

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 692**

51 Int. Cl.:

**C07D 409/14** (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)  
**C07D 451/02** (2006.01)  
**C07D 451/04** (2006.01)  
**C07D 451/06** (2006.01)  
**A61K 31/4535** (2006.01)  
**A61K 31/46** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2011 E 11709770 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2563780**

54 Título: **(8-aza-biciclo[3.2.1bicyclo[oct-8-il]-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofeno-3-il]-metanonas 3,3-disustituidas como inhibidores de 11 $\beta$ -HSD1**

30 Prioridad:

**29.04.2010 US 329453 P**

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

**21.08.2015**

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**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 543 692 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

(8-aza-biciclo[3.2.1]biciclo[oct-8-il]-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofeno-3-il]-metanonas 3,3-disustituídas como inhibidores de 11β-HSD1

5

**Campo de la técnica**

La presente invención pertenece en general al campo de los compuestos terapéuticos. Más específicamente la presente invención pertenece a ciertos compuestos (8-aza-biciclo[3.2.1]biciclo[oct-8-il]-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofeno-3-il]-metanona 3,3-disustituída, 6-aza-biciclo[3.1.1]hept-6-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofeno-3-il]-metanona 3,3-disustituída, y piperidin-1-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofeno-3-il]-metanona 4,4-disubstituida que, entre otros, inhiben la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β-HSD1). La presente invención también pertenece a las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y tales compuestos y composiciones para su uso, tanto in vitro como in vivo, para inhibir la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1; para tratar trastornos que se mejoran por la inhibición de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1; para tratar el síndrome metabólico, que incluye trastornos tales como la diabetes tipo 2 y la obesidad, y trastornos asociados que incluyen la resistencia a la insulina, hipertensión, trastornos lipídicos y trastornos cardiovasculares tales como la enfermedad cardíaca isquémica (coronaria); para tratar trastornos del SNC tales como la alteración cognitiva leve y la demencia precoz, que incluyen la enfermedad de Alzheimer; etc.

10

15

20

**Antecedentes**

Se citan varias publicaciones en el presente documento con el fin de describir más completamente y desvelar la invención y el estado de la técnica a la que pertenece la invención.

25

A lo largo de la presente especificación, que incluyen las reivindicaciones siguientes, a menos que el contexto necesite otra cosa, la palabra "comprender", y las variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un número entero establecido o etapa o grupo de números enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

30

Se debe señalar que, como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen las referencias plurales a menos de que el contexto dicte claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de tales vehículos, y similar.

35

Los intervalos se expresan a menudo en el presente documento como desde "aproximadamente" un valor en particular, y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, con el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otra realización.

40

Los glucocorticoides (cortisol en el hombre, corticosterona en roedores) son hormonas que regulan un intervalo de rutas que están implicadas en el estrés y la señalización metabólica. Son antagonistas de la acción de la insulina y altera la captación de glucosa dependiente de la insulina, aumenta la lipólisis, y aumenta la gluconeogénesis hepática. Estos efectos son evidentes en el síndrome de Cushing, que se produce por elevados niveles circulantes de glucocorticoides. Las características del síndrome de Cushing son diversas y reflejan la distribución de los receptores de glucocorticoides por el cuerpo. Incluyen un grupo de anomalías metabólicas (obesidad central/visceral, resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipidemia) y cardiovasculares (hipertensión) que, cuando se observan en pacientes sin el síndrome de Cushing, constituye el síndrome metabólico. Estas anomalías confieren un riesgo sustancial de enfermedad cardiovascular. Además, el síndrome de Cushing se asocia con manifestaciones neuropsiquiátricas que incluyen depresión y discapacidad cognitiva. Las características del síndrome de Cushing son reversibles al retirar la causa del exceso de glucocorticoides.

45

50

Se reconoce que la actividad de los glucocorticoides se controla a nivel tisular por la conversión intracelular del cortisol activo y la cortisona inactiva por las 11β-hidroxiesteroides deshidrogenasas (véase, por ejemplo, Seckl et al., 2001). Estas enzimas se encuentran en dos isoformas distintas. La 11β-HSD1, que cataliza la reacción que activa la cortisona, se expresa en el hígado, tejido adiposo, cerebro, músculo esquelético, músculo liso vascular y otros órganos, mientras que la 11β-HSD2, que inactiva el cortisol, se expresa predominantemente en el riñón. La inhibición farmacológica de 11β-HSD1 en la rata y el hombre con carbenoxolona (véase, por ejemplo, Walker et al., 1995), y knockout transgénico en ratones (véase, por ejemplo, Kotelevtsev et al., 1997), da como resultado un aumento de la sensibilidad hepática a la insulina y una reducción de la gluconeogénesis y glucogenólisis, sugiriendo que la inhibición de la 11β-HSD1 será un tratamiento útil en la diabetes tipo 2 y otros síndromes de resistencia a la insulina. Además, los ratones que carecen de 11β-HSD1 poseen bajos niveles de triglicéridos, aumento del colesterol HDL, y aumento de niveles de apo-lipoproteína A-I (véase, por ejemplo, Morton et al., 2001), lo que sugiere que los inhibidores de la 11β-HSD1 pueden ser útiles en el tratamiento de la aterosclerosis.

55

60

65

La unión entre la 11β-HSD1 y el síndrome metabólico se ha fortalecido por los estudios en ratones transgénicos y el

hombre. Los ratones knockout 11 $\beta$ -HSD1 de dos fondos genéticos diferentes están protegidos de la obesidad alimentaria (véase, por ejemplo, Morton et al., 2004), mientras que la administración de carbenoxolona a los pacientes con diabetes tipo 2 aumenta la sensibilidad a la insulina (véase, por ejemplo, Andrews et al., 2003). Aunque la 11 $\beta$ -HSD1 del hígado ejerce una influencia importante en la enfermedad metabólica es evidente que la 11 $\beta$ -HSD1 del tejido adiposo también es importante en la enfermedad metabólica. Los ratones con sobreexpresión transgénica de 11 $\beta$ -HSD1 en el tejido adiposo (véase, por ejemplo, Masuzaki et al., 2001) tiene un síndrome metabólico y obesidad más profundos que los ratones con sobre-expresión en el hígado (véase, por ejemplo, Paterson et al., 2004). En seres humanos obesos, la actividad de la 11 $\beta$ -HSD1 está aumentada en el tejido adiposo, pero la actividad de la enzima está disminuida en el hígado (véase, por ejemplo, Rask et al., 2001). En los seres humanos con diabetes tipo 2, la actividad de 11 $\beta$ -HSD1 está aumentada similarmente en el tejido adiposo y sostenida en el hígado (véase, por ejemplo, Stimson et al., 2010).

En el SNC, la 11 $\beta$ -HSD1 se expresa altamente en regiones importantes para el conocimiento tales como el hipocampo, corteza frontal, y cerebelo (véase, por ejemplo, Moisan et al., 1990). El cortisol elevado se asocia con la disfunción cognitiva, y los glucocorticoides tienen un intervalo de efectos neurotóxicos. Los ratones knockout 11 $\beta$ -HSD1 están protegidos contra la disfunción cognitiva relacionada con la edad (véase, por ejemplo, Yau et al., 2001), mientras que la administración del inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 carbenoxolona ha demostrado que aumenta la función cognitiva en hombres ancianos y diabéticos tipo 2 que tienen una alteración selectiva de la memoria verbal (véase, por ejemplo, Sandeep et al., 2004). Por lo tanto, los inhibidores de la 11 $\beta$ -HSD1 tienen una utilidad terapéutica potencial en el tratamiento de enfermedades tales como la Enfermedad de Alzheimer, que se caracteriza por alteración cognitiva.

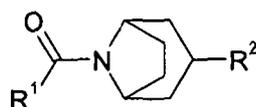
Las isozimas de 11 $\beta$ -HSD1 también se expresan en la pared de los vasos sanguíneos (véase, por ejemplo, Walker et al., 1991; Christy et al., 2003). La 11 $\beta$ -HSD1 se expresa en el músculo liso vascular, mientras que la 11 $\beta$ -HSD2 se expresa en las células endoteliales en donde modula la vasodilatación dependiente del endotelio (véase, por ejemplo, Hadoke et al., 2001). Los ratones knockout 11 $\beta$ -HSD1 tienen una función vascular normal, pero muestran un aumento de angiogénesis en respuesta a la inflamación o la isquemia (véase, por ejemplo, Small et al., 2005) y proliferación neo íntima reducida tras la lesión arterial intraluminal o angioplastia. Estos ofrecen un potencial terapéutico en el tratamiento del infarto de miocardio, ya que la inhibición de la 11 $\beta$ -HSD1 puede aumentar la revascularización de tejidos isquémicos, y en enfermedad vascular aterosclerótica oclusiva.

Los estudios han demostrados que la 11 $\beta$ -HSD1 afecta a la presión intraocular en el hombre (véase, por ejemplo, Rauz et al., 2001). La inhibición de la 11 $\beta$ -HSD1 puede ser útil para la reducción de la presión intraocular en el tratamiento del glaucoma.

Los glucocorticoides están implicados en la regulación de la formación de hueso y el desarrollo del esqueleto. El tratamiento de voluntarios sanos con carbenoxolona da lugar a un descenso en los marcadores de resorción ósea que sugiere que la 11 $\beta$ -HSD1 tiene un papel en la resorción ósea (véase, por ejemplo, Cooper et al., 2000). Los inhibidores de la 11 $\beta$ -HSD1 se podrían utilizar como agentes protectores en el tratamiento de la osteoporosis.

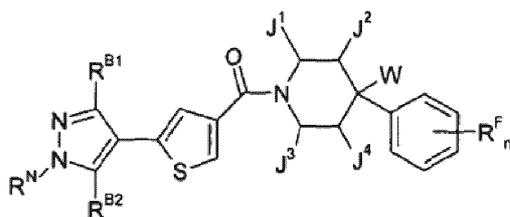
Ciertos compuestos que inhiben la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1) que son útiles en el tratamiento, control y/o prevención de trastornos (por ejemplo, enfermedades) que responden a la inhibición de la 11 $\beta$ -HSD1 se describen en la (PCT) solicitud de patente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

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

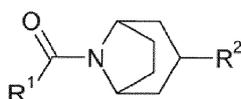


Los inventores han descubierto una clase de compuestos especialmente preferidos, que inhiben la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1), y que adicionalmente tiene propiedades farmacocinéticas y/o de estabilidad microsómica, y que son útiles en el tratamiento, control y/o prevención de trastornos (por ejemplo, enfermedades) que responden a la inhibición de la 11 $\beta$ -HSD1.

El documento WO 2011/033255 A1 (24 de marzo de 2011; Universidad de Edimburgo D1) describe ciertos compuestos de la siguiente fórmula que inhibe la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1), y que son útiles para tratar trastornos que se mejoran con la inhibición de la 11 $\beta$ -HSD1.

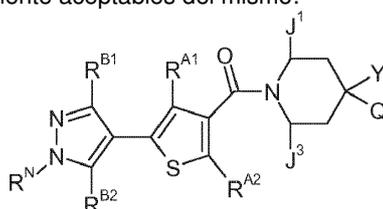


5 El documento WO 2010/023161 A1 (04 de marzo de 2010; Boehringer Ingelheim) describe ciertos compuestos de la fórmula siguiente que inhibe la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1), y que son útiles para el tratamiento y prevención de enfermedades que pueden influenciarse por la inhibición de esta enzima, tales como enfermedades metabólicas, en particular, diabetes tipo 2, obesidad, y dislipidemia.



## 10 Sumario de la invención

Un primer aspecto de la invención es un compuesto seleccionado entre los compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



15 en la que:

- J<sup>1</sup> y -J<sup>3</sup> tomados juntos forman -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; y en la que:
- Q es independientemente pirid-2-ilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>; o
- 20 - Q es independientemente pirimidin-2-ilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>;

en la que:

n es independientemente 0, 1, 2 o 3;

25

y en la que:

cada -R<sup>F</sup> es independientemente -R<sup>Z</sup>, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>Z</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>ZZ</sup>, -NR<sup>ZZ</sup><sub>2</sub>, azetidino, piperidino, piperidino, piperazino, morfolino o azepino;

30

en la que cada -R<sup>Z</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -OH, -OR<sup>ZZ</sup>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCHF<sub>2</sub> y -OCF<sub>3</sub>;

en la que cada -R<sup>ZZ</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado; y

35

en la que cada azetidino, piperidino, piperidino, piperazino, morfolino y azepino está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;

y en la que:

- Y es independientemente -OH, -OR<sup>YA</sup>, -F, -Cl o -CN;
- 40 en la que -R<sup>YA</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado;

y en la que:

- R<sup>A1</sup> es independientemente -H o -R<sup>AA</sup>;
- 45 - R<sup>A2</sup> es independientemente -H o -R<sup>AA</sup>;

en la que:

cada -R<sup>AA</sup> es independientemente -R<sup>AA1</sup>, -F, -Cl o -CN; y

50

cada -R<sup>AA1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más

grupos -F;

y en la que:

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

en la que:

- 10 cada  $-R^{BB}$  es independientemente  $-R^{BB1}$ , -F, -Cl o -CN; y  
 cada  $-R^{BB1}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -F;

y en la que:

- 15 -  $R^N$  es independientemente -H o  $-R^{NN}$ ;  
 -  $R^{NN}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

En una realización, -Y y el puente  $-CH_2CH_2-$  se sitúan en la misma cara del anillo de piperidina.

- 20 En una realización, -Y y el puente  $-CH_2CH_2-$  se sitúan en caras opuestas del anillo de piperidina.

En una realización, -Q es independientemente pirid-2-ilo; y tiene n sustituyentes  $-R^F$ .

- 25 En una realización, -Q es independientemente pirimidin-2-ilo; y tiene n sustituyentes  $-R^F$ .

En una realización, n es independientemente 0 o 1.

En una realización, n es independientemente 1.

- 30 En una realización, n es independientemente 0.

En una realización:

- 35 cada  $-R^F$ , de estar presente, es independientemente  $-R^Z$ , -F, -Cl,  $-CF_3$ , -OH,  $-OR^Z$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{ZZ}$  o  $-NR^{ZZ}_2$ ;  
 y  
 cada  $-R^Z$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado no sustituido.

- 40 En una realización, cada  $-R^F$ , de estar presente, es independientemente -Me, -Et, -F, -Cl,  $-CF_3$ , -OH, -OMe,  $-OCF_3$ ,  $-NH_2$ , -NHMe o -NMe<sub>2</sub>.

En una realización, cada  $-R^F$ , de estar presente, es independientemente -Me, -F, -Cl,  $-CF_3$ , -OMe,  $-OCF_3$  o -NMe<sub>2</sub>.

En una realización, Y es independientemente -OH, -F, -CN o -OMe.

- 45 En una realización, Y es independientemente -OH.

En una realización, Y es independientemente -F.

- 50 En una realización, Y es independientemente -CN.

En una realización, Y es independientemente -OMe.

En una realización:

- 55 -  $R^{A1}$  es independientemente -H; y  
 -  $R^{A2}$  es independientemente -H.

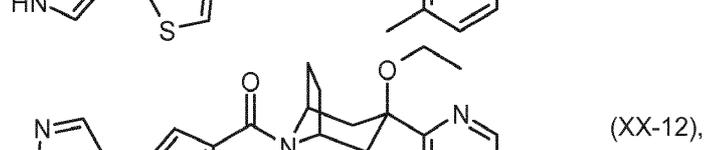
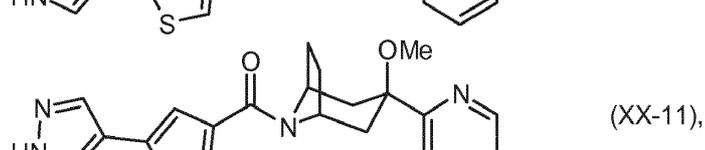
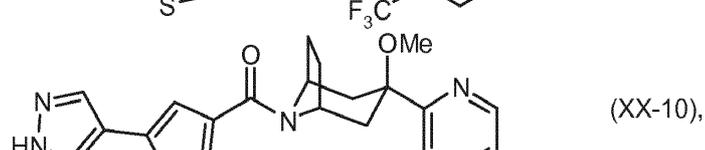
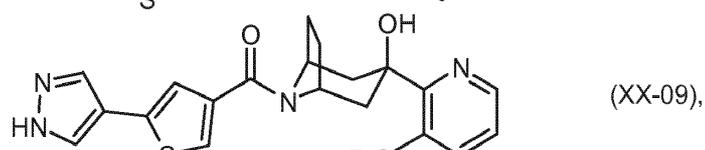
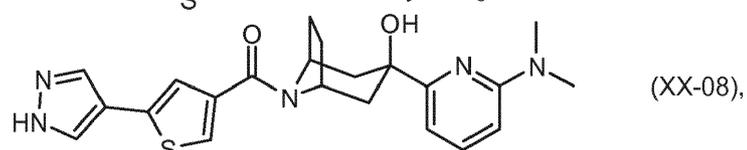
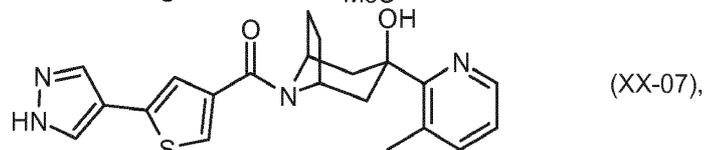
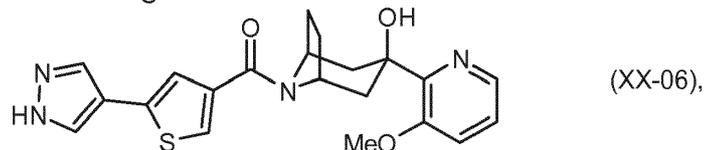
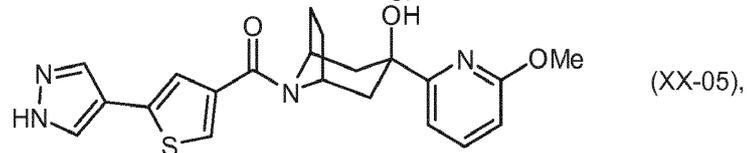
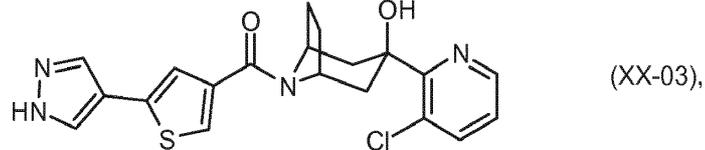
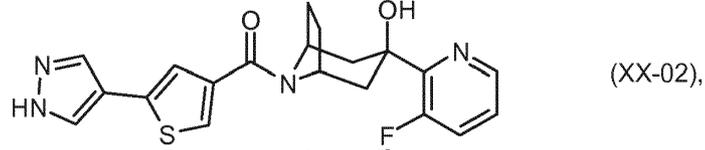
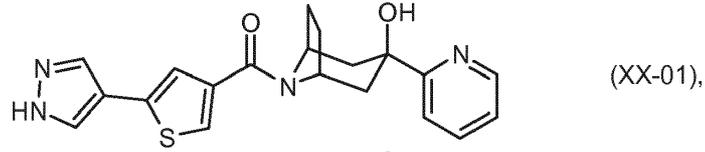
En una realización:

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

En una realización,  $-R^N$  es independientemente -H.

