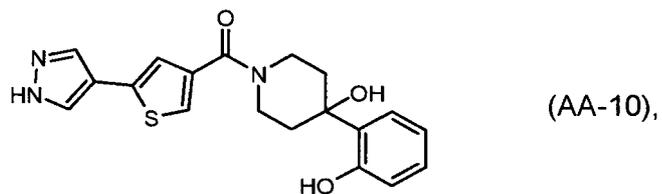
- cada -R^{BB1} es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -OH, -OR^{BBB}, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{BBB} y -NR^{BBB}₂;
- en en donde cada -R^{BBB} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
- cada -R^{BB2} es independientemente -F, -Cl, -Br o -I;
- cada -R^{BB3} es independientemente -CN;

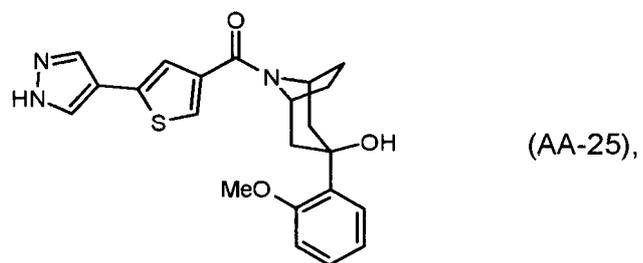
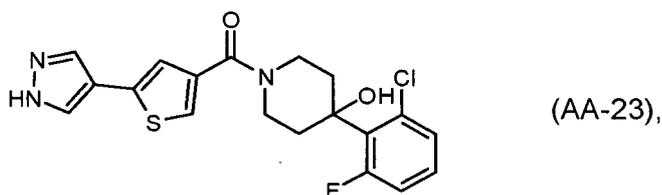
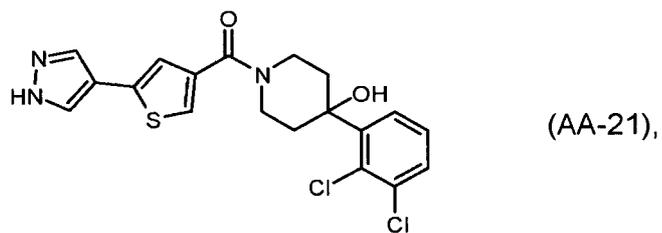
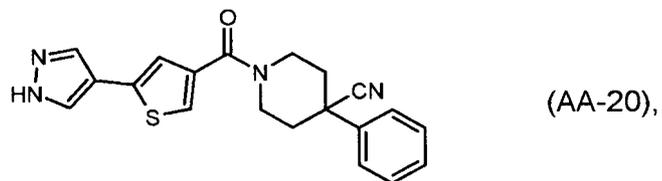
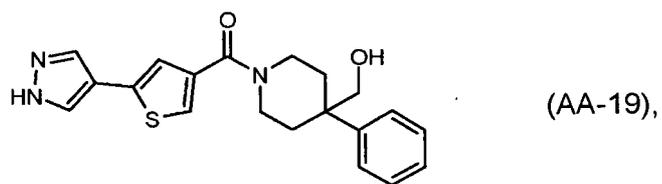
55