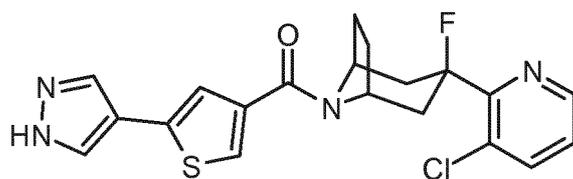
65

En una realización, el compuesto se selecciona entre compuestos de las siguientes fórmulas, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



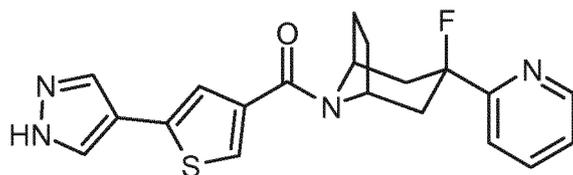
5

10



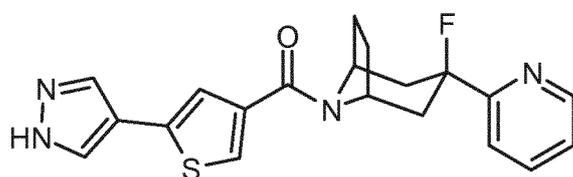
(XX-13),

Mezcla PA



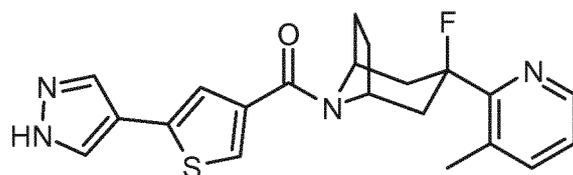
(XX-14),

Isómero 1 PA



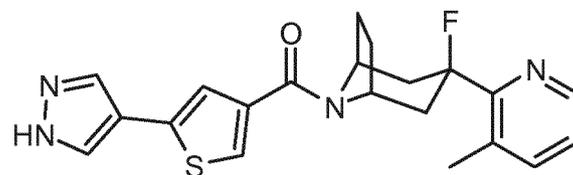
(XX-15),

Isómero 2 PA



(XX-16),

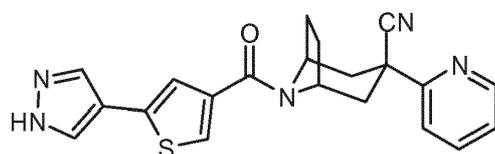
Isómero 1 PA



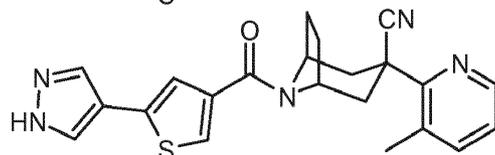
(XX-17),

Isómero 2 PA

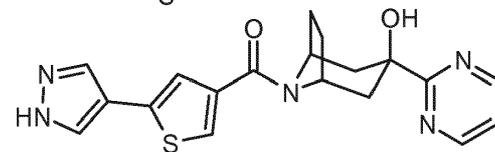
5



(XX-18),

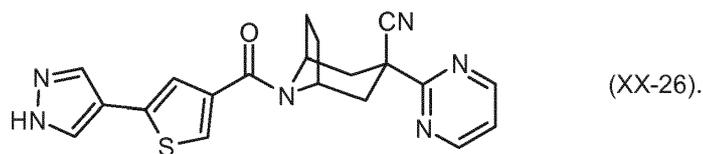


(XX-19),

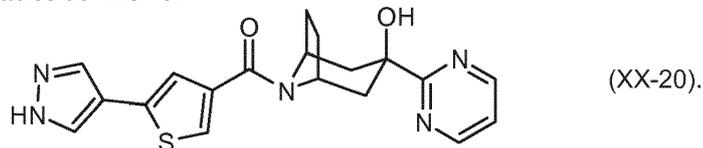


(XX-20),

y

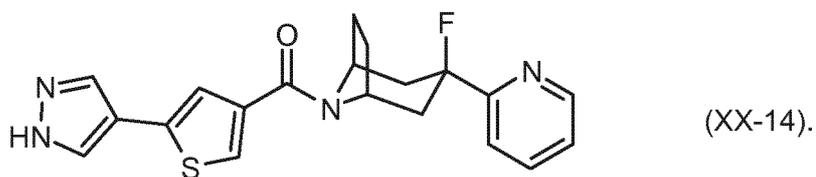


En una realización, el compuesto se selecciona entre el siguiente compuesto y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



5

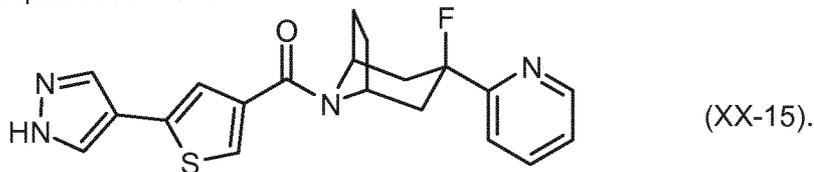
En una realización, el compuesto se selecciona entre el siguiente compuesto y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



Isómero 1 PA

10

En una realización, el compuesto se selecciona entre el siguiente compuesto y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



Isómero 2 PA

15 Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 Un tercer aspecto de la invención es un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de mezclar un compuesto del primer aspecto, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Un cuarto aspecto de la invención es un método para inhibir la función de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 en una célula, in vitro, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz del primer aspecto.

25 Un quinto aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por medio de terapia.

Un sexto aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto para su uso en un método de tratamiento o prevención de un trastorno del cuerpo humano o animal que se mejora por la inhibición de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 por medio de terapia.

30

Un sexto aspecto de la invención es el uso de un compuesto del primer aspecto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno del cuerpo humano o animal que se mejora por la inhibición de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.

35 En una realización, el tratamiento o prevención es el tratamiento o prevención de:

- (1) síndrome de Cushing;
  - (2) diabetes tipo 2 y tolerancia alterada a la glucosa;
  - (3) síndromes de resistencia a la insulina tales como la distrofia miotónica, Prader Willi, lipodistrofias, síndrome de ovario poliquístico, diabetes gastrointestinal, etc.;
  - (4) obesidad y sobrepeso;
- 40

- (5) trastornos lipídicos incluyendo dislipidemia;
- (6) aterosclerosis y sus secuelas, incluyendo infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica;
- (7) Síndrome Metabólico;
- (8) esteatohepatitis/hígado graso y enfermedad de hígado graso de no alcohólicos;
- 5 (9) alteración cognitiva 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 por multi-infarto, demencia por cuerpos de Lewy, demencia fronto-temporal (incluyendo la enfermedad de Pick), parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Korsakoff, enfermedad de Binswanger, demencia asociada a VIH, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD),
- 10 esclerosis múltiple, enfermedad de la neurona motora, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, hidrocefalia de presión normal, y síndrome de Down;
- (11) alteración cognitiva leve (alteración cognitiva, no demencia);
- (12) disfunción de células  $\beta$  en enfermedad pancreática;
- (13) glaucoma;
- 15 (14) ansiedad;
- (15) depresión y otros trastornos afectivos; depresión típica (melancólica) y atípica; distimia; depresión post parto; trastorno afectivo bipolar; trastornos afectivos inducidos por drogas; ansiedad; trastorno de estrés post-traumático; pánico; fobias;
- (16) delirio y estado de confusión agudo:
- 20 (17) enfermedad inflamatoria;
- (18) osteoporosis;
- (19) infarto de miocardio, por ejemplo, para prevenir la disfunción ventricular izquierda tras el infarto de miocardio; o
- (20) ictus, por ejemplo, para limitar la pérdida neuronal isquémica tras un accidente cardiovascular;

25 o:

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

45 o:

un efecto adverso de los glucocorticoides que se utilizan para tratar las enfermedades inflamatorias, tales como el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades cutáneas, artritis reumatoide y otras artropatías, enfermedad inflamatoria intestinal, y artritis de células gigantes/polimialgia reumática;

50 o:

el síndrome metabólico, que incluye trastornos tales como diabetes tipo 2 y obesidad y trastornos asociados que incluyen resistencia a la insulina, hipertensión, trastornos lipídicos y trastornos cardiovasculares tales como enfermedad cardíaca isquémica (coronaria);

55 o:

un trastorno del SNC tal como alteración cognitiva leve y demencia precoz, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

60 **DESCRIPCIÓN**

Se describen en el presente documento ciertos compuestos (8-aza-biciclo[3.2.1]biciclo[oct-8-il]-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofeno-3-il]-metanona 3,3-disustituída, 6-aza-biciclo[3.1.1]hept.6-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofeno-3-il]-metanona 3,3-disustituída, y piperidin-1-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofeno-3-il]-metanona 4,4-disustituída (a los que se refiere el presente documento como compuestos DSPT), como se describen en el presente documento.

También se describe en el presente documento una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto DSPT, como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 También se describe en el presente documento un método para preparar una composición (por ejemplo una composición farmacéutica) que comprende la etapa de mezclar un compuesto DSPT, como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 También se describe en el presente documento un método para inhibir la función de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1) (por ejemplo, en una célula), in vitro o in vivo, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz del compuesto DSPT, como se describe en el presente documento.

15 También se describe en el presente documento un método de tratamiento que comprende la administración a un sujeto que necesita tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto DSPT, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

También se describe en el presente documento un compuesto DSPT como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

20 También se describe en el presente documento es el uso de un compuesto DSPT, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento.

25 En una realización, el tratamiento es el tratamiento o prevención de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que se mejora con la inhibición de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1).

30 En una realización, el tratamiento es el tratamiento o prevención de un síndrome metabólico, que incluye afecciones tales como la diabetes tipo 2 y la obesidad, y trastornos asociados que incluyen la resistencia a la insulina, hipertensión, trastornos lipídicos, y trastornos cardiovasculares tales como enfermedad cardíaca isquémica (coronaria).

35 En una realización, el tratamiento es el tratamiento o la prevención de un trastorno del SNC (por ejemplo, una enfermedad del SNC) tal como la alteración cognitiva leve, y demencia precoz, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

40 También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto DSPT, como se describe en el presente documento, preferentemente proporcionado como una composición farmacéutica y en un envase adecuado y/o con un envasado adecuado; y (b) instrucciones de uso, por ejemplo, instrucciones por escrito de cómo administrar el compuesto.

45 También se describe en el presente documento un compuesto DSPT que se *puede obtener* por un método de síntesis como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

También se describe en el presente documento un compuesto DSPT que se *obtiene* por un método de síntesis como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

50 También se describe en el presente documento nuevos intermediarios, como se describen en el presente documento, que son adecuados para su uso en los métodos de síntesis que se describen en el presente documento.

También se describe en el presente documento el uso de tales nuevos intermediarios, como se describe en el presente documento, en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

55 Como apreciará un experto en la técnica, las características y las realizaciones preferidas de un aspecto también pertenecerán a otros aspectos.

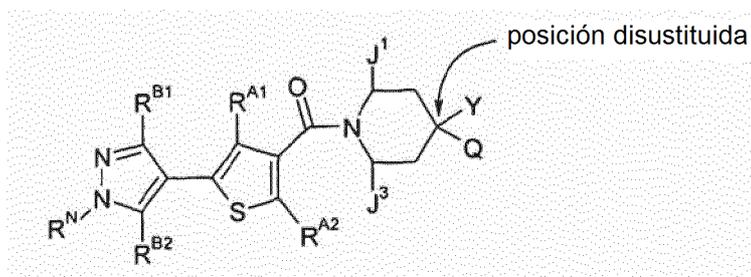
## Descripción detallada

### Compuestos

60 En el presente documento se describen ciertos compuestos 3,3-*disustituido*-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona, 3,3-*disustituido*-(6-aza-biciclo[3.1.1]hept-6-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona, y 4,4-*disustituido*-piperidin-1-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona (por comodidad, se denominan en su conjunto en el presente documento como "compuestos DSPT"), que se refieren a los siguientes compuestos:

1		(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona
2		(6-Aza-biciclo[3.1.1]hept-6-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona
3		Piperidin-1-il-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona

Los compuestos descritos en el presente documento se caracterizan, al menos en parte, por la presencia de dos sustituyentes, Y y Q, en la posición *para* con respecto al átomo de nitrógeno de piperidina, como se ilustra a continuación.

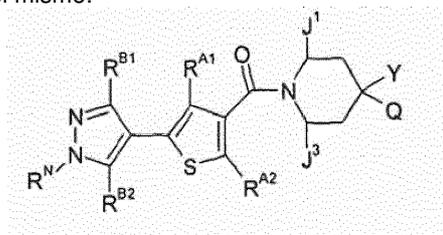


5

Algunas realizaciones descritas en el presente documento incluyen lo siguiente:

10

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



en la que:

15

- J<sup>1</sup> y J<sup>3</sup> tomados juntos forman -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-; o
- J<sup>1</sup> es -H y J<sup>3</sup> es -H;

y en la que:

20

- Q es independientemente heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>;

en la que:

n es independientemente 0, 1, 2 o 3;

25

y en la que:

30

cada -R<sup>F</sup> es independientemente -R<sup>Z</sup>, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>Z</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>ZZ</sup>, -NR<sup>ZZ</sup><sub>2</sub>, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o azepino;  
 en la que cada -R<sup>Z</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -OH, -OR<sup>ZZ</sup>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub> y -OCF<sub>3</sub>;  
 en la que cada -R<sup>ZZ</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado; y

en la que cada azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino y azepino está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;

y en la que:

- 5
- Y es independientemente -Y<sup>1</sup>, -Y<sup>2</sup>, -Y<sup>3</sup>, -Y<sup>4</sup>, -Y<sup>5</sup>, -Y<sup>6</sup> o -Y<sup>7</sup>;
  - Y<sup>1</sup> es independientemente -OH;
  - Y<sup>2</sup> es independientemente -Y<sup>2A</sup>, -Y<sup>2B</sup>, -Y<sup>2C</sup> o -Y<sup>2D</sup>;
  - Y<sup>3</sup> es independientemente -Y<sup>3A</sup>, -Y<sup>3B</sup>, -Y<sup>3C</sup> o -Y<sup>3D</sup>;
- 10
- Y<sup>4</sup> es independientemente -F o -Cl;
  - Y<sup>5</sup> es independientemente -CN;
  - Y<sup>6</sup> es independientemente -NH<sub>2</sub>;
  - Y<sup>7</sup> es independientemente -Y<sup>7A</sup>, -Y<sup>7B</sup> o -Y<sup>7C</sup>;

15 en la que:

- Y<sup>2A</sup> es independientemente -OR<sup>YA</sup>;
  - Y<sup>2B</sup> es independientemente -OR<sup>YB</sup>;
  - Y<sup>2C</sup> es independientemente -OR<sup>YC</sup>;
- 20
- Y<sup>2D</sup> es independientemente -OR<sup>YD</sup>;
  - Y<sup>3A</sup> es independientemente -R<sup>YA</sup>;
  - Y<sup>3B</sup> es independientemente -R<sup>YB</sup>;
  - Y<sup>3C</sup> es independientemente -R<sup>YC</sup>;
  - Y<sup>3D</sup> es independientemente -R<sup>YD</sup>;
- 25
- Y<sup>7A</sup> es independientemente -NHR<sup>YA</sup>, -NHR<sup>YB</sup>, -NHR<sup>YC</sup> o -NHR<sup>YD</sup>;
  - Y<sup>7B</sup> es independientemente -NR<sup>YA</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>YB</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>YC</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>YD</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>YAR</sup><sub>YB</sub>, -NR<sup>YAR</sup><sub>YC</sub>, -NR<sup>YAR</sup><sub>YD</sub> -NR<sup>YBR</sup><sub>YC</sub> -NR<sup>YBR</sup><sub>YD</sub> o -NR<sup>YCR</sup><sub>YD</sub>;
  - Y<sup>7C</sup> es independientemente azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o azepino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -Y<sup>7X</sup>, en la que cada -Y<sup>7X</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;
- 30

en la que:

- 35
- cada -R<sup>YA</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado;
  - cada -R<sup>YB</sup> es independientemente halo-alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado;
  - cada -R<sup>YC</sup> es independientemente hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado;
  - cada -R<sup>YD</sup> es independientemente cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado;

y en la que:

- 40
- R<sup>A1</sup> es independientemente -H o -R<sup>AA</sup>;
  - R<sup>A2</sup> es independientemente -H o -R<sup>AA</sup>;

en la que:

- 45
- cada -R<sup>AA</sup> es independientemente -R<sup>AA1</sup>, -R<sup>AA2</sup> o -R<sup>AA3</sup>;

en la que:

- 50
- cada -R<sup>AA1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -F;
  - cada -R<sup>AA2</sup> es independientemente -F o -Cl;
  - cada -R<sup>AA3</sup> es independientemente -CN;

55 y en la que:

- R<sup>B1</sup> es independientemente -H o -R<sup>BB</sup>;
- R<sup>B2</sup> es independientemente -H o -R<sup>BB</sup>;

60 en la que:

- cada -R<sup>BB</sup> es independientemente -R<sup>BB1</sup>, -R<sup>BB2</sup> o -R<sup>BB3</sup>;

en la que:

- 65
- cada -R<sup>BB1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o

más grupos -F;  
 cada -R<sup>BB2</sup> es independientemente -F o -Cl;  
 cada -R<sup>BB3</sup> es independientemente -CN;

5 y en la que:

- R<sup>N</sup> es independientemente -H o -R<sup>NN</sup>;
- R<sup>NN</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado.

10 Para que no haya lugar a dudas, no se pretende que el anillo de pirazol (mostrado en el extremo izquierdo de la fórmula anterior) se condense a ningún otro anillo. Por ejemplo, no se pretende que -R<sup>N</sup> y -R<sup>B2</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, formen un anillo.

15 Para que no haya lugar a dudas, no se pretende que el anillo de tienilo (mostrado en el centro de la fórmula anterior) se condense a ningún otro anillo. Por ejemplo, no se pretende que -R<sup>A1</sup> y -R<sup>B1</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, formen un anillo.

20 Para que no haya lugar a dudas, no se pretende que el anillo de piperidina o el anillo de 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo o el anillo de 6-aza-biciclo[3.1.1]hept-6-ilo (mostrados en el extremo derecho de la fórmula anterior) se condense a ningún otro anillo. Por ejemplo, no se pretende que -J<sup>1</sup> y -Y, junto con los átomos a los que están unidos, formen un anillo.

25 El término "halo-alquilo C<sub>1-6</sub>", como se usa en este documento, se refiere a un alquilo C<sub>1-6</sub> que lleva uno o más grupos halo, por ejemplo, -F, -Cl, -Br, -I, como en, por ejemplo, -CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

El término "hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>", como se usa en este documento, se refiere a un alquilo C<sub>1-6</sub> que lleva uno o más grupos hidroxilo, es decir, -OH, como en, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>OH.

30 El índice "C<sub>5-10</sub>" en el término "heteroarilo C<sub>5-10</sub>" se refiere al número (es decir, de 5 a 10) de átomos aromáticos en el anillo, ya sea carbono o un heteroátomo, que forman la estructura anular del grupo heteroarilo. De esta manera, pirazolilo es un ejemplo de heteroarilo C<sub>5</sub>; piridilo es un ejemplo de heteroarilo C<sub>6</sub>; benzotiazolilo es un ejemplo de heteroarilo C<sub>9</sub>; y quinolinilo es un ejemplo de heteroarilo C<sub>10</sub>.

#### Los Grupos J<sup>1</sup> y -J<sup>3</sup>

35 (2) Un compuesto de acuerdo con el punto (1), en el que -J<sup>1</sup> y -J<sup>3</sup> tomados juntos forman -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-.

(3) Un compuesto de acuerdo con el punto (1), en el que -J<sup>1</sup> y -J<sup>3</sup> tomados juntos forman -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.



(4) Un compuesto de acuerdo con el punto (1), en el que -J<sup>1</sup> y -J<sup>3</sup> tomados juntos forman -CH<sub>2</sub>-.



45 (5) Un compuesto de acuerdo con el punto (1), en el que -J<sup>1</sup> es -H y -J<sup>3</sup> es -H.



#### El Grupo -Q

50 (6) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.

55 (7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, furazanilo, [1.3.4]oxadiazolilo, [1.2.4]oxadiazolilo, [1.2.5]tiadiazolilo, [1.3.4]tiadiazolilo, [1.2.4]tiadiazolilo, 2H-[1.2.3]triazolilo, 4H-[1.2.4]triazolilo, 1H-[1.2.4]triazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, [1,3,5]triazinilo, [1.2.3]triazinilo, [1.2.4]triazinilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, indazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.

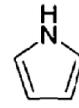
60



furano



tiofeno



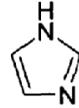
pirrol



oxazol



tiazol



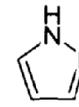
imidazol



isoxazol



isotiazol



pirazol



furazan



[1,3,4]oxadiazol



[1,2,4]oxadiazol



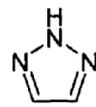
[1,2,5]tiadiazol



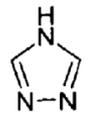
[1,3,4]tiadiazol



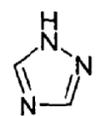
[1,2,4]tiadiazol



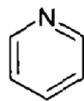
2H-[1,2,3]triazol



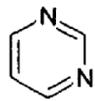
4H-[1,2,4]triazol



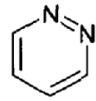
1H-[1,2,4]triazol



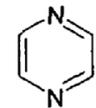
piridina



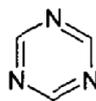
pirimidina



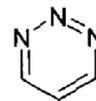
piridazina



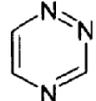
pirazina



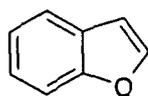
[1,3,5]triazina



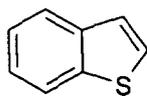
[1,2,3]triazina



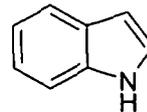
[1,2,4]triazina



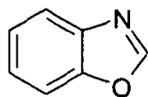
benzofurano



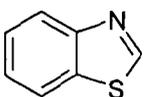
benzotiofeno



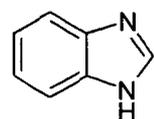
indol



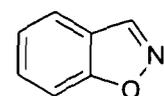
benzooxazol



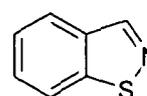
benzotiazol



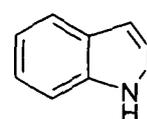
benzoimidazol



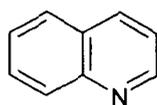
benzoisoxazol



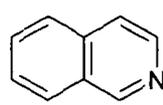
benzoisotiazol



indazol



quinolina



isoquinolina

- 5 (8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo o indazolilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 10 (9) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o benzotiazolilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- (10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente heteroarilo C<sub>5-6</sub>, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 15 (11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 20 (12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- (13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 25 (14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente piridilo o pirimidinilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- (15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente piridilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 30 (16) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente pirid-2-ilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- (17) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente pirid-3-ilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 35

- (18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente pirid-4-ilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 5 (19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente pirimidinilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- (20) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente pirimidin-2-ilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 10 (21) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente pirimidin-4-ilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- (22) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente pirimidin-5-ilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 15 (23) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente piridazinilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- (24) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente piridazin-3-ilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 20 (25) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente piridazin-4-ilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- (26) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente pirazinilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 25 (27) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente pirazin-2-ilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 30 (28) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, o tiazolilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- (29) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente tiazolilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 35 (30) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente tiazol-2-ilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- (31) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente tiazol-4-ilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 40 (32) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente tiazol-5-ilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 45 (33) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente imidazolilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- (34) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente imidazol-2-ilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 50 (35) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente imidazol-4-ilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- (36) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente imidazol-5-ilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 55 (37) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente pirazolilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 60 (38) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente pirazol-3-ilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- (39) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente pirazol-4-ilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 65

- (40) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente pirazol-5-ilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 5 (41) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente oxazolilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- (42) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente oxazol-2-ilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 10 (43) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente oxazol-4-ilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- (44) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente oxazol-5-ilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 15 (45) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente benzotiazolilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 20 (46) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en el que -Q es independientemente benzotiazol-2-ilo, y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.

El Índice n

- 25 (47) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (46), en el que n es independientemente 0, 1 o 2.
- (48) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (46), en el que n es independientemente 0 o 1.
- 30 (49) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (46), en el que n es independientemente 1, 2 o 3.
- (50) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (46), en el que n es independientemente 1 o 2.
- 35 (51) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (46), en el que n es independientemente 0.
- (52) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (46), en el que n es independientemente 1.
- 40 (53) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (46), en el que n es independientemente 2.
- 45 (54) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (46), en el que n es independientemente 3.

El Grupo -R<sup>F</sup>

- 50 (55) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (54), en el que cada -R<sup>F</sup>, de estar presente, es independientemente -R<sup>Z</sup>, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>Z</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>ZZ</sup>, -NR<sup>ZZ</sup><sub>2</sub>, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o azepino;
- 55 en el que cada azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino y azepino está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado.
- (56) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (54), en el que cada -R<sup>F</sup>, de estar presente, es independientemente -R<sup>Z</sup>, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>Z</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>ZZ</sup>, -NR<sup>ZZ</sup><sub>2</sub>, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o azepino;
- 60 en el que cada azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino y azepino está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado.
- 65 (57) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (54), en el que cada -R<sup>F</sup>, de estar presente, es independientemente -R<sup>Z</sup>, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>Z</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>ZZ</sup>, -NR<sup>ZZ</sup><sub>2</sub>, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino;

en el que cada pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado.

5 (58) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (54), en el que cada -R<sup>F</sup>, de estar presente, es independientemente -R<sup>Z</sup>, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>Z</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>ZZ</sup> o -NR<sup>ZZ2</sup>.

#### El Grupo -R<sup>Z</sup>

10 (59) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (58), en el que cada -R<sup>Z</sup>, de estar presente, es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -OH, -OR<sup>ZZ</sup>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub> y -OCF<sub>3</sub>.

15 (60) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (58), en el que cada -R<sup>Z</sup>, de estar presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado o cicloalquilo C<sub>3-4</sub> saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -OH, -OR<sup>ZZ</sup>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub> y -OCF<sub>3</sub>.

20 (61) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (58), en el que cada -R<sup>Z</sup>, de estar presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -OH, -OR<sup>ZZ</sup>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub> y -OCF<sub>3</sub>.

25 (62) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (58), en el que cada -R<sup>Z</sup>, de estar presente, es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -OH y -OR<sup>ZZ</sup>.

30 (63) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (58), en el que cada -R<sup>Z</sup>, de estar presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado o cicloalquilo C<sub>3-4</sub> saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -OH y -OR<sup>ZZ</sup>.

35 (64) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (58), en el que cada -R<sup>Z</sup>, de estar presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -OH y -OR<sup>ZZ</sup>.

40 (65) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (58), en el que cada -R<sup>Z</sup>, de estar presente, es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado no sustituido o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado no sustituido.

(66) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (58), en el que cada -R<sup>Z</sup>, de estar presente, es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado no sustituido.

45 (67) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (58), en el que cada -R<sup>Z</sup>, de estar presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado no sustituido o cicloalquilo C<sub>3-4</sub> saturado no sustituido.

50 (68) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (58), en el que cada -R<sup>Z</sup>, de estar presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado no sustituido.

(69) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (58), en el que cada -R<sup>Z</sup>, de estar presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -tBu, ciclopropilo o ciclobutilo.

55 (70) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (58), en el que cada -R<sup>Z</sup>, de estar presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -tBu o ciclopropilo.

(71) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (58), en el que cada -R<sup>Z</sup>, de estar presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

60 (72) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (58), en el que cada -R<sup>Z</sup>, de estar presente, es independientemente -Me o -Et.

#### El Grupo -R<sup>ZZ</sup>

65 (73) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (72), en el que cada -R<sup>ZZ</sup>, de estar presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

(74) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (72), en el que cada -R<sup>ZZ</sup>, de estar presente, es independientemente -Me o -Et.

5 (75) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (72), en el que cada -R<sup>ZZ</sup>, de estar presente, es independientemente -Me.

El Grupo -R<sup>F</sup>: Algunos grupos preferidos

10 (76) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (54), en el que cada -R<sup>F</sup>, de estar presente, es independientemente -Me, -Et, ciclopropilo, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OH, -OMe, -OEt, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NH<sub>2</sub>Et, -NMe<sub>2</sub>, -NEt<sub>2</sub> o -NMeEt.

15 (77) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (54), en el que cada -R<sup>F</sup>, de estar presente, es independientemente -Me, -Et, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHMe o -NMe<sub>2</sub>.

(78) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (54), en el que cada -R<sup>F</sup>, de estar presente, es independientemente -Me, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OMe, -OCF<sub>3</sub> o -NMe<sub>2</sub>.

20 El Grupo -Y

(79) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que -Y es independientemente -Y<sup>1</sup>, -Y<sup>2</sup>, -Y<sup>3</sup>, -Y<sup>4</sup> o -Y<sup>5</sup>.

25 (80) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que -Y es independientemente -Y<sup>1</sup>, -Y<sup>2</sup>, -Y<sup>3</sup> o -Y<sup>4</sup>.

(81) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que -Y es independientemente -Y<sup>1</sup>, -Y<sup>2</sup> o -Y<sup>3</sup>.

30 (82) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que -Y es independientemente -Y<sup>1</sup> o -Y<sup>2</sup>.

35 (83) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que -Y es independientemente -Y<sup>1</sup> o -Y<sup>3</sup>.

(84) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que -Y es independientemente -Y<sup>1</sup>.

40 (85) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que -Y es independientemente -Y<sup>2</sup>.

(86) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que -Y es independientemente -Y<sup>3</sup>.

45 (87) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que -Y es independientemente -Y<sup>4</sup>.

50 (88) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que -Y es independientemente -Y<sup>5</sup>.

(89) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que -Y es independientemente -Y<sup>6</sup> o -Y<sup>7</sup>.

55 (90) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que -Y es independientemente -Y<sup>6</sup>.

(91) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que -Y es independientemente -Y<sup>7</sup>.

60 El Grupo -Y<sup>2</sup>

(92) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (91), en el que -Y<sup>2</sup>, de estar presente, es independientemente -Y<sup>2A</sup>, -Y<sup>2B</sup> o -Y<sup>2C</sup>.

65

(93) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (91), en el que  $-Y^2$ , de estar presente, es independientemente  $-Y^{2A}$  o  $-Y^{2B}$ .

5 (94) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (91), en el que  $-Y^2$ , de estar presente, es independientemente  $-Y^{2A}$

(95) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (91), en el que  $-Y^2$ , de estar presente, es independientemente  $-Y^{2B}$ .

10 (96) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (91), en el que  $-Y^2$ , de estar presente, es independientemente  $-Y^{2C}$ .

15 (97) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (91), en el que  $-Y^2$ , de estar presente, es independientemente  $-Y^{2D}$ .

El Grupo  $-Y^3$

20 (98) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (97), en el que  $-Y^3$ , de estar presente, es independientemente  $-Y^{3A}$ ,  $-Y^{3B}$  o  $-Y^{3C}$ .

(99) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (97), en el que  $-Y^3$ , de estar presente, es independientemente  $-Y^{3A}$  o  $-Y^{3D}$ .

25 (100) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (97), en el que  $-Y^3$ , de estar presente, es independientemente  $-Y^{3A}$ .

(101) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (97), en el que  $-Y^3$ , de estar presente, es independientemente  $-Y^{3B}$ .

30 (102) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (97), en el que  $-Y^3$ , de estar presente, es independientemente  $-Y^{3C}$ .

35 (103) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (97), en el que  $-Y^3$ , de estar presente, es independientemente  $-Y^{3D}$ .

El Grupo  $-Y^4$

40 (104) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (103), en el que  $-Y^4$ , de estar presente, es independientemente  $-F$ .

(105) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (103), en el que  $-Y^4$ , de estar presente, es independientemente  $-Cl$ .

El Grupo  $-Y^7$

45 (106) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (105), en el que  $-Y^7$ , de estar presente, es independientemente  $-Y^{7A}$  o  $-Y^{7B}$ .

50 (107) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (105), en el que  $-Y^7$ , de estar presente, es independientemente  $-Y^{7A}$ .

(108) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (105), en el que  $-Y^7$ , de estar presente, es independientemente  $-Y^{7B}$ .

55 (109) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (105), en el que  $-Y^7$ , de estar presente, es independientemente  $-Y^{7C}$ .

El Grupo  $-Y^{7A}$

60 (110) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (109), en el que  $-Y^{7A}$ , de estar presente, es independientemente  $-NHR^{YA}$ ,  $-NHR^{YB}$  o  $-NHR^{YC}$ .

65 (111) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (109), en el que  $-Y^{7A}$ , de estar presente, es independientemente  $-NHR^{YA}$ ,  $-NHR^{YB}$  o  $-NHR^{YD}$ .

(112) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (109), en el que  $-Y^{7A}$ , de estar presente, es independientemente  $-NHR^{YA}$  o  $-NHR^{YD}$ .

5 (113) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (109), en el que  $-Y^{7A}$ , de estar presente, es independientemente  $-NHR^{YA}$ .

#### El Grupo $-Y^{7B}$

10 (114) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (113), en el que  $-Y^{7B}$ , de estar presente, es independientemente  $-NR^{YA_2}$ ,  $-NR^{YB_2}$ ,  $-NR^{YC_2}$  o  $-NR^{YD_2}$ .

(115) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (113), en el que  $-Y^{7B}$ , de estar presente, es independientemente  $-NR^{YA_2}$ ,  $-NR^{YB_2}$  o  $-NR^{YC_2}$ .

15 (116) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (113), en el que  $-Y^{7B}$ , de estar presente, es independientemente  $-NR^{YA_2}$  o  $-NR^{YB_2}$ .

20 (117) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (113), en el que  $-Y^{7B}$ , de estar presente, es independientemente  $-NR^{YA_2}$ .

#### El Grupo $-Y^{7C}$

25 (118) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (117), en el que  $-Y^{7C}$ , de estar presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $-Y^{7X}$ , en el que cada  $-Y^{7X}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

(119) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (117), en el que  $-Y^{7C}$ , de estar presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, N-metilpiperazino o morfolino.

#### El Grupo $-R^{YA}$

(120) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que cada  $-R^{YA}$ , de estar presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

35 (121) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que cada  $-R^{YA}$ , de estar presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$ ,  $-iPr$ ,  $-nBu$ ,  $-iBu$  o  $-tBu$ .

(122) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que cada  $-R^{YA}$ , de estar presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$  o  $-iPr$ .

40 (123) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que cada  $-R^{YA}$ , de estar presente, es independientemente  $-Me$  o  $-Et$ .

45 (124) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que cada  $-R^{YA}$ , de estar presente, es independientemente  $-Me$ .

#### El Grupo $-R^{YB}$

50 (125) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (124), en el que cada  $-R^{YB}$ , de estar presente, es independientemente halo-alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

(126) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (124), en el que cada  $-R^{YB}$ , de estar presente, es independientemente  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$  o  $-CH_2CH_2F$ .

55 (127) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (124), en el que cada  $-R^{YB}$ , de estar presente, es independientemente  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$  o  $-CH_2CF_3$ .

(128) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (124), en el que cada  $-R^{YB}$ , de estar presente, es independientemente  $-CF_3$  o  $-CHF_2$ .

60 (129) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (124), en el que cada  $-R^{YB}$ , de estar presente, es independientemente  $-CF_3$ .

El Grupo -R<sup>YC</sup>

- 5 (130) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (129), en el que cada -R<sup>YC</sup>, de estar presente, es independientemente hidroxi-alcilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado.
- (131) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (129), en el que cada -R<sup>YC</sup>, de estar presente, es independientemente -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.
- 10 (132) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (129), en el que cada -R<sup>YC</sup>, de estar presente, es independientemente -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.
- (133) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (129), en el que cada -R<sup>YC</sup>, de estar presente, es independientemente -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.
- 15 (134) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (129), en el que cada -R<sup>YC</sup>, de estar presente, es independientemente -CH<sub>2</sub>OH.

El Grupo -R<sup>YD</sup>

- 20 (135) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (134), en el que cada -R<sup>YD</sup>, de estar presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.
- (136) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (134), en el que cada -R<sup>YD</sup>, de estar presente, es independientemente ciclopropilo.
- 25

El Grupo -Y: Algunos grupos preferidos

- 30 (137) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que Y es independientemente -Me, -Et, -OH, -OMe, -OEt, -F, -Cl, -CN, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.
- (138) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que Y es independientemente -OH, -OMe, -F, -Cl, -CN o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.
- 35 (139) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que Y es independientemente -OH, -OMe, -F, -Cl o -CN.
- (140) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que Y es independientemente -OH, -F, -Cl o -CN.
- 40 (141) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que Y es independientemente -OH, -OMe, -F o -CN.
- (142) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que Y es independientemente -OH, -F o -CN.
- 45 (143) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que Y es independientemente -OH.
- (144) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que Y es independientemente -F.
- 50 (145) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (78), en el que Y es independientemente -CN.

Los Grupos -R<sup>A1</sup> y -R<sup>A2</sup>

- (146) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (145), en el que:
- 60 - R<sup>A1</sup> es independientemente -H o -R<sup>AA</sup>; y  
- R<sup>A2</sup> es independientemente -H.
- (147) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (145), en el que:
- 65 - R<sup>A1</sup> es independientemente -H; y  
- R<sup>A2</sup> es independientemente -H o -R<sup>AA</sup>.

(148) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (145), en el que:

- $R^{A1}$  es independientemente -H; y
- $R^{A2}$  es independientemente -H.

5

(149) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (145), en el que:

- $R^{A1}$  es independientemente  $-R^{AA}$ ; y
- $R^{A2}$  es independientemente  $-R^{AA}$ .

10

#### El Grupo $-R^{AA}$

(150) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (149), en el que cada  $-R^{AA}$ , de estar presente, es independientemente  $-R^{AA1}$  o  $-R^{AA2}$ .

15

(151) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (149), en el que cada  $-R^{AA}$ , de estar presente, es independientemente  $-R^{AA1}$  o  $-R^{AA3}$ .

(152) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (149), en el que cada  $-R^{AA}$ , de estar presente, es independientemente  $-R^{AA2}$  o  $-R^{AA3}$ .

20

(153) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (149), en el que cada  $-R^{AA}$ , de estar presente, es independientemente  $-R^{AA1}$ .

(154) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (149), en el que cada  $-R^{AA}$ , de estar presente, es independientemente  $-R^{AA2}$ .

25

(155) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (149), en el que cada  $-R^{AA}$ , de estar presente, es independientemente  $-R^{AA3}$ .

30

#### El Grupo $-R^{AA1}$

(156) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (155), en el que cada  $-R^{AA1}$ , de estar presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>CHF<sub>3</sub>.

35

(157) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (155), en el que cada  $-R^{AA1}$ , de estar presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado no sustituido.

(158) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (155), en el que cada  $-R^{AA1}$ , de estar presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

40

(159) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (155), en el que cada  $-R^{AA1}$ , de estar presente, es independientemente -Me o -Et.

(160) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (155), en el que cada  $-R^{AA1}$ , de estar presente, es independientemente -Me.

45

#### El Grupo $-R^{AA2}$

(161) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (160), en el que cada  $-R^{AA2}$ , de estar presente, es independientemente -F.

50

(162) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (160), en el que cada  $-R^{AA2}$ , de estar presente, es independientemente -Cl.

55

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

(163) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (162), en el que:

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

60

(164) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (162), en el que:

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

65

(165) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (162), en el que:

- 5
- $R^{B1}$  es independientemente -H; y
  - $R^{B2}$  es independientemente -H.

(166) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (162), en el que:

- 10
- $R^{B1}$  es independientemente  $-R^{BB}$ ; y
  - $R^{B2}$  es independientemente  $-R^{BB}$ .

#### El Grupo $-R^{BB}$

15 (167) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (166), en el que cada  $-R^{BB}$ , de estar presente, es independientemente  $-R^{BB1}$  o  $-R^{BB2}$ .

(168) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (166), en el que cada  $-R^{BB}$ , de estar presente, es independientemente  $-R^{BB1}$  o  $-R^{BB3}$ .

20 (169) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (166), en el que cada  $-R^{BB}$ , de estar presente, es independientemente  $-R^{BB2}$  o  $-R^{BB3}$ .

(170) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (166), en el que cada  $-R^{BB}$ , de estar presente, es independientemente  $-R^{BB1}$ .

25 (171) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (166), en el que cada  $-R^{BB}$ , de estar presente, es independientemente  $-R^{BB2}$ .

30 (172) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (166), en el que cada  $-R^{BB}$ , de estar presente, es independientemente  $-R^{BB3}$ .

#### El Grupo $-R^{BB1}$

35 (173) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (172), en el que cada  $-R^{BB1}$ , de estar presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>CHF<sub>3</sub>.

(174) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (172), en el que cada  $-R^{BB1}$ , de estar presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado no sustituido.

40 (175) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (172), en el que cada  $-R^{BB1}$ , de estar presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

(176) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (172), en el que cada  $-R^{BB1}$ , de estar presente, es independientemente -Me o -Et.

45 (177) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (172), en el que cada  $-R^{BB1}$ , de estar presente, es independientemente -Me.

#### El Grupo $-R^{BB2}$

50 (178) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (177), en el que cada  $-R^{BB2}$ , de estar presente, es independientemente -F.

55 (179) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (177), en el que cada  $-R^{BB2}$ , de estar presente, es independientemente -Cl.

#### El Grupo $-R^N$

60 (180) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (179), en el que  $-R^N$  es independientemente -H.

(181) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (179), en el que  $-R^N$  es independientemente  $-R^{NN}$ ,

65

El Grupo -R<sup>NN</sup>

(182) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181), en el que -R<sup>NN</sup>, de estar presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

(183) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181), en el que -R<sup>NN</sup>, de estar presente, es independientemente -Me o -Et.

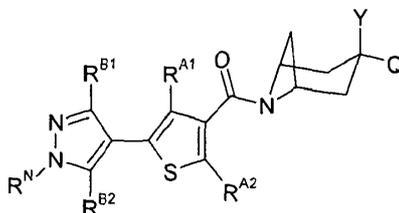
Orientación de -Y y -Q

(184) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (183), en el que:

- J<sup>1</sup> y -J<sup>3</sup> tomados juntos forman -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; y
- Y y el puente -J<sup>1</sup>-J<sup>3</sup>- se sitúan en la misma cara del anillo de piperidina.

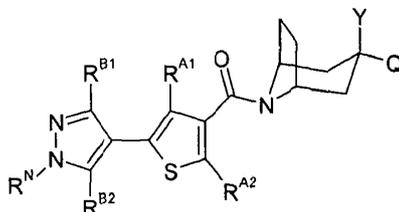
(185) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (183), en el que:

- J<sup>1</sup> y -J<sup>3</sup> tomados juntos forman -CH<sub>2</sub>-; y
- Y y el puente -CH<sub>2</sub>- se sitúan en la misma cara del anillo de piperidina; como en, por ejemplo:



(186) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (183), en el que:

- J<sup>1</sup> y -J<sup>3</sup> tomados juntos forman -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; y
- Y y el puente -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- se sitúan en la misma cara del anillo de piperidina; as in, por ejemplo:

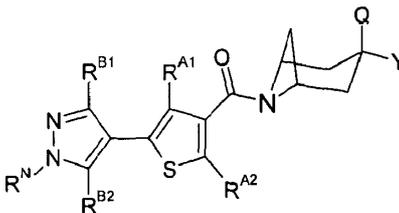


(187) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (183), en el que:

- J<sup>1</sup> y -J<sup>3</sup> tomados juntos forman -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; y
- Y y el puente -J<sup>1</sup>-J<sup>3</sup>- se sitúan en caras opuestas del anillo de piperidina.

(188) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (183), en el que:

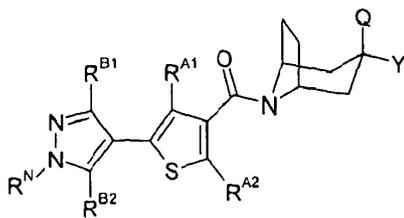
- J<sup>1</sup> y -J<sup>3</sup> tomados juntos forman -CH<sub>2</sub>-; y
- Y y el puente -CH<sub>2</sub>- se sitúan en caras opuestas del anillo de piperidina; como en, por ejemplo:



(189) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (183), en el que:

- J<sup>1</sup> y -J<sup>3</sup> tomados juntos forman -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; y
- Y y el puente -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- se sitúan en caras opuestas del anillo de piperidina;

como en, por ejemplo:



5 Para que no haya lugar a dudas, a menos que se indique otra cosa, cuando no se indica conformación, se incluyen ambas o todas las conformaciones posibles.

Peso Molecular

10 (190) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (189), en el que tiene un peso molecular de 341 a 1200.

(191) Un compuesto de acuerdo con el punto (190), en el que la parte inferior del intervalo es 350, 370, 375, 400 o 425.