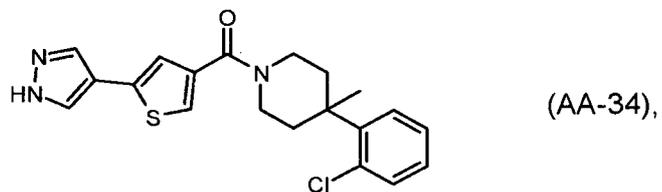
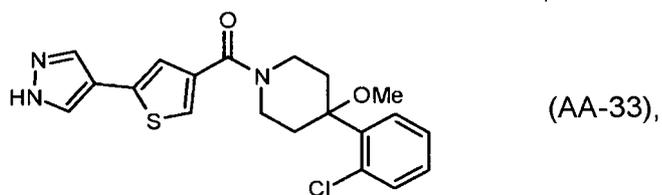
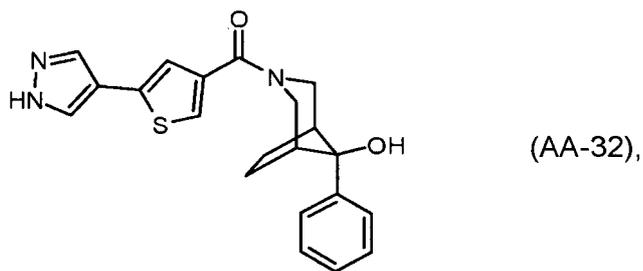
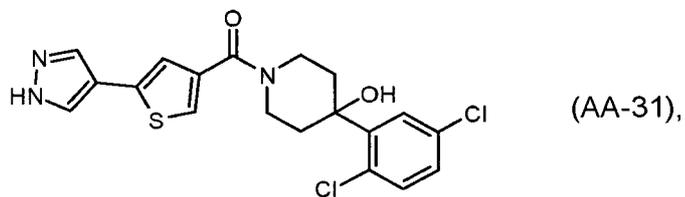
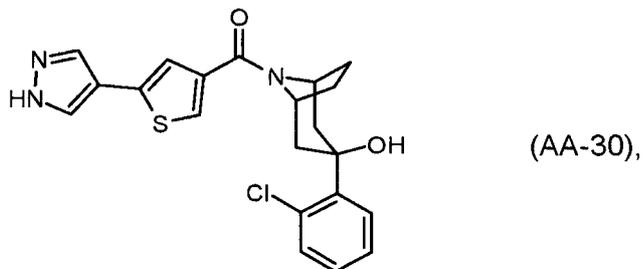
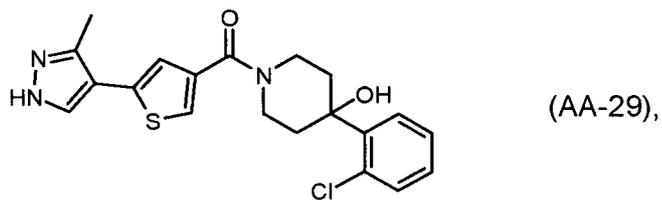
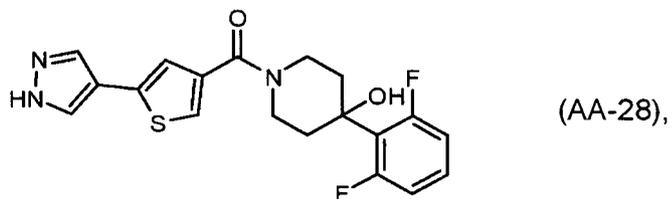
y en la que:

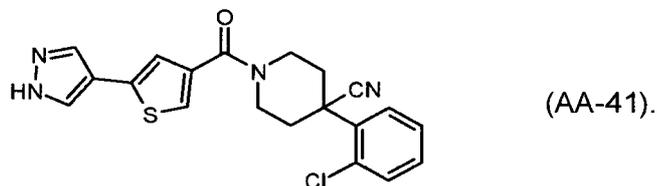
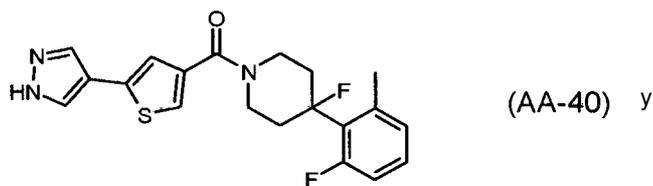
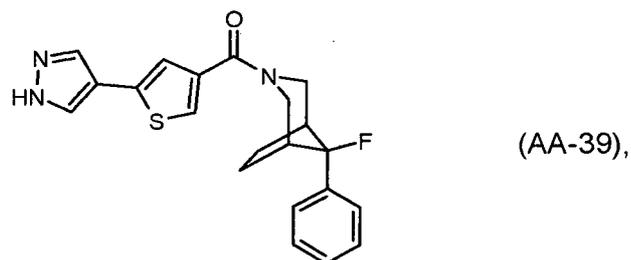
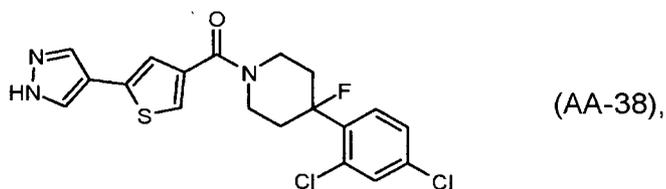
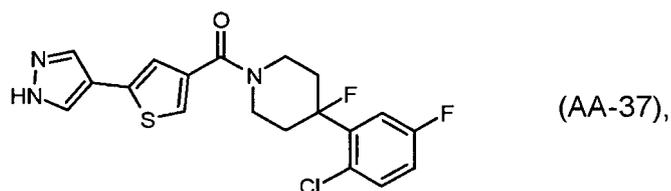
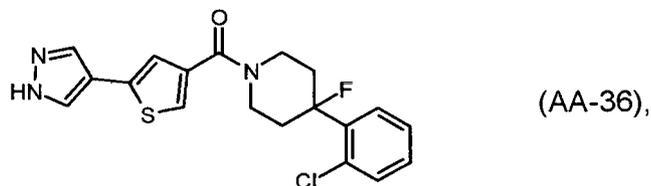
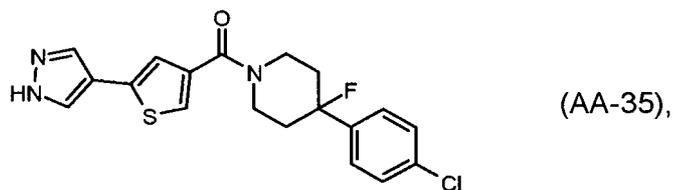
- 5 n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
 cada -R^F es independientemente -R^Z, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OH, -OR^Z, -OCF₃, -SR^Z, -S(=O)₂R^Z o -CN; y
 cada -R^Z es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o
 más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -OH, -OR^{ZZ}, -OCH₂F, -OCHF₂ y -OCF₃; en donde cada -R^{ZZ} es
 independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.
- 10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que -Y es independientemente -Y¹.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que -Y es independientemente -Y².
- 15 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que -Y es independientemente -Y³.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que -Y es independientemente -Y⁴.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que -Y es independientemente -Y⁵.
- 20 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que -Y², si está presente, es
 independientemente -Y^{2A}.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que -Y³, si está presente, es
 independientemente -Y^{3A}.
- 25 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que -Y³, si está presente, es
 independientemente -Y^{3c}.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que -Y⁴, si está presente, es
 independientemente -F.
- 30 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que cada -R^{YA}, si está
 presente, es independientemente -Me.
- 35 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que cada -R^{YC}, si está
 presente, es independientemente -CH₂OH.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que cada uno de -J¹, -J², -J³ y
 -J⁴ es -H.
- 40 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que cada uno de -J² y -J⁴ es -
 H; y -J¹ y -J³ tomados juntos forman -CH₂CH₂-.
- 45 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que cada uno de -J¹ y -J³ es -
 H; y -J² y -J⁴ tomados juntos forman -CH₂CH₂-.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que -R^N es
 independientemente -H.
- 50 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que:
- R^{B1} es independientemente -H; y
 - R^{B2} es independientemente -H.
- 55 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que n es independientemente
 0, 1, 2 o 3.
19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que cada -R^F, si está
 presente, es independientemente -F, -Cl, -Me, -Et, -OH, -OMe, -OEt, -CF₃, -OCF₃ o -CN.
- 60 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los compuestos de las siguientes fórmulas
 y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:











21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 10 22. Un método de inhibición de la función de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 en una célula, *in vitro*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.
- 15 23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en el tratamiento o la prevención de:
- 20 un trastorno del cuerpo humano o animal que se mejora mediante la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide

deshidrogenasa de tipo 1 mediante terapia;

o:

- 5 (1) Síndrome de Cushing;
(2) diabetes de tipo 2 y tolerancia alterada a la glucosa;
(3) síndromes de resistencia a la insulina, tales como distrofia miotónica, de Prader Willi, lipodistrofias, el síndrome de ovario poliquístico, diabetes gastrointestinal, etc.;
- 10 (4) obesidad y sobrepeso;
(5) trastornos de lípidos, incluyendo dislipidemia;
(6) aterosclerosis y sus secuelas, incluyendo infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica;
(7) Síndrome metabólico;
(8) esteatohepatitis/hígado graso y enfermedad del hígado graso no alcohólico;
- 15 (9) deterioro cognitivo en la diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa y envejecimiento, y en trastornos psicóticos y pre-esquizofrenia;
(10) demencias tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia con cuerpos de Lewy, demencia fronto-temporal (incluida la enfermedad de Pick), parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Korsakoff, enfermedad de Binswanger, demencia asociada al VIH, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), esclerosis múltiples, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, hidrocefalia de presión normal y síndrome de Down;
- 20 (11) deterioro cognitivo leve (deterioro cognitivo, sin demencia);
(12) disfunción de células β en enfermedades pancreáticas;
(13) glaucoma;
- 25 (14) ansiedad;
(15) depresión y otros trastornos afectivos; depresión típica (melancólica) y atípica; distimia; depresión posparto; trastorno afectivo bipolar; trastornos afectivos inducidos por las drogas; ansiedad; trastorno de estrés postraumático; pánico; fobias;
- 30 (16) delirio y estado confusional agudo;
(17) enfermedad inflamatoria;
(18) osteoporosis;
- 35 (19) infarto de miocardio, por ejemplo, para prevenir la disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio; o
(20) accidente cerebrovascular, por ejemplo, para limitar la pérdida neuronal isquémica después de un accidente cardiovascular;

o:

- 40 (1) hiperglicemia;
(2) intolerancia a la glucosa y la tolerancia alterada a la glucosa;
(3) resistencia a la insulina;
(4) hiperlipidemia;
- 45 (5) hipertrigliceridemia;
(6) hipercolesterolemia;
(7) niveles bajos de HDL;
(8) niveles altos de LDL;
(9) reestenosis vascular;
- 50 (10) obesidad abdominal;
(11) enfermedad neurodegenerativa;
(12) retinopatía;
(13) neuropatía;
(14) hipertensión; o
(15) otras enfermedades en las que la resistencia a la insulina es un componente;

55 o:
un efecto adverso de los glucocorticoides utilizados para tratar enfermedades inflamatorias, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades de la piel, artritis reumatoide y otras artropatías, enfermedad intestinal inflamatoria y artritis de células gigantes/polimialgia reumática;

60

o:

65 síndrome metabólico, que incluye trastornos como diabetes de tipo 2 y obesidad y trastornos asociados, incluidos resistencia a la insulina, hipertensión, trastornos de los lípidos y los trastornos cardiovasculares, tales como cardiopatía isquémica (coronaria);

o:

5 un trastorno del SNC tal como deterioro cognitivo leve y demencia precoz, incluida la enfermedad de Alzheimer.

25. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de:

10 un trastorno del cuerpo humano o animal que se mejora mediante la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1;

o:

- 15 (1) Síndrome de Cushing;
 (2) diabetes de tipo 2 y tolerancia alterada a la glucosa;
 (3) síndromes de resistencia a la insulina, tales como distrofia miotónica, de Prader Willi, lipodistrofias, el síndrome de ovario poliquístico, diabetes gastrointestinal, etc.;
 (4) obesidad y sobrepeso;
 (5) trastornos de lípidos, incluyendo dislipidemia;
 20 (6) aterosclerosis y sus secuelas, incluyendo infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica;
 (7) Síndrome metabólico;
 (8) esteatohepatitis/hígado graso y enfermedad del hígado graso no alcohólico;
 (9) deterioro cognitivo en la diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa y envejecimiento, y en trastornos
 psicóticos y pre-esquizofrenia;
 25 (10) demencias tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia con cuerpos de Lewy, demencia fronto-temporal (incluida la enfermedad de Pick), parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Korsakoff, enfermedad de Binswanger, demencia asociada al VIH, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), esclerosis múltiples, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, hidrocefalia de presión normal y síndrome de Down;
 30 (11) deterioro cognitivo leve (deterioro cognitivo, sin demencia);
 (12) disfunción de células β en enfermedades pancreáticas;
 (13) glaucoma;
 (14) ansiedad;
 (15) depresión y otros trastornos afectivos; depresión típica (melancólica) y atípica; distimia; depresión
 35 posparto; trastorno afectivo bipolar; trastornos afectivos inducidos por las drogas; ansiedad; trastorno de estrés posttraumático; pánico; fobias;
 (16) delirio y estado confusional agudo;
 (17) enfermedad inflamatoria;
 (18) osteoporosis;
 40 (19) infarto de miocardio, por ejemplo, para prevenir la disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio; o
 (20) accidente cerebrovascular, por ejemplo, para limitar la pérdida neuronal isquémica después de un accidente cardiovascular;

45 o:

- (1) hiperglicemia;
 (2) intolerancia a la glucosa y la tolerancia alterada a la glucosa;
 (3) resistencia a la insulina;
 50 (4) hiperlipidemia;
 (5) hipertrigliceridemia;
 (6) hipercolesterolemia;
 (7) niveles bajos de HDL;
 (8) niveles altos de LDL;
 55 (9) reestenosis vascular;
 (10) obesidad abdominal;
 (11) enfermedad neurodegenerativa;
 (12) retinopatía;
 (13) neuropatía;
 60 (14) hipertensión; o
 (15) otras enfermedades en las que la resistencia a la insulina es un componente;

o:

65 un efecto adverso de los glucocorticoides utilizados para tratar enfermedades inflamatorias, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades de la piel, artritis reumatoide y otras artropatías,

ES 2 540 547 T3

enfermedad intestinal inflamatoria y artritis de células gigantes/polimialgia reumática;

o:

5 síndrome metabólico, que incluye trastornos como diabetes de tipo 2 y obesidad y trastornos asociados, incluidos resistencia a la insulina, hipertensión, trastornos de los lípidos y los trastornos cardiovasculares, tales como cardiopatía isquémica (coronaria);

o:

10 un trastorno del SNC tal como deterioro cognitivo leve y demencia precoz, incluida la enfermedad de Alzheimer.