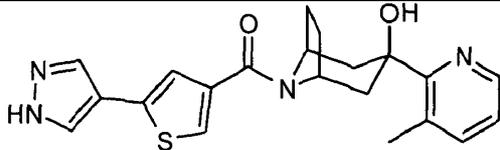
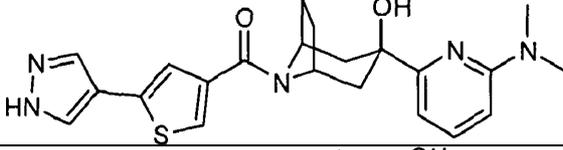
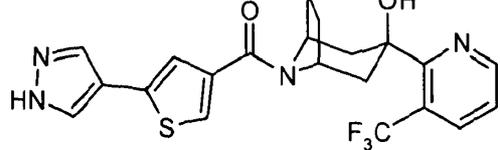
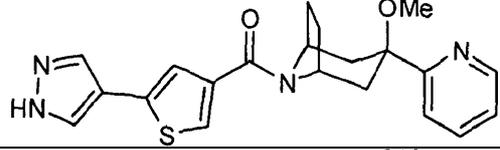
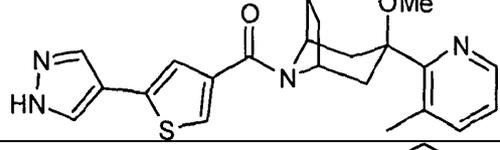
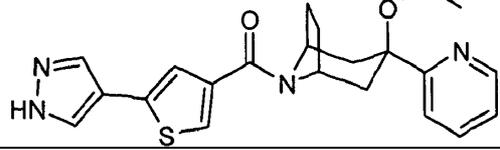
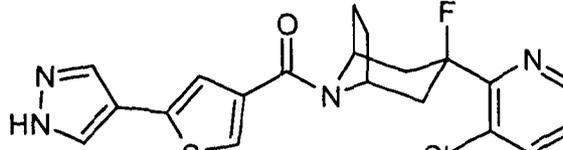
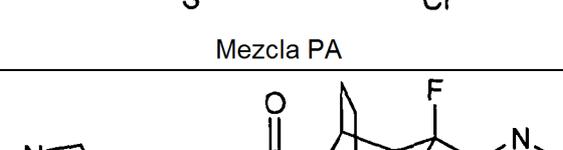
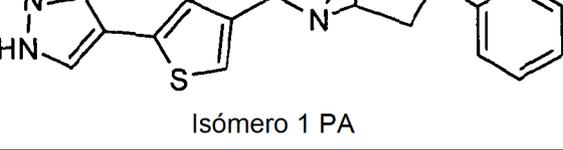
15 (192) Un compuesto de acuerdo con el punto (190) o (191), en el que la parte superior del intervalo es 1100, 1000, 900, 800, 700, 600, 500 o 450.

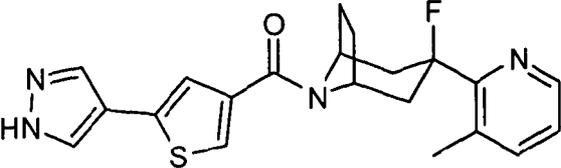
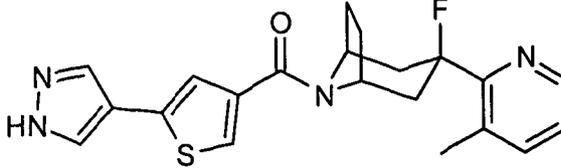
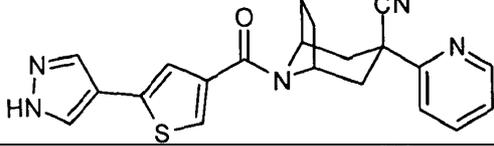
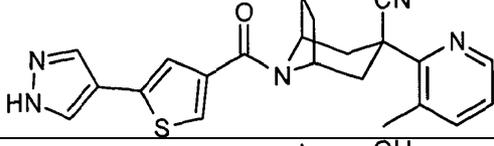
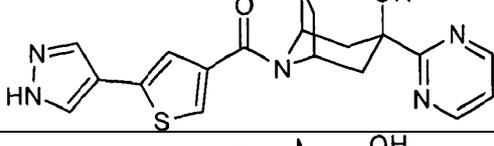
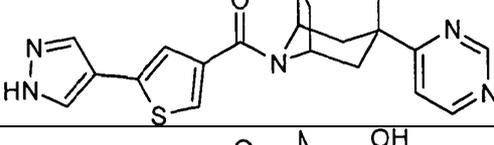
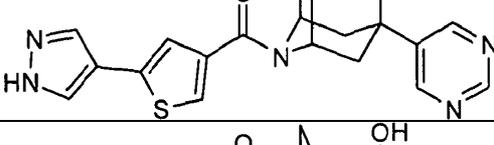
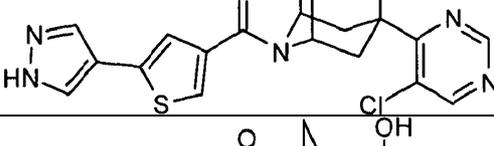
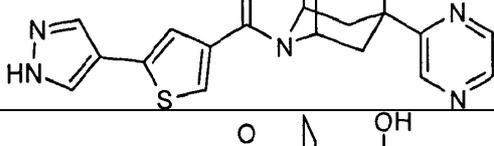
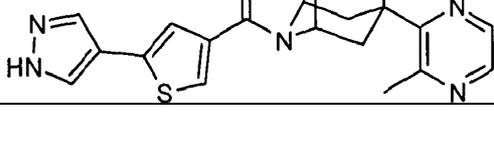
20 (193) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (189), en el que el compuesto tiene un peso molecular de 370 a 450.

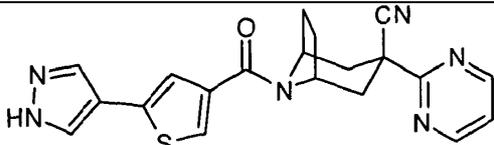
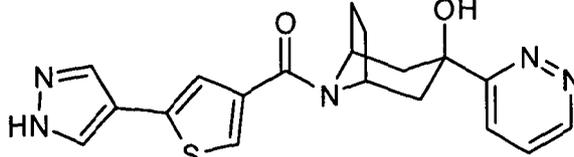
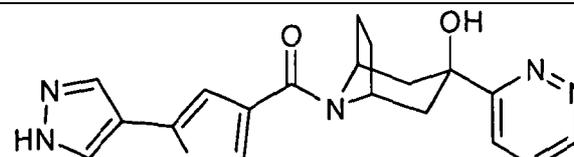
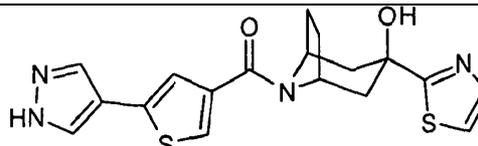
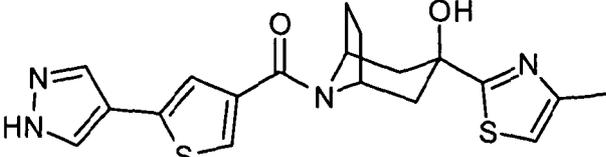
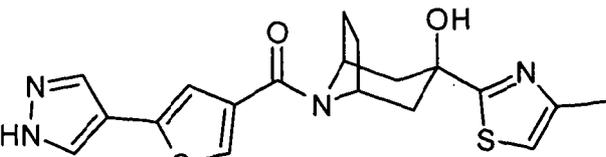
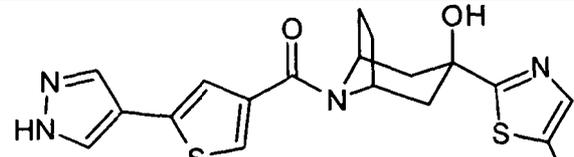
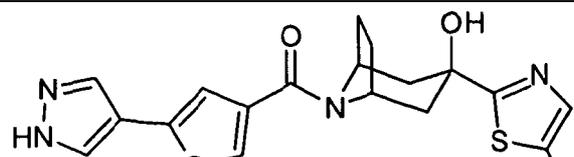
Ejemplos de algunas realizaciones específicas

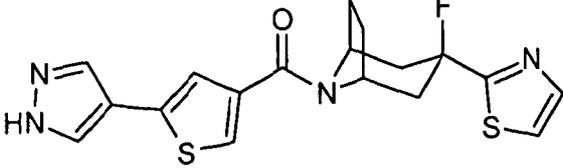
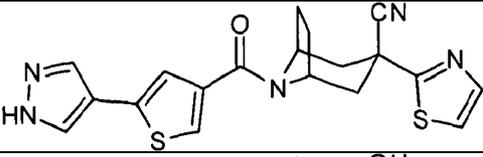
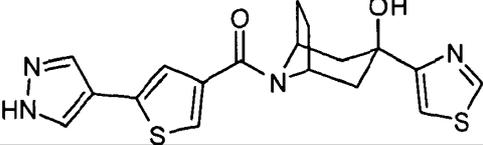
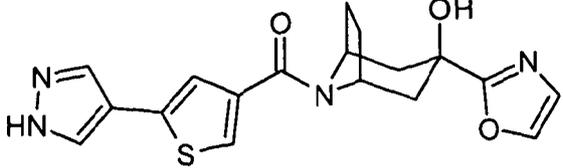
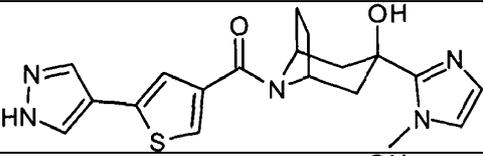
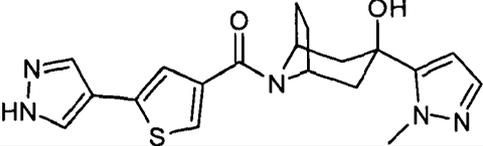
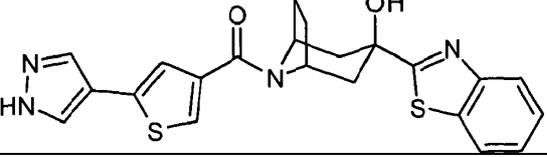
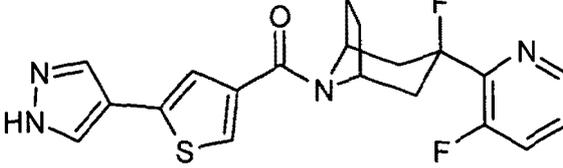
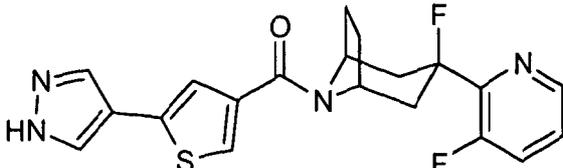
25 (194) Un compuesto de acuerdo con el punto (1), seleccionado entre compuestos de las siguientes fórmulas y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

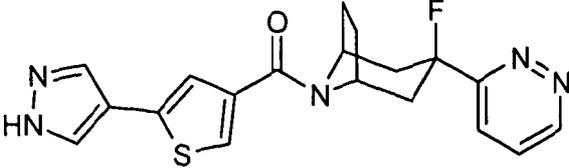
Compuesto N°	Síntesis N°	Estructura
XX-01	1	
XX-02	1	
XX-03	1	
XX-04	1	
XX-05	1	
XX-06	1	

Compuesto N°	Síntesis N°	Estructura
XX-07	1	
XX-08	1	
XX-09	1	
XX-10	1	
XX-11	1	
XX-12	1	
XX-13	33	 Mezcla PA
XX-14	1	 Isómero 1 PA
XX-15	1	 Isómero 2 PA

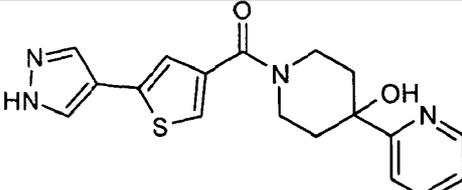
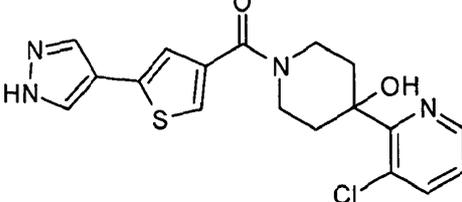
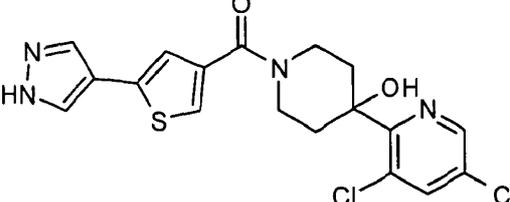
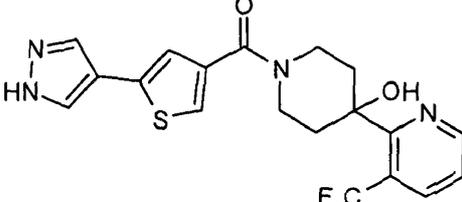
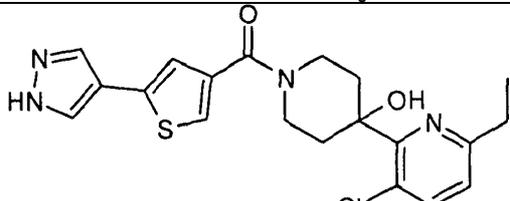
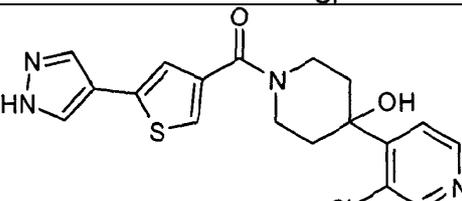
Compuesto N°	Síntesis N°	Estructura
XX-16	2	 <p>Isómero 1 PA</p>
XX-17	2	 <p>Isómero 2 PA</p>
XX-18	1	
XX-19	1	
XX-20	1	
XX-21	1	
XX-22	1	
XX-23	1	
XX-24	1	
XX-25	1	

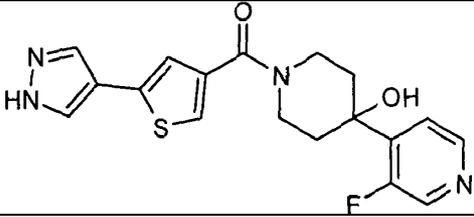
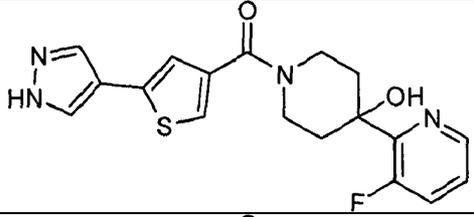
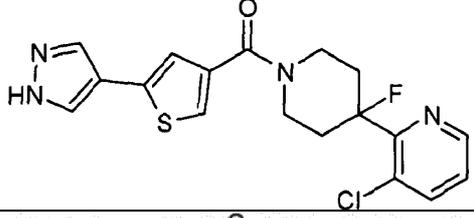
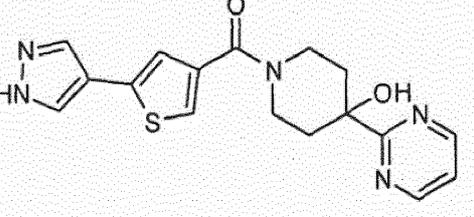
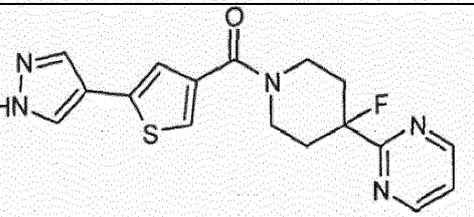
Compuesto N°	Síntesis N°	Estructura
XX-26	1	
XX-27	1	 Isómero 1 PA
XX-28	1	 Isómero 2 PA
XX-29	1	
XX-30	1	 Isómero 1 PA
XX-31	1	 Isómero 2 PA
XX-32	1	 Isómero 1 PA
XX-33	1	 Isómero 2 PA

Compuesto N°	Síntesis N°	Estructura
XX-34	34	 <p>Isómero 1 PA</p>
XX-35	1	
XX-36	1	
XX-37	1	 <p>Mezcla PA</p>
XX-38	1	
XX-39	1	
XX-40	1	
XX-41	1	 <p>Isómero 1 PA</p>
XX-42	1	 <p>Isómero 2 PA</p>

Compuesto N°	Síntesis N°	Estructura
XX-43	1	 <p>Isómero 1 PA</p>

(195) Un compuesto de acuerdo con el punto (1), seleccionado entre compuestos de las siguientes fórmulas y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Compuesto N°	Síntesis N°	Estructura
YY-01	1	
YY-02	1	
YY-03	1	
YY-04	1	
YY-05	1	
YY-06	1	

YY-07	1	
YY-08	1	
YY-09	1	
YY-10	1	
YY-11	1	

### Combinaciones

Se apreciará que ciertas características descritas en el presente documento, que, con fines de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. Por el contrario, diversas características descritas en el presente documento, que, con fines de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en una subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones pertenecientes a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo, -J<sup>1</sup>, -J<sup>3</sup>, -Q, n, -R<sup>F</sup>, -R<sup>F</sup>, -R<sup>Z</sup>, -R<sup>ZZ</sup>, -Y, -Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, -Y<sup>4</sup>, -Y<sup>5</sup>, -Y<sup>6</sup>, -Y<sup>7</sup>, -Y<sup>2A</sup>, -Y<sup>2B</sup>, -Y<sup>2C</sup>, -Y<sup>2D</sup>, -Y<sup>3A</sup>, -Y<sup>3B</sup>, -Y<sup>3C</sup>, -Y<sup>3D</sup>, -Y<sup>7A</sup>, -Y<sup>7B</sup>, -Y<sup>7C</sup>, -R<sup>YA</sup>, -R<sup>YB</sup>, -R<sup>YC</sup>, -R<sup>YD</sup>, -R<sup>A1</sup>, -R<sup>A2</sup>, -R<sup>AA</sup>, -R<sup>AA1</sup>, -R<sup>AA2</sup>, -R<sup>AA3</sup>, -R<sup>B1</sup>, -R<sup>B2</sup>, -R<sup>BB</sup>, -R<sup>BB1</sup>, -R<sup>BB2</sup>, -R<sup>BB3</sup>, -R<sup>N</sup>, -R<sup>NN</sup>, etc.) se incluyen específicamente por la presente divulgación y se desvelan en el presente documento como si cada una y todas las combinaciones se desvelaran individual y explícitamente, en la medida en que dichas combinaciones incluyen compuestos que sean compuestos estables (es decir, compuestos que puedan aislarse, caracterizarse y ensayarse para evaluar su actividad biológica). Además, las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las realizaciones que describen dichas variables también se incluyen específicamente por la presente divulgación y se desvelan en el presente documento como si cada una y tal subcombinación de grupos químicos se desvelara individual y explícitamente en el presente documento.

### Formas sustancialmente purificadas

También se describen en el presente documento compuestos DSPT, como se describe en el presente documento, en forma sustancialmente purificada y/o en una forma libre de contaminantes.

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

menos el 98 % en peso, por ejemplo, al menos el 99 % en peso.

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, un 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, un enantiómero ópticamente puro

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.

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 otro enantiómero.

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

#### Isómeros

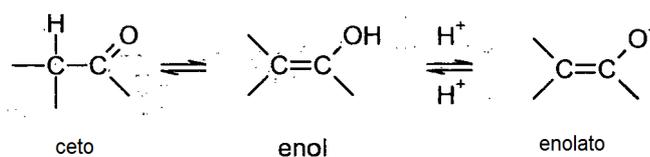
Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas particulares, incluyendo, pero sin limitación, las formas *cis* y *trans*; las formas *E* y *Z*; las formas *c*, *t* y *r*; las formas *endo* y *exo*; las formas *R*, *S* y *meso*; las formas *D* y *L*; las formas *d* e *l*; las formas (+) y (-); las formas *ceto*, *enol* y *enolato*; las formas *syn* y *anti*; las formas *sinclinales* y *anticlinales*; las formas  $\alpha$  y  $\beta$ ; las formas *axiales* y *ecuatoriales*; las formas de *barco*, *silla*, *espiral*, *sobre* y *media silla*; y combinaciones de las mismas, en lo sucesivo en el presente documento denominadas como isómeros "isómeros" (o "formas isoméricas").

Algunos de los compuestos DSPT tienen un anillo de piperidina con un puente -CH<sub>2</sub>- (dando un grupo 6-azabicyclo[3.1.1]heptano) o con un puente -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (dando un grupo 8-azabicyclo[3.2.1]octano). Dichos compuestos contienen un centro pseudo-asimétrico en el carbono que tiene los grupos -Q y -Y, y pueden existir en dos formas isoméricas. Por comodidad, una forma isomérica se define como que tiene tanto el grupo -Y como el puente (es decir, -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) en la misma cara del anillo de piperidina, y la otra forma isomérica se define como que tiene el grupo -Y y el puente (es decir, -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) en caras opuestas del anillo de piperidina.

A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto concreto incluye todas estas formas isoméricas, incluidas las mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de las mismas. 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 bien se obtienen fácilmente adaptando de manera conocida los métodos mostrados en el presente documento, o métodos conocidos.

Cabe señalar que, excepto como se analizará más adelante para las formas tautoméricas, se excluyen específicamente del término "isómeros" como se usa en el presente documento, los isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, los isómeros que difieren en las conexiones entre átomos en lugar de meramente en la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, -OCH<sub>3</sub>, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, -CH<sub>2</sub>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 estructuralmente isoméricas que entren en esa clase (por ejemplo, alquilo C<sub>1-7</sub> incluye *n*-propilo e iso-propilo; butilo incluye *n*-, iso-, *sec*- y *terc*-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).

La exclusión anterior no se aplica a las formas tautoméricas, por ejemplo las formas *ceto*, *enol* y *enolato*, como, por ejemplo, en las siguientes parejas tautoméricas: *ceto/enol* (ilustrada a continuación), *imina/enamina*, *amida/imino* alcohol, *amidina/amidina*, *nitroso/oxima*, *tiocetona/enetiolo*, *N-nitroso/hidroxiazolo*, y *nitro/aci-nitro*.



5 Cabe apreciar que en el término "isómero" están incluidos específicamente compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede existir en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D) y  $^3\text{H}$  (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ ; y similares.

10 A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto concreto incluye todas estas formas isoméricas, incluidas las mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de las mismas. 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 bien se obtienen fácilmente adaptando de manera conocida los métodos mostrados en el presente documento, o métodos conocidos.

### 15 Sales

Puede resultar conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable. Se analizan ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, págs. 1-19.

20 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo,  $-\text{COOH}$  puede ser  $-\text{COO}^-$ ), entonces una sal puede formarse con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metales alcalinos, tales como  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , cationes de metales alcalinotérreos, tales como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , y otros cationes, tal como  $\text{Al}^{3+}$ . Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ión de amonio (es decir,  $\text{NH}_4^+$ ) e iones de amonio sustituido (por ejemplo,  $\text{NH}_3\text{R}^+$ ,  $\text{NH}_2\text{R}_2^+$ ,  $\text{NHR}_3^+$ ,  $\text{NR}_4^+$ ). Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los obtenidos a partir de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión de amonio cuaternario común es  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ .

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

35 Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinnámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, gluheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, málico, metanosulfónico, mícico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

45 A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye formas salinas del mismo.

### Solvatos e hidratos

50 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un solvato correspondiente del compuesto. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para hacer referencia a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto, sal del compuesto) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato se puede denominar convenientemente hidrato, por ejemplo un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, etc.

55 A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye formas solvato e hidrato del mismo.

### Formas protegidas químicamente

60 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en una forma protegida químicamente. La expresión "forma protegida químicamente" se usa en el presente documento en el sentido químico convencional y se pertenece a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos

frente a reacciones químicas no deseadas en las condiciones especificadas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente y similares). En la práctica se usan procedimientos químicos ya conocidos para hacer que un grupo funcional, que de otro modo sería reactivo, se vuelva no reactivo de forma reversible en las condiciones especificadas. En una forma protegida químicamente, uno o más grupos funcionales reactivos se encuentran en forma de un grupo protegido o protector (conocido también como grupo enmascarado o enmascarador o grupo bloqueado o bloqueante). Al proteger un grupo funcional reactivo, se pueden realizar, sin afectar al grupo protegido, otras reacciones que impliquen otros grupos funcionales reactivos no protegidos; el grupo protector se puede eliminar, 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).

Se usa ampliamente una gran diversidad de dichos métodos "protectores", "bloqueantes" o "enmascaradores" y se conocen bien en la síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, ambos de los cuales serán reactivos en las condiciones especificadas, pueden derivarse para convertir uno de los grupos funcionales en "protegido", y por lo tanto no reactivo, en las condiciones especificadas; y así protegido, el compuesto puede usarse como un reactante que tiene en la práctica únicamente un grupo funcional reactivo. Después de que se complete la reacción deseada (que implica el otro grupo funcional), el grupo protector puede "desprotegerse" para volver a su funcionalidad original.

Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede estar protegido como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un éter t-butílico; un bencilo, benzhidrido (difenilmetilo) o tritil (trifenilmetil) éter; un trimetilsililo o t-butildimetilsilil éter; o un acetil éster (-OC(=O)CH<sub>3</sub>, -OAc).

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

Por ejemplo, un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: un metil amida (-NHCO-CH<sub>3</sub>); una benciloxi amida (-NHCO-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Cbz); como una t-butoxi amida (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -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 los casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido (>N-O•).

Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico puede estar protegido como un éster por ejemplo, como: un alquil C<sub>1-7</sub> éster (por ejemplo, un éster metílico; un éster t-butílico); un haloalquil C<sub>1-7</sub> éster (por ejemplo, un trihaloalquil C<sub>1-7</sub> éster); un dialquil C<sub>1-7</sub>silil-alquil C<sub>1-7</sub> éster; o un aril C<sub>5-20</sub>-alquil C<sub>1-7</sub> éster (por ejemplo, un éster bencílico; un éster nitrobencílico); o como una amida, por ejemplo, como una metil amida.

Por ejemplo, un grupo tiol puede estar protegido como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un tioéter bencílico; un acetamidometil éter (-S-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>).

#### Profármacos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en forma de un profármaco. El término "profármaco", como se usa en el presente documento, pertenece 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 manipulación, administración o metabólicas ventajosas.

Además, 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 glucósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

#### Síntesis química

En el presente documento se describen varios métodos para la síntesis química de compuestos DSPT. Estos y/o 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 divulgación.

#### Composiciones

También se describe en el presente documento una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto DSPT, como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente

farmacéuticamente aceptable.

5 También se describe en el presente documento un método para preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende mezclar un compuesto DSPT, como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

#### Usos

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

#### Uso en métodos de inhibición de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1)

15 También se describe en el presente documento un método de inhibición de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 en una célula, in vitro o in vivo, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto DSPT, como se describe en el presente documento.

20 Los ensayos adecuados para determinar la inhibición de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 se describen en el presente documento y se conocen en la técnica.

En una realización, el método se lleva a cabo in vitro.

En una realización, el método se lleva a cabo in vivo.

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

Se puede tratar cualquier célula, incluyendo pero sin limitarse a, adiposa, pulmón, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo, intestino grueso, colon) mama (mamarias), ovárica, próstata, hígado (hepáticas), riñón (renales), vejiga, páncreas, cerebro y piel.

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

35 Por ejemplo, se puede cultivar una muestra de células in vitro y se puede poner en contacto un compuesto con dichas células, y se observa el efecto del compuesto en esas células. Como ejemplo de "efecto", se puede determinar el estado morfológico de las células (por ejemplo, vivas o muertas, etc.). Cuando se encuentra que el compuesto ejerce una influencia en las células, se puede utilizar como un marcador pronóstico o diagnóstico de la eficacia del compuesto en los métodos de tratamiento de un paciente que tiene células del mismo tipo celular.

#### 40 Uso en métodos de terapia

También se describe en el presente documento un compuesto DSPT, como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por medio de terapia.

#### 45 Uso en la fabricación de medicamentos

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto DSPT, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento.

50 En una realización, el medicamento comprende el compuesto DSPT.

#### Métodos de tratamiento

55 También se describe en el presente documento un método de tratamiento que comprende la administración a un paciente que necesita el tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto DSPT, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

#### Trastornos tratados - Trastornos mejorados por la inhibición de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1

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

Trastornos tratados - Trastornos caracterizados por la regulación positiva de 11 $\beta$ -HSD1 etc.

En una realización (por ejemplo, del uso en los métodos de terapia, del uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento o prevención de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que se caracteriza por una o más de: sobre-regulación de 11 $\beta$ -HSD1; sobre-regulación de las rutas mediadas por el receptor de glucocorticoides; niveles elevados de PEPCK; otros marcadores bioquímicos que pertenecen al exceso de glucocorticoides y resistencia a la insulina.

Trastornos tratados

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

- (1) síndrome de Cushing;
- (2) diabetes tipo 2 y tolerancia alterada a la glucosa;
- (3) síndromes de resistencia a la insulina tales como la distrofia miotónica, Prader Willi, lipodistrofias, síndrome de ovario poliquístico, diabetes gastrointestinal, etc.;
- (4) obesidad y sobrepeso;
- (5) trastornos lipídicos incluyendo dislipidemia;
- (6) aterosclerosis y sus secuelas, incluyendo infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica;
- (7) Síndrome Metabólico;
- (8) esteatohepatitis/hígado graso y enfermedad de hígado graso de no alcohólicos;
- (9) alteración cognitiva 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 por multi-infarto, demencia por cuerpos de Lewy, demencia fronto-temporal (incluyendo la enfermedad de Pick), parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Korsakoff, enfermedad de Binswanger, demencia asociada a VIH, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), esclerosis múltiple, enfermedad de la neurona motora, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, hidrocefalia de presión normal, y síndrome de Down;
- (11) alteración cognitiva leve (alteración cognitiva, no demencia);
- (12) disfunción de células  $\beta$  en enfermedad pancreática;
- (13) glaucoma;
- (14) ansiedad;
- (15) depresión y otros trastornos afectivos; depresión típica (melancólica) y atípica; distimia; depresión post parto; trastorno afectivo bipolar; trastornos afectivos inducidos por drogas; ansiedad; trastorno de estrés post-traumático; pánico; fobias;
- (16) delirio y estado de confusión agudo;
- (17) enfermedad inflamatoria;
- (18) osteoporosis;
- (19) infarto de miocardio, por ejemplo, para prevenir la disfunción ventricular izquierda tras el infarto de miocardio; o
- (20) ictus, por ejemplo, para limitar la pérdida neuronal isquémica tras un accidente cardiovascular.

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

- (1) hiperglucemia;
- (2) intolerancia a la glucosa y tolerancia a la glucosa alterada;
- (3) resistencia a la insulina;
- (4) hiperlipidemia;
- (5) hipergliceridemia;
- (6) hipercolesterolemia;
- (7) niveles bajos de HDL;
- (8) altos niveles de HDL;
- (9) restenosis vascular;
- (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.

En una realización (por ejemplo, del uso en los métodos de terapia, del uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento o prevención de un efecto adverso de los glucocorticoides que se utilizan en enfermedades inflamatorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades de la piel, artritis reumatoide, y otras artropatías, enfermedad inflamatoria intestinal, y artritis de

células gigantes/polimialgia reumática.

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

En una realización (por ejemplo, del uso en los métodos de terapia, del uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento o prevención de un trastorno del SNC (por ejemplo, una enfermedad del SNC) tales como alteración cognitiva leve y demencia precoz, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

#### Tratamiento

El término "tratamiento", como se utiliza en el presente documento en el contexto del tratamiento de un trastorno, pertenece en general al tratamiento y la terapia, de un ser humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en que se consiguen algunos efectos terapéuticos que se deseaban, por ejemplo, la inhibición de la progresión del trastorno, e incluye la reducción de la progresión, una parada en la tasa de progresión, el alivio de los síntomas del trastorno, la mejoría del trastorno, y la cura del trastorno. El tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis) también se incluye. Por ejemplo, el uso en pacientes que no han desarrollado todavía el trastorno, pero que están en riesgo del desarrollo del trastorno, está englobado en el término "tratamiento".

Por ejemplo, el tratamiento incluye la profilaxis del síndrome metabólico, la reducción de la incidencia del síndrome metabólico, el alivio de los síntomas del síndrome metabólico, etc.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se utiliza en el presente documento, pertenece a la cantidad de un compuesto o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto, que es eficaz para producir algunos efectos terapéuticos que se deseaban, proporcional a una relación riesgo/beneficio razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.

#### Terapias de combinación

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

También se describe en el presente documento un compuesto 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 posteriormente.

La combinación particular quedaría a discreción del facultativo que seleccionaría las dosificaciones utilizando sus conocimientos generales comunes y los regímenes de dosificación conocidos por un facultativo experto.

Los agentes (es decir, el compuesto descrito en el presente documento, más uno o más de otros agentes) se pueden administrar simultánea o secuencialmente, y se pueden administrar en programaciones de dosis y por medio de diferentes vías que varían. Por ejemplo, cuando se administran secuencialmente, los agentes se pueden administrar a intervalos de tiempo próximos (por ejemplo, durante un periodo de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o más horas de separación, o incluso periodos más largos de separación si se necesita), el régimen de dosificación preciso será proporcional a las propiedades del agente(s) terapéutico.

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

Ejemplos de agentes/terapias adicionales que se pueden co-administrar/combinar con el tratamiento con compuestos DSPT descritos en el presente documento incluyen los siguientes:

(1) insulina y análogos de insulina;

(2) agentes sensibilizadores a la insulina, por ejemplo: agonistas PPAR- $\gamma$ ; agonistas duales PPAR- $\alpha/\gamma$ ; biguanidas;

(3) terapias basadas en incretina y miméticos de incretina;

- (4) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina;  
 (5) inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa;  
 (6) antagonistas del receptor del glucagón;  
 (7) GLP-1, análogos de GLP-1, y agonistas del receptor del GLP;  
 5 (8) GIP, miméticos de GIP, y agonistas del receptor del GIP;  
 (9) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP;  
 (10) agentes que suprimen la salida de glucosa hepática, tales como la metformina;  
 (11) agentes diseñados para reducir la absorción de glucosa en el intestino, tales como la acarbosa;  
 10 (12) inhibidores de la fosfotirosina fosfatasa 1 B;  
 (13) inhibidores de la glucosa 6-fosfatasa;  
 (14) activadores de glucoquinasa;  
 (15) inhibidores de la glucógeno fosforilasa;  
 (16) inhibidores de la fructosa 1,6-bifosfatasa;  
 (17) activadores de SIRT1;  
 15 (18) inhibidores de SGLT2;  
 (19) inhibidores de glutamina: fructosa-6-fosfato amidotransferasa;  
 (20) agentes antiobesidad, que incluyen: orlistat, pramlintida, sibutramina, fenfluramina, fentermina, dexfenfluramina, antagonistas del receptor cannabinoide CB1 o agonistas inversos tales como rimonobant, antagonistas de la grelina, oxintomidulina, antagonistas del neuropéptido Y1 o Y5, agonistas del receptor 5-HT<sub>1B</sub>,  
 20 agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, agonistas del receptor dual 5-HT<sub>1B/2C</sub>, agonistas del receptor menocortina, y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina, bupropion, naltrexona, fentermina, topiramato, análogos de la hormona de crecimiento y agonistas  $\beta$ 3;  
 (21) agentes anti-dislipidemia, que incluyen: inhibidores de la HMG-CoA reductasa; agonistas PPAR  $\alpha$ , agonistas duales de PPAR  $\alpha/\gamma$ , secuestradores de ácidos biliares, inhibidores de la absorción de ácidos biliares iliacos, inhibidores de la acil CoA: colesterol aciltransferasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol, alcohol nicotínico y sus análogos, y anti-oxidantes;  
 25 (22) agentes antiinflamatorios, que incluyen: fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como la aspirina; y agentes antiinflamatorios esteroideos tales como hidrocortisona y dexametasona;  
 (23) agentes anti-hipertensivos, que incluyen:  $\beta$ -bloqueantes tales como atenolol e inderal; antagonistas del calcio tales como nifedipina; inhibidores ACE tales como lisinopril, aptopril y captopril; antagonistas del receptor de la angiotensina tales como candesartan, losartan, y cilexetil; agentes diuréticos tales como furosemida y benzotiazida;  $\alpha$ -antagonistas; agentes de actuación central tales como clonidina, metil dopa, e indapamida; inhibidores de la renina; y vasodilatadores tales como la hidralazina;  
 30 (24) inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) tales como sitagliptina y saxagliptina;  
 (25) inhibidores de la acetilcolinesterasa, que incluyen: hidrocloruro de donezepil, rivastigmina y galantamina;  
 35 (26) bloqueantes del receptor NMDA, que incluyen hidrocloruro de memantina;  
 (27) antagonistas H3 de histamina;  
 (28) antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub>;  
 (29) agonistas del receptor  $\alpha$ 7; y  
 40 (30) moduladores de la  $\gamma$ -secretasa, que incluyen el tarenflurbil.

#### Otros usos

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

Los compuestos DSPT descritos en el presente documento también se pueden utilizar como parte de un ensayo in vitro, por ejemplo, con el fin de determinar si un huésped candidato es probable que se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.

Los compuestos DSPT descritos en el presente documento también se pueden utilizar como una referencia, por ejemplo, en un ensayo, con el fin de identificar otros compuestos activos, otros inhibidores de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1), etc.

#### Kits

También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto DSPT como se describe en el presente documento, o una composición que comprende un compuesto DSPT como se describe en el presente documento, por ejemplo, preferentemente proporcionado en un envase adecuado y/o con un envasado adecuado; y  
 60 (b) instrucciones de uso, por ejemplo, instrucciones por escrito de cómo administrar el compuesto o composición.

Las instrucciones por escrito también pueden incluir una lista de indicaciones para las que el principio activo es un tratamiento adecuado.

65

Vías de administración

5 El compuesto DSPT o la composición farmacéutica que comprende el compuesto DSPT se puede administrar a un sujeto por cualquier vía de administración conveniente, sea sistémica/periférica o tópica (es decir, en el sitio que se desee que actúe).

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

El sujeto/paciente

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

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

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

30 Formulaciones

Aunque es posible que se administre el compuesto DSPT solo, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica (por ejemplo, una composición, preparación, medicamento) que comprenda al menos un compuesto DSPT, como se describe en el presente documento, junto con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, anti-oxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes enmascadores, agentes colorantes, agentes saborizantes, y agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables. La formulación puede comprender además otros principios activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

40 Por lo tanto, también se describen en el presente documento, formulaciones farmacéuticas como se definen anteriormente, y métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende la mezcla de al menos un compuesto DSPT, como se describe en el presente documento, junto con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, vehículos diluyentes, excipientes, etc. Que si se formulan como unidades por separado (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosificación) del compuesto.

50 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en el presente documento, pertenece a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que son, en el ámbito del sano juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, un ser humano) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, en proporción con una relación riesgo beneficio razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc., también debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación.

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

60 Las formulaciones se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto con un vehículo que constituye uno o más de los ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente el compuesto con los vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.) y luego dando forma al producto, si fuera necesario.

65 La formulación se puede preparar para proporcionar una liberación rápida o lenta; liberación inmediata, retardada, en el tiempo, o sostenida; o una combinación de las mismas.

5 Las formulaciones pueden estar adecuadamente en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, de aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, enjuagues bucales, gotas, comprimidos (incluyendo, por ejemplo comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y

10 blanda), papelillos, píldoras, ampollas, emboladas, supositorios, supositorios vaginales, tinturas, geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones, aceites, espumas, aerosoles, humidificadores, o aerosoles.

Las formulaciones se pueden proporcionar adecuadamente como un parche, emplaste adhesivo, venda, vendaje o similares que están impregnadas con uno o más compuestos y opcionalmente uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen por ejemplo, aumentadores de la penetración, permeabilidad, y absorción. Las formulaciones se pueden también proporcionar adecuadamente en forma de un depósito o reservorio.

15 El compuesto se puede disolver, suspender, o mezclarse con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto puede presentarse en un liposoma u otra micropartícula que se diseña para dirigir el compuesto, por ejemplo, a los componentes de la sangre o uno o más órganos.

20 Las formulaciones adecuadas para la administración oral (por ejemplo, por ingestión) incluye líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo de aceite en agua, de agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, papelillos, píldoras, ampollas, emboladas.

25 Las formulaciones adecuadas para la administración bucal incluyen enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, emplastos adhesivos, depósitos, y reservorios. Las pastillas para chupar comprenden el compuesto en una base saborizante, habitualmente de sacarosa y de goma arábiga o tragacanto. Las pastillas comprenden normalmente el compuesto en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga. Los enjuagues bucales comprenden normalmente el compuesto en un vehículo líquido adecuado.

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

35 Las formulaciones adecuadas para la administración oral transmucosa incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo acuosas y no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas y no acuosas), emulsiones (por ejemplo de aceite en agua, de agua en aceite), enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, emplastos adhesivos, depósitos y reservorios.

40 Las formulaciones adecuadas para la administración transmucosa no oral incluyen líquidos, supositorios, soluciones (por ejemplo acuosas y no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas y no acuosas), emulsiones (por ejemplo de aceite en agua, de agua en aceite), supositorios, supositorios vaginales, geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones, aceites, así como parches, emplastos adhesivos, vendas, vendajes, depósitos y reservorios.

Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones, y aceites, así como parches, emplastos adhesivos, vendas, vendajes, depósitos y reservorios.

45 Los comprimidos se pueden preparar por medios convencionales, por ejemplo, por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el compuesto en forma de libre flujo tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábiga, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetil

50 celulosa), cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato cálcico hidrógeno); lubricantes (por ejemplo, estearato magnésico, talco, sílice); desintegrantes (por ejemplo, glicolato sódico de almidón, povidona reticulada, carboximetil celulosa sódica reticulada); tensioactivos o dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio); conservantes (por ejemplo, metil p-hidroxibenzoato, propil p-hidroxibenzoato, ácido sórbico); saborizantes, agentes potenciadores del sabor, y edulcorantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse por moldeado en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un

55 diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse y se pueden formular de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del compuesto que contienen utilizando, por ejemplo hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos se pueden proporcionar opcionalmente con un revestimiento, por ejemplo, que afecte a la liberación, por ejemplo un revestimiento entérico, para proporcionar su liberación en partes del intestino distintos del estómago.

60 Los ungüentos se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de ungüento parafínico o miscible en agua.

65 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 de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente un 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como el propilenglicol, butano-1,3-

diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas deseablemente incluyen un compuesto que aumenta la absorción o penetración del compuesto a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales mejoradores de la penetración incluyen el dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

- 5 Las emulsiones se preparan normalmente a partir del compuesto y una fase oleosa, que puede comprender opcionalmente simplemente un emulsionante (conocido también como emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) crea la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y/o la grasa crean la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

15 Los emulgentes adecuados y estabilizantes de la emulsión incluyen el Tween 60, Span 90, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio. La elección de los aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en la consecución de las propiedades cosméticas deseadas, aunque la solubilidad del compuesto en la mayoría de los aceites que se utilizan en las formulaciones de emulsión farmacéutica puede ser muy lenta. Por lo tanto sería preferible que la crema sea un producto no graso, sin tinte y lavable con consistencia adecuada que evite que se vierta de los tubos u otros envases. Se pueden utilizar alquil ésteres mono o dibásicos de cadena recta o ramificada tales como el di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilén glicol 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 conocida como Crodamol CAP, los últimos tres son los ésteres preferidos. Estos se pueden utilizar solos o en combinación dependiendo de las propiedades que se requieran. De manera alternativa, se pueden utilizar lípidos de alto punto de fusión tales como la parafina blanca suave y/o la parafina líquida u otros aceites minerales.

25 Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal, en que el vehículo es un líquido, incluyen, por ejemplo, un pulverizador nasal, gotas nasales, o por administración en aerosol por un nebulizador, incluyen soluciones oleosas o acuosas del compuesto.

30 Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal, en que el vehículo es un sólido, incluyen, por ejemplo, las que se presentan como un polvo fino que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micras que se administra de manera que se toma el rapé, es decir, por rápida inhalación a través del pasaje nasal a partir de un envase de polvo que se mantiene cerca de la nariz.

35 Las formulaciones adecuadas para la administración pulmonar (por ejemplo, por inhalación o por terapia de insuflación) incluyen las que se presentan en un pulverizador de aerosol a partir de un envase presurizado, con el uso de un propulsor adecuado, tal como el diclorofluorometano, triclorofluorometano, dióxido carbónico, u otros gases adecuados.

40 Las formulaciones adecuadas para la administración ocular incluyen las gotas oftálmicas en las que se disuelve o suspende el compuesto en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el compuesto.

45 Las formulaciones adecuadas para la administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, por ejemplo, manteca de coco o un salicilato; o como una solución o suspensión para el tratamiento mediante enema.

50 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como formulaciones en supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o pulverizaciones que contienen además del compuesto, tales vehículos que se conocen en la técnica que son apropiados.

55 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral (por ejemplo, por inyección), incluyen líquidos acuosos o no acuosos, isotónicos, libres de pirógenos, estériles (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en las que se disuelve el compuesto, se suspende, o se proporciona de otra manera (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula). Tales líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como anti-oxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, estabilizadores, bacteriostáticos, agentes suspensores, agentes espesantes, y solutos que hacen isotónica la formulación con la sangre (o con otro fluido corporal relevante) en el recipiente concebido. Ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, y similares. Ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en tales formulaciones incluyen cloruro sódico para inyección, solución de Ringer, o lactato de Ringer para inyección. Normalmente la concentración del compuesto en el líquido es desde aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones se pueden presentar en envases de dosis unitaria o multidosis sellados, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en condiciones de secado en congelación (liofilizado) que solo necesita la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones de inyección extemporáneas y las suspensiones se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Dosificación

Un experto en la técnica apreciará que las dosis apropiadas de los compuestos DSPT, y las composiciones que comprenden los compuestos DSPT, pueden variar de un paciente a otro. La determinación de la dosificación óptima generalmente implica el equilibrio del nivel de beneficio terapéutico contra cualquier riesgo de efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de varios factores que incluyen, pero no se limitan a, la actividad del compuesto DSPT particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto DSPT, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o otros materiales que se utilizan en combinación, la gravedad del trastorno y la especie, sexo, edad, peso, estado, salud general, y la historia médica previa del paciente. La cantidad de compuesto DSPT y la vía de administración estarán en último término a la discreción del médico, veterinario o clínico, aunque generalmente la dosificación se seleccionará para conseguir concentraciones locales en el sitio de la acción que alcancen el efecto deseado sin producir un daño sustancial o efectos secundarios perjudiciales.

La administración puede efectuarse en una dosis, continua o intermitentemente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) a lo largo del curso del tratamiento. Los métodos para determinar el medio y la dosificación más eficaces de administración son conocidos por los expertos en la técnica y variarán con la formulación utilizada para la terapia, el propósito de la terapia, las células diana que se van a tratar, y el sujeto que se va a tratar. Las administraciones únicas o múltiples se pueden llevar a cabo con el nivel de dosis y el patrón que seleccione el médico, veterinario o clínico que lo trate.

En general, una dosis adecuada del compuesto DSPT está en el intervalo de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 250 mg (más normalmente aproximadamente 100 µg a aproximadamente 25 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Cuando el compuesto es una sal, un éster, una amida, un profármaco, o similar, la cantidad que se administre se calcula basándose en el compuesto parental y así el peso actual que se utiliza se aumentará proporcionalmente.

**Ejemplos**30 Síntesis química

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención.

35 (Método Analítico 1:

El sistema consistía en un sistema Waters Acquity UPLC 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 cuadrupolo Waters Micromass ZQ2000 (electronebulización, ión positivo e ión negativo), un detector PDA UV. Fase Móvil A: ácido fórmico al 0,1 % acuoso, Fase Móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en MeCN. Caudal 0,4 ml/min: Gradiente: 0-0,4 min 5 % de B; 0,4-6,0 min 5-95 % de B; 6-6,8 min 95 % de B; 6,8-7,0 min 95-5 % de B; 7-8 min 5 % de B.

45 (Método Analítico 2:

El sistema consistía en un sistema Hewlett Packard HP1100 LC 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, ión positivo e ión negativo), un detector DAD UV y un detector de luz difusa evaporativa Sedex ELS 85. Fase Móvil A: ácido fórmico al 0,1 % acuoso. Fase Móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en MeOH. Caudal 1 ml/min: Gradiente: 0-1 min 15 % de B; 1-13 min 15-95 % de B; 13-20 min 95 % de B; 20-22 min 95-15 % de B; 22-25 min 15 % de B.

50 Método Analítico 3:

El sistema consistía en un sistema Hewlett Packard 1050 LC y una columna Luna 3 µm C18(2) 30 x 4,6 mm. La detección se consiguió usando un espectrómetro de masas de único cuadrupolo Finnigan AQA (electronebulización, ión positivo), un detector de haz de diodos UV y un detector de luz difusa evaporativa Sedex ELS 65. Fase Móvil A: ácido fórmico al 0,1 % acuoso, Fase Móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en MeOH. Caudal 2 ml/min: Gradiente: 0-0,5 min 5 % de B; 0,5-4,5 min 5-95 % de B; 4,5-5 min 95 % de B; 5,5-6,0 min 95-5 % de B.

60 Análisis RMN

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

Abreviaturas

- DAST = Trifluoruro de dietilaminoazufre.  
 DABCO = 1,4-Diazabicciclo[2.2.2]octano.  
 5 DCM = Diclorometano.  
 DIPEA = Diisopropiletilamina.  
 DIPA = Diisopropilamina.  
 DMF = Dimetilformamida.  
 HATU = (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio).  
 10 HCl = Ácido clorhídrico.  
 HMDS = Hexametildisilazano.  
 IMS = Espiritu metilado industrial.  
 T.R. = tiempo de retención.  
 TFA = Ácido trifluoroacético.  
 15 THF = Tetrahidrofurano.  
 s = singlete.  
 d = doblete.  
 t = triplete.  
 m = multiplete.  
 20 c = cuadruplete.

Los compuestos se nombraron usando Autonom.

- 25 Los compuestos que contenían centros quirales se prepararon en forma de mezclas racémicas, a menos que se indique otra cosa.

Los compuestos que contenían un centro pseudo-asimétrico se aislaron de la mezcla de reacción en forma de un isómero individual a menos que se indique otra cosa.

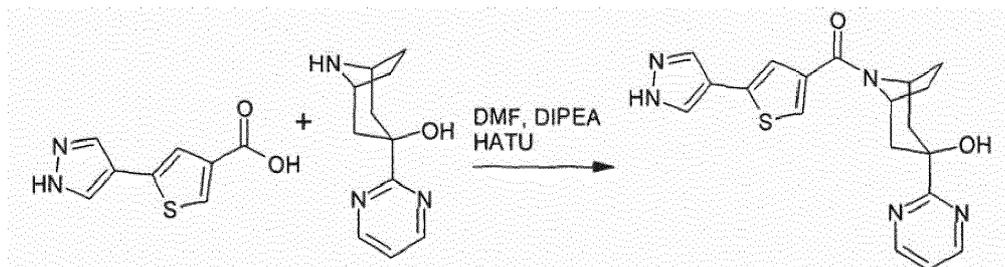
- 30 Cuando se obtuvo una mezcla de dos isómeros pseudo-asimétricos y los isómeros no se separaron, ésta se había designado como "Mezcla PA".

Cuando tal mezcla de dos isómeros pseudo-asimétricos se separó por cromatografía para dar isómeros individuales, cada componente se había designado como "Isómero 1 PA" e "Isómero 2 PA".

35

Síntesis 1

(3-Hidroxi-3-pirimidin-2-il-8-aza-bicciclo[3.2.1]oct-8-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona (XX-20)



40

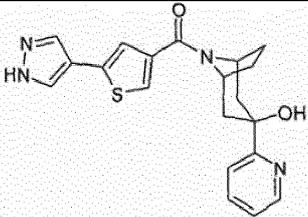
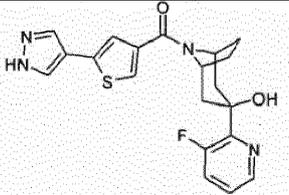
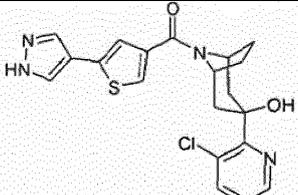
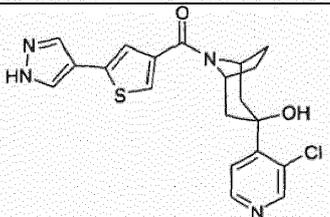
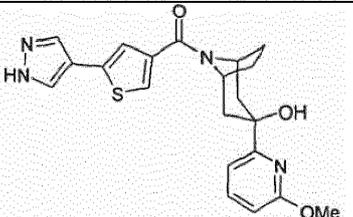
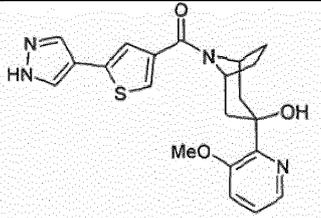
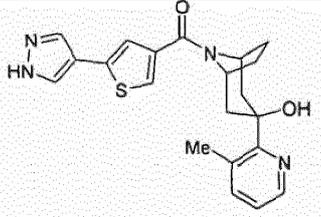
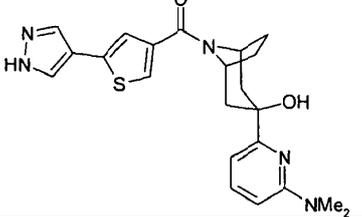
Se disolvieron ácido 5-(1H-pirazol-4-il)-tiofeno-3-carboxílico (0,06 g, 0,31 mmol) y 4-pirimidin-2-ilpiperidin-4-ol (0,082 g, 0,34 mmol) en DMF (5 ml). Se añadieron HATU (0,13 g, 0,34 mmol) y diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,85 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Se añadió hidróxido sódico acuoso (1 N, 3 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. Los residuos se purificaron por HPLC 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 en metanol y agua para dar el compuesto del título.

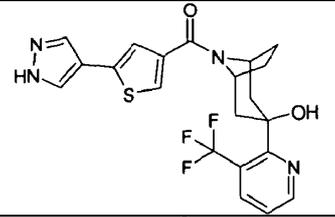
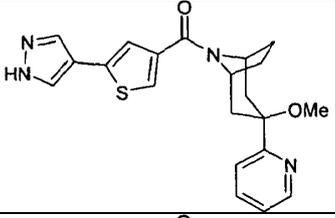
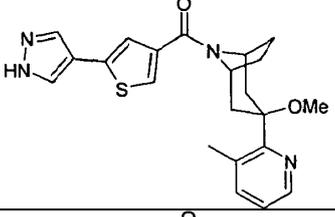
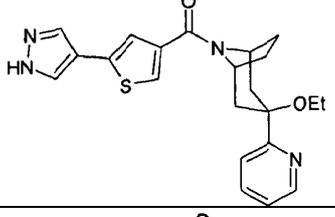
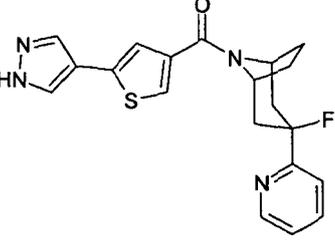
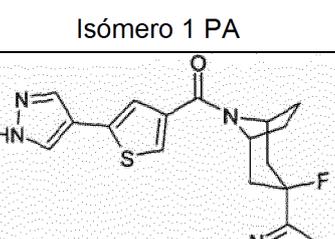
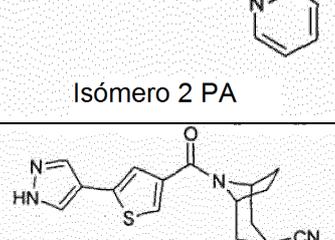
50

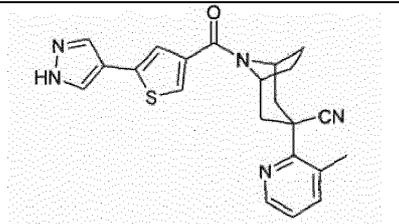
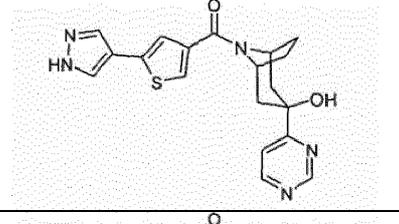
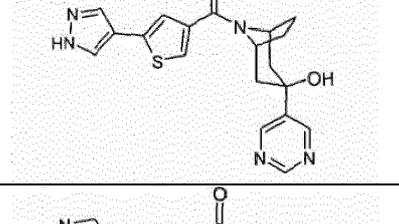
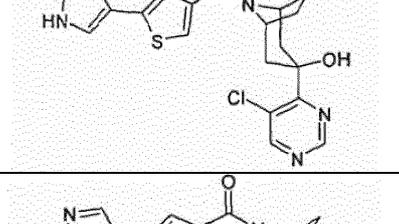
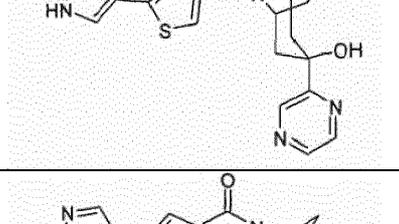
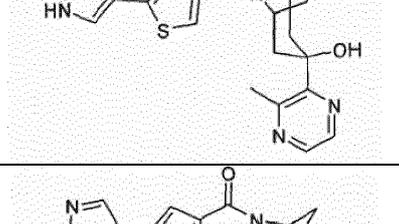
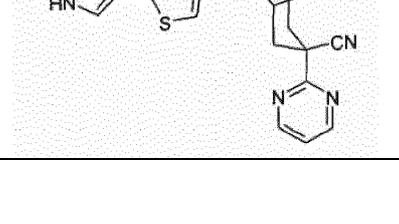
LCMS m/z 382,08 [M+H]<sup>+</sup> T.R. = 3,08 min (Método Analítico 1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,5 (s, ancho, 1H), 8,85 (d, 2H), 7,9 (s, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,3 (m, ancho, 1H), 4,8-4,4 (m, ancho, 2H), 2,4-2,3 (m, ancho, 3H), 2,1-1,8 (m, ancho, 4H).

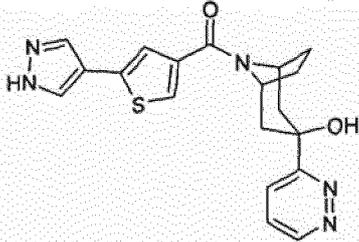
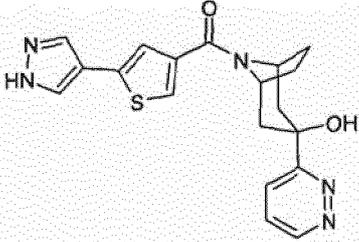
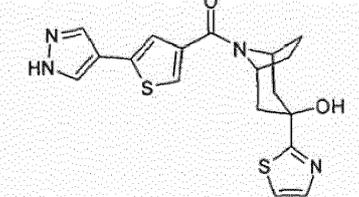
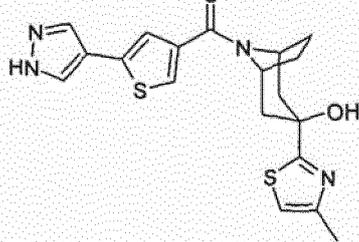
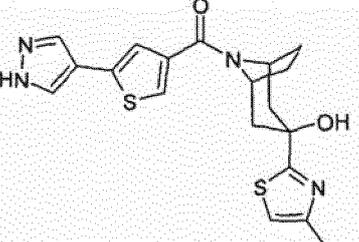
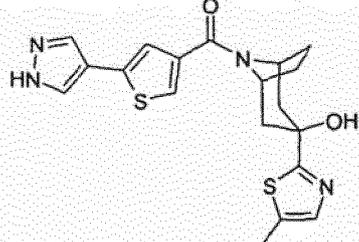
- 55 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de piperidinas sustituidas usando métodos análogos. (Un asterisco, \*, representa un compuesto de referencia).

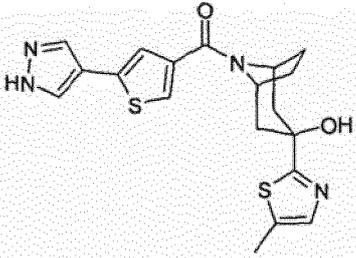
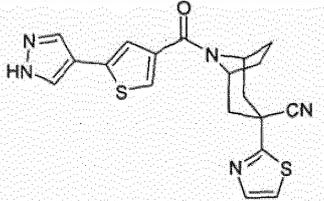
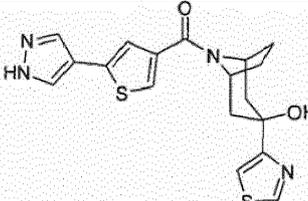
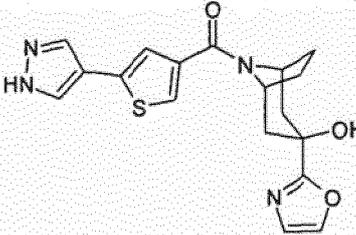
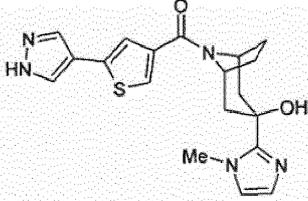
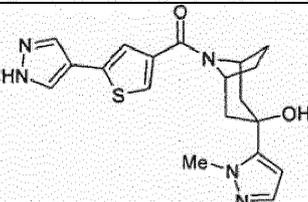
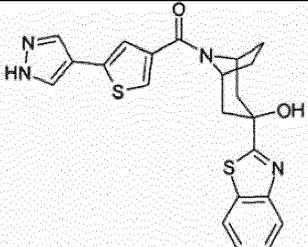
ES 2 543 692 T3

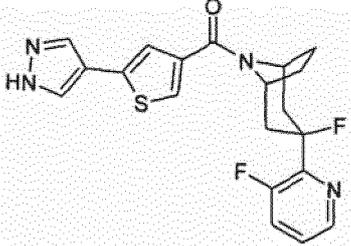
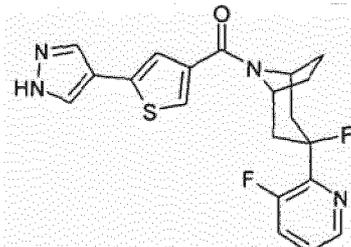
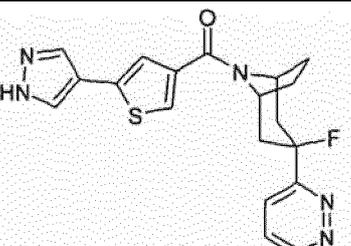
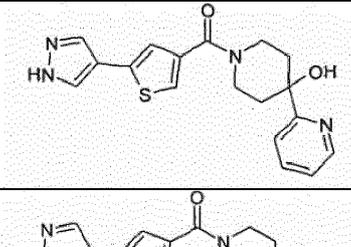
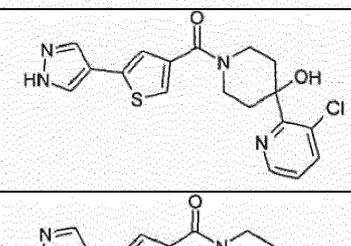
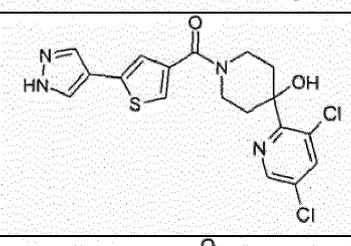
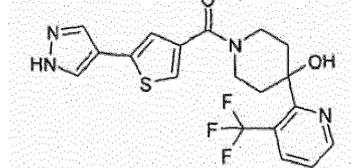
Comp. Nº	Estructura	Método Analítico	T.R. (min)	MS [m/z] [M+H] <sup>+</sup>
XX-01		1	2,40	381,1
XX-02		1	3,48	399,1
XX-03		1	3,74	416,9
XX-04 (*)		1	2,93	416,9
XX-05		1	3,63	411,1
XX-06		1	2,45	411,1
XX-07		1	2,28	395,1
XX-08		1	2,75	424,2

Comp. Nº	Estructura	Método Analítico	T.R. (min)	MS [m/z] [M+H] <sup>+</sup>
XX-09		1	3,88	449,2
XX-10		1	3,19	395,2
XX-11		1	3,62	409,2
XX-12		1	3,60	409,2
XX-14	 Isómero 1 PA	1	3,85	383,1
XX-15	 Isómero 2 PA	1	3,56	383,1
XX-18		1	3,58	390,1

Comp. Nº	Estructura	Método Analítico	T.R. (min)	MS [m/z] [M+H] <sup>+</sup>
XX-19		1	3,83	404,2
XX-21 (*)		1	2,76	382,0
XX-22 (*)		1	2,63	382,1
XX-23 (*)		1	3,25	416,1
XX-24 (*)		1	2,80	382,1
XX-25 (*)		1	3,23	396,2
XX-26		1	3,22	391,1

Comp. Nº	Estructura	Método Analítico	T.R. (min)	MS [m/z] [M+H] <sup>+</sup>
XX-27 (*)	 <p>Isómero 1 PA</p>	1	2,66	382,1
XX-28 (*)	 <p>Isómero 2 PA</p>	1	2,60	382,1
XX-29 (*)	 <p>Isómero 1 PA</p>	1	3,00	387,9
XX-30 (*)	 <p>Isómero 1 PA</p>	2	6,89	401,1
XX-31 (*)	 <p>Isómero 2 PA</p>	2	7,22	401,1
XX-32 (*)	 <p>Isómero 1 PA</p>	2	7,06	401,1

Comp. Nº	Estructura	Método Analítico	T.R. (min)	MS [m/z] [M+H] <sup>+</sup>
XX-33 (*)	 <p>Isómero 2 PA</p>	1	3,37	401,0
XX-35 (*)		1	3,51	396,1
XX-36 (*)		1	2,90	387,1
XX-37 (*)	 <p>Mezcla PA</p>	2	5,90 6,12	371,1
XX-38 (*)		1	2,22	384,1
XX-39 (*)		1	2,83	384,1
XX-40 (*)		2	8,59	437,1

Comp. Nº	Estructura	Método Analítico	T.R. (min)	MS [m/z] [M+H] <sup>+</sup>
XX-41	 <p>Isómero 1 PA</p>	1	3,89	401,2
XX-42	 <p>Isómero 2 PA</p>	1	3,82	401,3
XX-43 (*)	 <p>Isómero 1 PA</p>	1	2,96	384,2
YY-01 (*)		1	2,15	355,1
YY-02 (*)		1	3,37	389,0
YY-03 (*)		1	3,97	422,9
YY-04 (*)		1	3,56	423,0

Comp. N°	Estructura	Método Analítico	T.R. (min)	MS [m/z] [M+H] <sup>+</sup>
YY-05 (*)		1	4,26	418,9
YY-06 (*)		1	2,85	389,0
YY-07 (*)		1	2,63	373,0
YY-08 (*)		1	3,10	373,0
YY-09 (*)		1	4,02	390,9
YY-10 (*)		1	2,66	356,0
YY-11 (*)		1	2,92	358,0

A continuación se muestran los datos RMN para los compuestos seleccionados.

Comp. N°	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO):
XX-01	δ 13,1 (s, ancho, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,15 (s, ancho, 1H), 7,8 (m, ancho, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,8-4,4 (m, ancho, 2H), 2,6-2,25 (m, ancho, 4H), 2,0-1,7 (m, ancho, 4H).
XX-04	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO): δ 13,1 (s, ancho, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,0 (s, ancho, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 5,6 (s, 1H), 4,8-4,5 (m, ancho, 2H), 2,9-2,6 (m, ancho, 2H), 2,4-1,8 (m, ancho, 6H).
XX-05	δ 13,1 (s, ancho, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 5,3 (s, 1H), 4,7-4,4 (m, ancho, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,6-2,3 (m, ancho, 4H), 2,05-1,7 (m, ancho, 4H).
XX-06	δ 13,1 (s, ancho, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,0 (m, ancho, 2H), 7,75 (s, 1 H), 7,55 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,7-4,4 (m, ancho, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,9-2,6 (m, ancho, 4H), 2,1-1,5 (m, ancho, 4H).
XX-07	δ 13,1 (s, ancho, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,0 (m, ancho, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,8-4,4 (m, ancho, 2H), 2,7-2,3 (m, ancho, 4H), 2,1-1,8 (m, ancho, 4H).

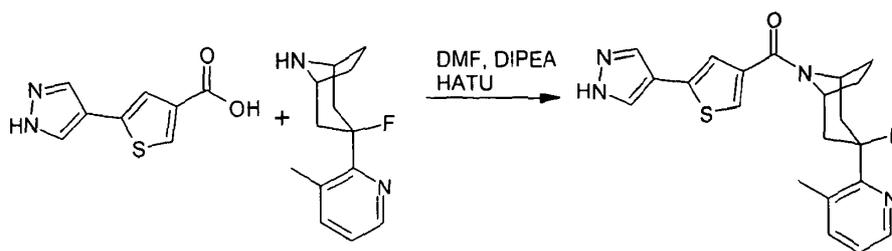
ES 2 543 692 T3

XX-09	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 13,05 (s, ancho, 1H), 8,9 (d, 1H), 8,2 (d, 2H), 8,15 (s, ancho, 1H), 7,8 (s, ancho, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (c, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,8-4,4 (m, ancho, 2H), 2,7-2,6 (m, ancho, 2H), 2,4-2,3 (m, ancho, 2H), 2,05-1,75 (m, ancho, 4H).
XX-23	δ 13,05 (s, ancho, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,15 (s, ancho, 1H), 7,85 (s, ancho, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,6 (s, 1H), 4,8-4,4 (m, ancho, 2H), 2,8-2,3 (m, ancho, 4H), 2,01-1,8 (m, ancho, 4H).
XX-24	δ 13,05 (s, ancho, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,5 d, 1H), 8,15 (s, ancho, 1H), 7,85 (s, ancho, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,8-4,6 (m, ancho, 2H), 2,6-2,3 (m, ancho, 4H), 2,05-1,8 (m, ancho, 4H).
XX-26	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 13,1 (s, ancho, 1H), 8,9 (d, 2H), 8,15 (s, ancho, 1H), 7,85 (s, ancho, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,9-4,5 (m, ancho, 2H), 2,6-2,0 (m, ancho, 8H).
XX-27	δ 13,1 (s, ancho, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,8-4,4 (m, ancho, 2H), 2,6-2,3 (m, ancho, 4H), 2,1-1,8 (m, ancho, 4H).
XX-28	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 13,1 (s, ancho, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,75-4,35 (m, ancho, 2H), 3,0-2,8 (m, ancho, 2H), 2,3-2,0 (m, ancho, 2H), 1,8-1,2 (m, ancho, 4H).
XX-29	δ 13,1 (s, ancho, 1H), 8,15 (s, ancho, 1H), 7,85 (s, ancho, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 4,7-4,4 (m, ancho, 2H), 2,6-2,2 (m, ancho, 4H), 2,1-1,7 (m, ancho, 4H).
XX-34	δ 13,1 (s, ancho, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 4,8-4,5 (m, ancho, 2H), 2,9-2,4 (m, ancho, 4H), 1,9-1,4 (m, ancho, 4H).
XX-36	δ 13,1 (s, ancho, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,1 (s, ancho, 1H), 7,9 (s, ancho, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,7-4,4 (m, ancho, 2H), 2,5-2,3 (m, ancho, 4H), 2,1-1,7 (m, ancho, 4H).
XX-39	δ 13,05 (s, ancho, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,2 (2, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,75-4,35 (m, ancho, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,4-1,8 (m, ancho, 8H).
XX-40	δ 13,1 (s, ancho, 1H), 8,15 (s, ancho, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,85 (s, ancho, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 4,8-4,4 (m, ancho, 2H), 2,8-2,7 (m, ancho, 2H), 2,4-2,2 (m, ancho, 2H), 1,9-1,5 (m, ancho, 4H).
YY-01	δ 12,5 (s, ancho, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (s, ancho, 1H), 7,8 (m, ancho, 1H), 7,75 (m, ancho, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,35 (m, ancho, 1H), 7,3 (s, 1H), 5,5 (s, ancho, 1H), 4,5-3,0 (m, ancho, 4H), 2,2-2,1 (m, ancho, 2H), 1,7-1,5 (m, ancho, 2H).
YY-02	δ 13,1 (s, ancho, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,1 (s, ancho, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (s, ancho, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,35 (c, 1H), 7,3 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,4-3,0 (m, ancho, 4H), 2,3-2,2 (m, 2H), 2,0-1,9 (m, ancho, 2H).
YY-03	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 13,05 (s, ancho, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,15 (s, ancho, 1H), 7,8 (s, ancho, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 5,5 (s, 1H), 4,4-3,2 (m, ancho, 4H), 2,2-2,1 (m, ancho, 2H), 2,1-1,9 (m, ancho, 2H).
YY-04	δ 13,1 (s, ancho, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,1 (s, ancho, 1H), 7,8 (s, ancho, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (c, 1H), 7,3 (s, 1H), 5,45 (s, ancho, 1H), 4,5-3,0 (m, ancho, 4H), 2,3-2,1 (m, ancho, 2H), 1,9-1,7 (m, ancho, 2H).
YY-07	δ 13,0 (s, ancho, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,95 (ancho, 2H), 7,65 (c, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,5-3,0 (m, ancho, 4H), 2,2-2,0 (m, ancho, 2H), 1,8-1,6 (m, ancho, 2H).
YY-08	δ 13,1 (s, ancho, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,1 (s, ancho, 1H), 7,8 (s, ancho, 1H), 7,7 (c, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,3 (s, 1H), 5,5 (s, 1H), 4,4-3,0 (m, ancho, 4H), 2,2-2,1 (m, ancho, 2H), 2,0-1,8 (m, ancho, 2H).
YY-09	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 13,1 (s, ancho, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,1 (s, ancho, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (s, ancho, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (c, 1H), 7,3 (s, 1H), 4,5-3,0 (m, ancho, 4H), 2,2-2,1 (m, ancho, 4H).
YY-10	δ 12,8 (s, ancho, 1H), 9,8 (d, 2H), 7,9 (s, ancho, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,95 (s, ancho, 1H), 4,1-3,9 (m, ancho, 2H), 3,5-3,4 (m, ancho, 2H), 2,2-2,1 (m, ancho, 2H), 1,9-1,75 (m, ancho, 2H).
YY-11	δ 13,2 (s, ancho, 1H), 9,9 (d, 2H), 7,95 (s, ancho, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,4-3,0 (m, ancho, 4H), 2,4-2,1 (m, ancho, 4H).

Síntesis 2

5 [3-Fluoro-3-(3-metil-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona (Isómero 1 PA: XX-16) y

[3-Fluoro-3-(3-metil-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona (Isómero 2 PA: XX-17)



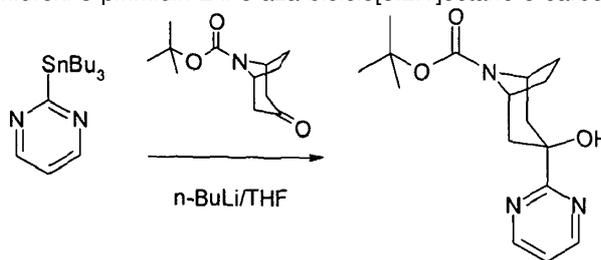
5 Se disolvieron ácido 5-(1H-pirazol-4-il)-tiofeno-3-carboxílico (0,04 g, 0,2 mmol) y 3-fluoro-3-(3-metil-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano (Mezcla PA) (0,058 g, 0,2 mmol) en DMF (3 ml). Se añadieron HATU (0,093 g, 0,24 mmol) y diisopropiletilamina (0,144 ml, 0,89 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió hidróxido sódico acuoso (1 N, 3 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. Los residuos se purificaron por HPLC en un cartucho C18, eluyendo con metanol al 40 %-70 %/agua con ácido fórmico al 0,1 %. Las fracciones que contenían los productos deseados se concentraron al vacío y se liofilizaron adicionalmente en metanol y agua para dar los compuestos del título.

15 Isómero 1 PA: XX-16: LCMS m/z 397,2 [M+H]<sup>+</sup> T.R. = 3,93 min (Método Analítico 1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 13,05 (s, ancho, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,15 (s, ancho, 1 H), 7,85 (s, ancho, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,35 (s, 1H), 7,3 (c, 1 H), 4,8-4,4 (m, ancho, 2H), 2,9-2,8 (m, ancho, 2H), 2,6-2,3 9 (m, ancho, 5H), 1,9-1,6 (m, ancho, 4H).

15 Isómero 2 PA: XX-17: LCMS m/z 397,2 [M+H]<sup>+</sup> T.R. = 3,79 min (Método Analítico 1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 13,05 (s, ancho, 1 H), 8,4 (d, 1 H), 8,15 (s, ancho, 1 H), 7,85 (s, ancho, 1 H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (c, 1 H), 4,8-4,4 (m, ancho, 2H), 2,8-1,8 (m, ancho, 11H).

## 20 Síntesis 3

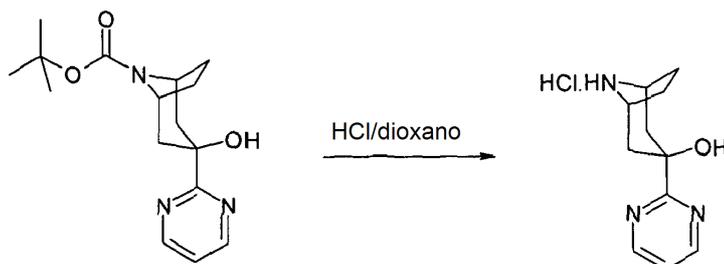
Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-pirimidin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



25 Se añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M, 1,1 ml, 2,77 mmol) a una solución de 2-tributilstannil-pirimidina (1 g, 2,71 mmol) en THF (5 ml), en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C. Se añadió éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,25 g, 1,13 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas. 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 por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-30 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,14 g). LCMS m/z 306,2 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 3,44 min (Método Analítico 3).

## Síntesis 4

35 Clorhidrato de 3-pirimidin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol

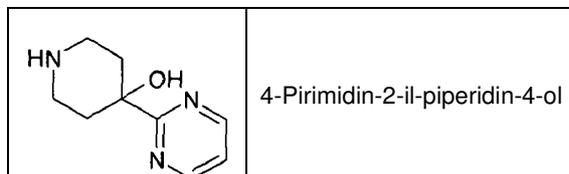


40 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-pirimidin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,13 g, 0,426 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 3 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El sólido se trituró en éter para proporcionar el compuesto del título

(0,113 g). LCMS m/z 206,1 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 0,34 min (Método Analítico 3).

La sal clorhidrato de la siguiente piperidina sustituida se hizo mediante métodos análogos a los usados para preparar clorhidrato de 3-pirimidin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol:

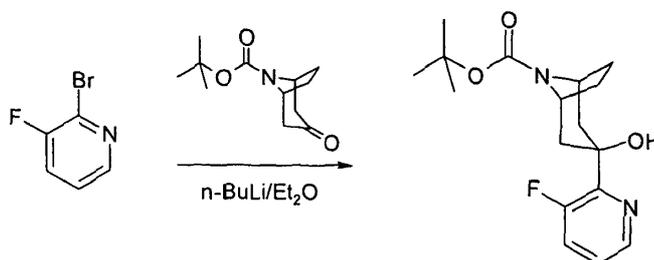
5



### Síntesis 5

Éster terc-butílico del ácido 3-(3-fluoro-piridin-2-il)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

10



Se añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M, 1 ml, 2,5 mmol) a una solución de 2-bromo-3-fluoro-piridina (0,4 g, 2,27 mmol) en éter dietílico (8 ml), en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,51 g, 2,27 mmol) en éter dietílico (5 ml) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas antes de calentarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se acidificó con ácido acético y se extrajo en acetato de etilo. La solución acuosa restante se basificó con hidróxido sódico 1 M, se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. A los residuos se les añadió metanol (10 ml) y borohidruro sódico (0,14 g) y se agitaron durante 2 horas para reducir cualquier cetona sin reaccionar. El disolvente se retiró por evaporación al vacío, a los residuos se les añadió DCM y los productos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-10 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,25 g). LCMS m/z 323 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 4,67 min (Método Analítico 3).

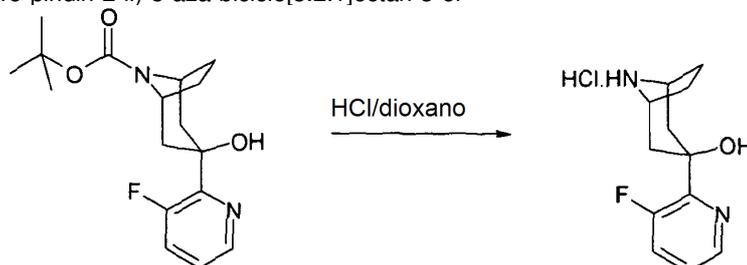
15

20

25

### Síntesis 6

Clorhidrato de 3-(3-fluoro-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



30

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-(3-fluoro-piridin-2-il)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,25 g, 0,775 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 5 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 (0,225 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 9,4 (ancho, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,8-7,7 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,7 (ancho), 4,05 (ancho, 2H), 2,65-2,55 (m, ancho, 2H), 2,45-2,40 (m, ancho, 2H), 2,3-2,2 (m, ancho, 2H), 2,0-1,9 (m, ancho, 2H).

35

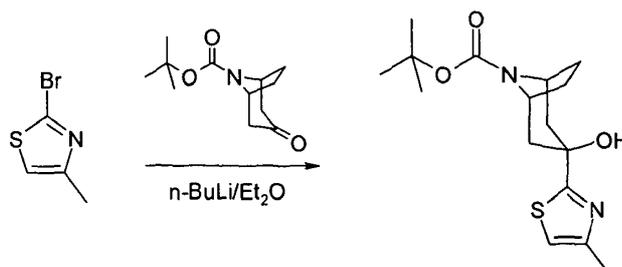
Las sales clorhidrato de las siguientes piperidinas sustituidas se fabricaron mediante métodos análogos a los usados para preparar clorhidrato de 3-(3-fluoro-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol:

40

	3-Pirimidin-5-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol
	3-(3-Trifluorometil-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol
	3-Trifluorometil-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-ol
	3'-Fluoro-2,3,5,6-tetrahidro-1H[4,4']bipiridinil-4-ol
	3-Fluoro-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-ol
	2',3',5',6'-Tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-ol

### Síntesis 7

- 5 Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-(4-metil-tiazol-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (Isómero 1 PA) y  
 Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-(4-metil-tiazol-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (Isómero 2 PA)



- 10 Se añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M en hexano, 0,33 ml, 0,81 mmol) a una solución de 2-bromo-4-metil-tiazol (0,13 g, 0,74 mmol) en éter dietílico (2 ml), en una atmósfera de nitrógeno a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,2 g, 0,88 mmol) en éter dietílico (1,5 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas antes de calentarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se acidificó con ácido acético y se extrajo en acetato de etilo.
- 15 La solución acuosa restante se basificó con hidróxido sódico 1 M, se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. A los residuos se les añadieron metanol (10 ml) y borohidruro sódico (0,14 g) y se agitaron durante 2 horas para reducir cualquier cetona sin reaccionar. El disolvente se retiró por evaporación al vacío, a los residuos se les añadió DCM y los productos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %/pentano. Las fracciones que contenían los dos productos deseados se concentraron al vacío para dar los compuestos del título.
- 20

Isómero 1 PA: (0,13 g). LCMS m/z 325  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . T.R. = 3,62 min (Método Analítico 3).

25

Isómero 2 PA: (0,07 g). LCMS m/z 325  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . T.R. = 3,51 min (Método Analítico 3).

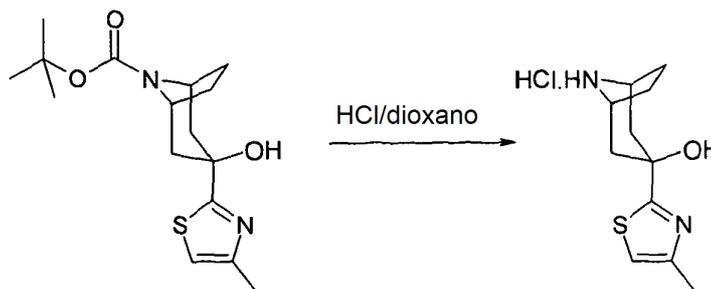
Las siguientes piperidinas sustituidas se fabricaron mediante métodos análogos a los usados para preparar éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-(4-metil-tiazol-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico Isómero 1 PA y Isómero 2 PA:

	<p>Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-(5-metil-tiazol-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico</p>
	<p>Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-(5-metil-tiazol-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico</p>
	<p>Isómero 1 PA</p>
	<p>Isómero 2 PA</p>

5

Síntesis 8

Clorhidrato de 3-(4-metil-tiazol-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol Isómero 1 PA



10

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-(4-metil-tiazol-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico Isómero 1 PA (0,13 g, 0,775 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 trituró en éter para proporcionar el compuesto del título (0,1 g).

15

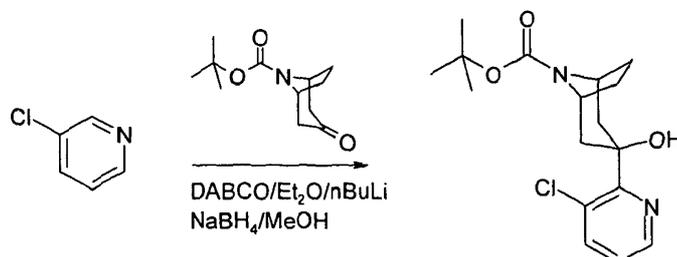
Las sales clorhidrato de las siguientes piperidinas sustituidas se fabricaron mediante métodos análogos a los usados para preparar clorhidrato de 3-(4-metil-tiazol-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol Isómero 1 PA:

	<p>3-(4-Metil-tiazol-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol</p>
	<p>3-(5-Metil-tiazol-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol</p>
	<p>3-(5-Metil-tiazol-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol</p>
	<p>Isómero 2 PA</p>
	<p>Isómero 1 PA</p>
	<p>Isómero 2 PA</p>

20

Síntesis 9

Éster terc-butílico del ácido 3-(3-cloro-piridin-2-il)-3-hidroxi-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



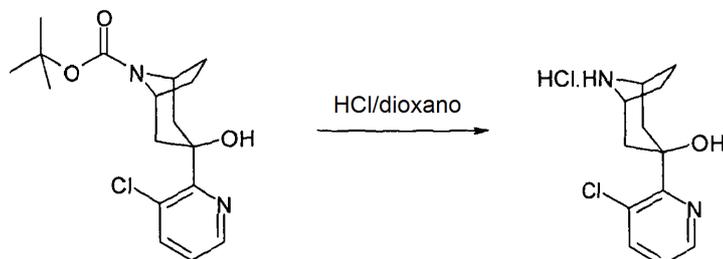
5

Se enfrió DABCO (0,421 g, 3,7 mmol) en éter dietílico (10 ml) a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota butil litio (2,5 M, 0,15 ml) y la mezcla se agitó durante 45 minutos y después se enfrió a  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió lentamente 3-cloropiridina (0,342 ml, 1,1 mmol) y la solución se agitó durante 30 minutos antes de añadir éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico en éter dietílico (10 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. A los residuos se les añadieron metanol (10 ml) y borohidruro sódico (0,148 g, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 minutos para reducir cualquier cetona sin reaccionar. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, se agitó durante 30 minutos y después los disolventes se retiraron por evaporación al vacío. Se añadieron agua y acetato de etilo, los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-10 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,370 g). LCMS  $m/z$  285,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . T.R. = 4,85 min (Método Analítico 3).

10

Síntesis 10

Clorhidrato de 3-(3-cloro-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



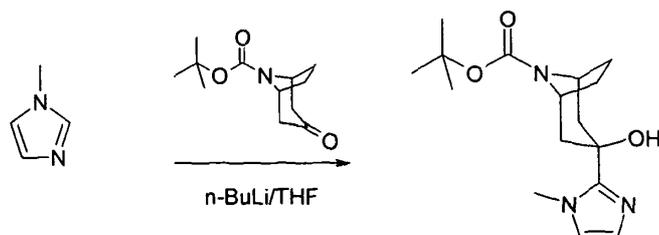
25

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-(3-cloro-piridin-2-il)-3-hidroxi-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,115 g, 0,34 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 producto se usó sin purificación adicional. LCMS  $m/z$  239,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . T.R. = 1,62 min (Método Analítico 3).

30

Síntesis 11

Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



35

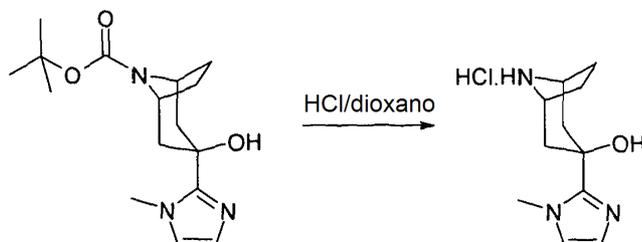
Se añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M, 1 ml, 2,5 mmol) a una solución de 1-metil imidazol (0,193 g, 2,35 mmol) en THF (10 ml), en una atmósfera de nitrógeno a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,55 g, 2,45 mmol) en THF (2,5 ml) y la mezcla se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora antes de calentarse a temperatura ambiente. 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 por

40

evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 1:1 de acetato de etilo/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,12 g). LCMS m/z 308,2 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 2,14 min (Método Analítico 3).

## 5 Síntesis 12

Clorhidrato de 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



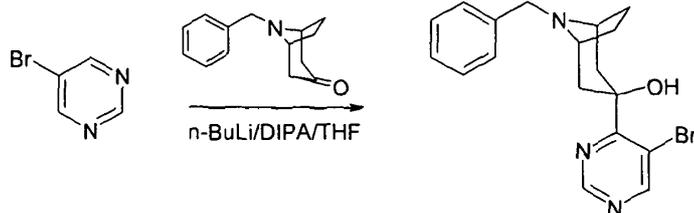
10 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,12 g) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 1,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El sólido se trituró en éter para proporcionar el compuesto del título (0,09 g) que se usó sin purificación adicional.

15 Las sales clorhidrato de las siguientes piperidinas sustituidas se fabricaron mediante métodos análogos a los usados para preparar clorhidrato de 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol:

	3-Tiazol-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol
	3-Benzotiazol-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol
	3-(2-metilpirazol-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

## 20 Síntesis 13

8-Bencil-3-(5-bromo-pirimidin-4-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



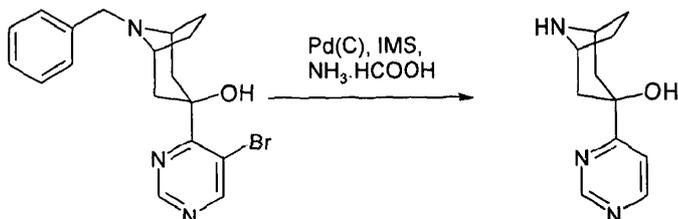
25 Se añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M, 1,2 ml, 3,00 mmol) a una solución de diisopropilamina (0,406 ml, 3,0 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla se añadió a una solución de 8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (0,64 g, 3,0 mmol) y 5-bromopirimidina (0,477 g, 3,0 mmol) en THF (5 ml) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo, los productos orgánicos se

separaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-50 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título. LCMS m/z 374,2 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 2,06 min (Método Analítico 3).

5

Síntesis 14

3-(5-bromo-pirimidin-4-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



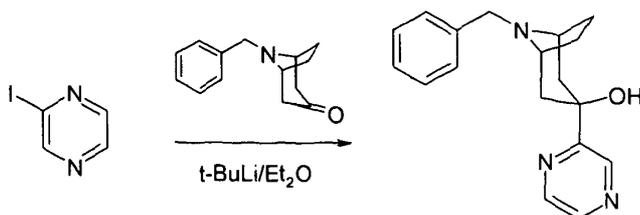
10

Se disolvió 8-bencil-3-(5-bromo-pirimidin-4-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol (0,90 g, 2,4 mmol) en IMS (20 ml) y agua (1 ml). Se añadió paladio sobre carbono (10 %; 0,40 g) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió formiato de amonio (1,5 g, 24 mmol) 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 al vacío. Los residuos se pasaron a través de un cartucho SCX, eluyendo con amonio 2 M en metanol para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,30 g).

15

Síntesis 15

20 8-Bencil-3-pirazin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



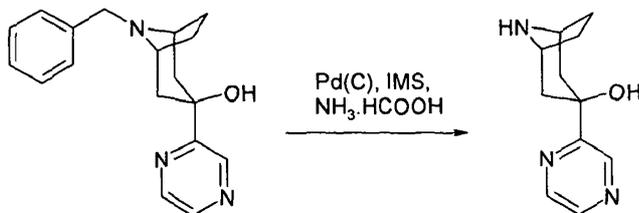
25

Se añadió gota a gota t-butil litio (1,7 M, 1,18 ml, 2,00 mmol) a una solución de 2-yodopirazina (0,1 ml, 1,0 mmol) en éter dietílico (10 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 8-bencil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (0,19 g, 0,88 mmol) en éter dietílico (5 ml) y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se calentó a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo, los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 1:1 de acetato de etilo/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,06 g). LCMS m/z 296,3 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 1,97 min (Método Analítico 3).

30

Síntesis 16

35 3-Pirazin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



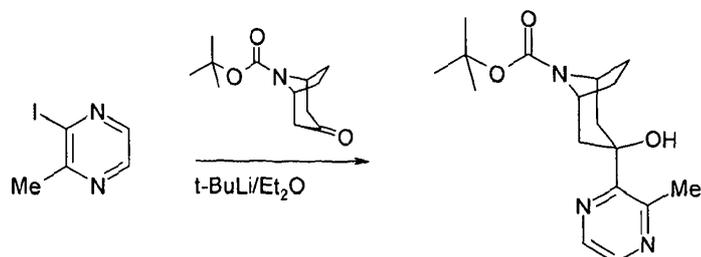
40

Se disolvió 8-bencil-3-pirazin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol (0,25 g, 0,85 mmol) en IMS (10 ml) y agua (1 ml). Se añadió paladio sobre carbono (10 %; 0,1 g) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió formiato de amonio (0,58 g, 9,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar, se filtró y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. Los residuos se pasaron a través de un cartucho SCX, eluyendo con amonio 2 M en metanol para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,11 g). LCMS m/z 206,2 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 0,34 min (Método Analítico 3).

45

Síntesis 17

Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-(3-metil-pirazin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



5

Se añadió gota a gota t-butil litio en pentano (1,7 M, 3,8 ml, 6,46 mmol) a una solución de 2-yodo-3-metilpirazina (0,7 g, 3,18 mmol) en éter dietílico (20 ml) a -50 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,19 g, 0,88 mmol) en éter dietílico (10 ml) y se agitó a -50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo, los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,1 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS m/z 320,2 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 3,55 min (Método Analítico 3).

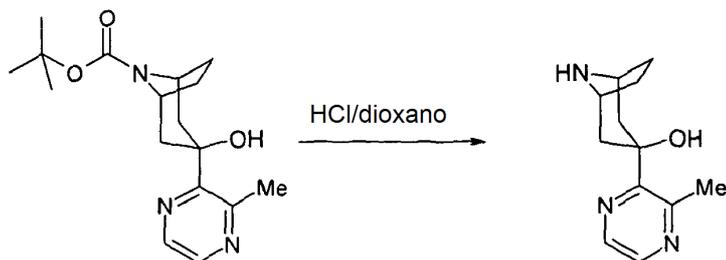
10

15

Síntesis 18

3-(3-Metil-pirazin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol

20



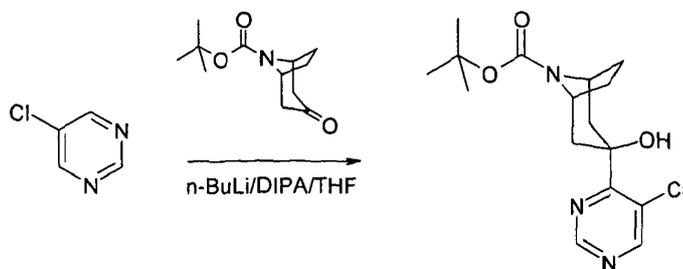
Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-(3-metil-pirazin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,1 g, 0,41 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 1,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y el disolvente se retiró por evaporación al vacío para proporcionar el compuesto del título. LCMS m/z 220,1 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 0,34 min (Método Analítico 3).

25

Síntesis 19

Éster terc-butílico del ácido 3-(5-cloro-pirimidin-4-il)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

30



Se añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M, 1,2 ml, 3,00 mmol) a una solución de diisopropilamina (0,406 ml, 3,0 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla se añadió a una solución de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,675 g, 3,0 mmol) y 5-cloropirimidina (0,343 g, 3,0 mmol) en THF (1,5 ml) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo, los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-30 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el

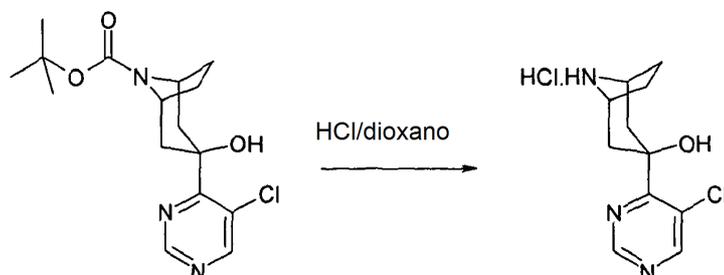
35

40

compuesto del título (0,14 g). LCMS m/z 340,3 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 3,70 min (Método Analítico 3).

### Síntesis 20

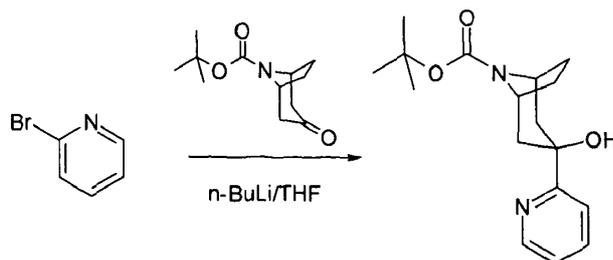
#### 5 Clorhidrato de 3-(5-cloro-pirimidin-4-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



10 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-(5-cloro-pirimidin-4-il)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,14 g, 0,41 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 para proporcionar el compuesto del título. LCMS m/z 240,3 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 0,36 min (Método Analítico 3).

### Síntesis 21

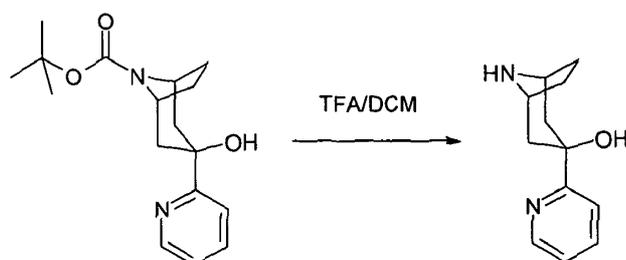
#### 15 Éster terc-butílico del ácido 3-Hidroxi-3-piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



20 Se añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M, 2,4 ml, 6,0 mmol) a una solución de 2-bromopiridina (0,57 ml, 6,0 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (1,3 g, 5,78 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, después se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso y acetato de etilo, los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-50 %/pentano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,62 g). LCMS m/z 305,3 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 2,50 min (Método Analítico 3).

### Síntesis 22

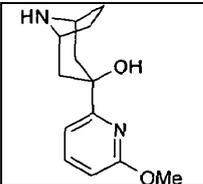
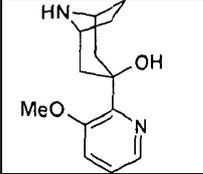
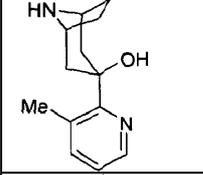
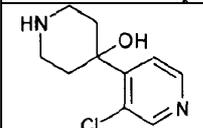
#### 30 3-Piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



35 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,8 g, 2,6 mmol) en TFA (3 ml) y DCM (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y el disolvente se retiró por evaporación al vacío y los residuos se pasaron a través de un cartucho SCX, eluyendo con amonio 2 M en metanol para dar el compuesto del título. LCMS m/z 205,2 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 0,38 min (Método Analítico 3).

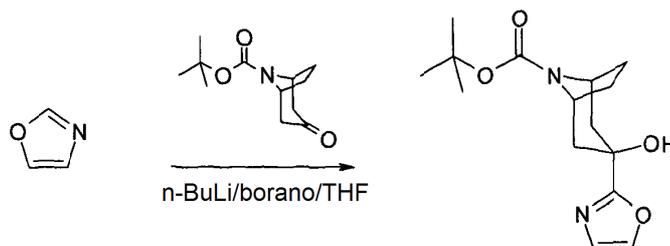
40

Las siguientes piperidinas sustituidas se fabricaron mediante métodos análogos a los usados para preparar 3-piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol:

	3-(6-Metoxi-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol
	3(3-Metoxi-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol
	3(3-Metil-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol
	3-(6-Dimetilamino-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol
	4-(3-cloro-4-piridil)piperidin-4-ol

## 5 Síntesis 23

Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-oxazol-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico Mezcla PA



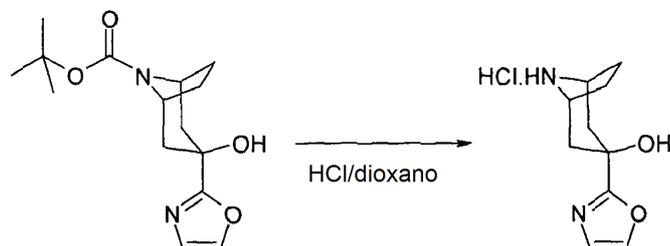
10

Se añadió complejo de borano-THF (1 M, 4,5 ml, 4,5 mmol) a una solución de oxazol (0,3 ml, 4,5 mmol) en THF (5 ml) y se agitó durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno antes de la refrigeración a -78 °C. Se añadió n-butil litio (2,5 M, 1,8 ml, 4,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más. Se añadió una solución de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,675 g, 3,0 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió ácido acético al 10 % en IMS (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después adicionalmente a 40 °C durante 30 minutos. El disolvente se retiró por evaporación al vacío, a los residuos se les añadieron agua y acetato de etilo, los productos orgánicos se extrajeron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 25-60 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,3 g) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z 295,2 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 3,07 min (Método Analítico 3).

20

Síntesis 24

Clorhidrato de 3-oxazol-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol Mezcla PA



5

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-oxazol-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,3 g) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 4 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 (0,28 g). LCMS m/z 195,2 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 0,35 min (Método Analítico 3).

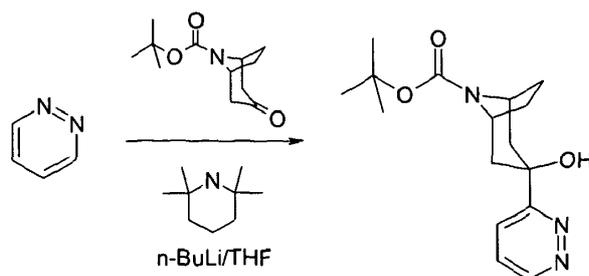
10

Síntesis 25

Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-piridazin-3-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico Isómero 1 PA y

15

Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-piridazin-3-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico Isómero 2 PA



20

Se añadió n-butil litio (1,8 ml, 4,5 mmol) a una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,76 ml, 4,5 mmol) en THF (25 ml) a -30 °C, se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Después de enfriar a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,675 g, 3,0 mmol) y piridazina (0,29 ml, 4 mmol) en THF (5 ml) y se agitó durante 1 hora. 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 por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 60-100 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían los dos productos deseados se concentraron al vacío para dar los compuestos del título.

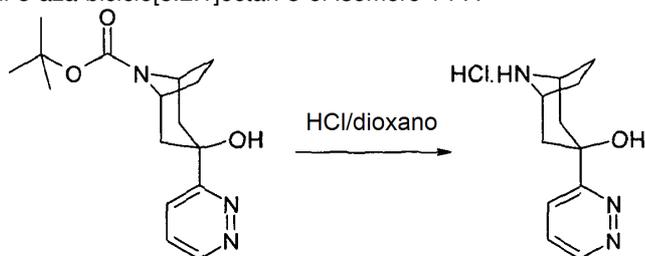
25

Isómero 1 PA: LCMS m/z 306,3 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 2,91 min (Método Analítico 3).Isómero 2 PA: LCMS m/z 306,3 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 2,78 min (Método Analítico 3).

30

Síntesis 26

Clorhidrato de 3-piridazin-3-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol Isómero 1 PA

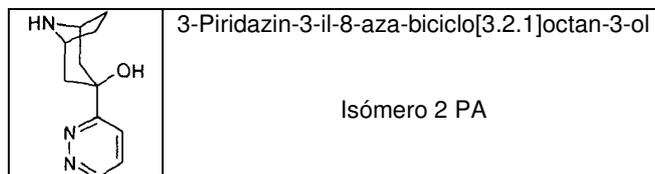


35

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-piridazin-3-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,22 g) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 2,5 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 horas y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El sólido se trituró en éter para proporcionar el compuesto del título (0,22 g). LCMS m/z 206,2 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 0,35 min. (Método Analítico 3).

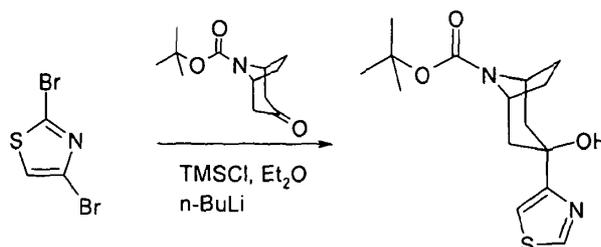
40

La sal clorhidrato de la siguiente piperidina sustituida se hizo mediante métodos análogos a los usados para preparar clorhidrato de 3-piridazin-3-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol Isómero 1 PA:



## 5 Síntesis 27

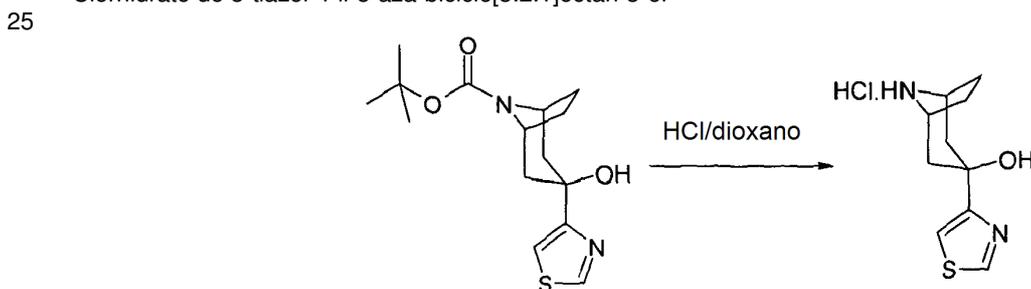
Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-tiazol-4-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



- 10 Se añadió 2,4-dibromotiazol (1,1 g, 4,52 mmol) en éter dietílico (5 ml) a una solución de n-butil litio (2,5 M, 2 ml, 5 mmol) en éter dietílico (10 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 0,5 horas. Se añadió cloruro de trimetilsililo (0,57 ml, 4,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas más antes de añadir más cantidad de n-butil litio (2,5 M, 2 ml, 5 mmol) y se agitó durante 0,5 horas. Se añadió éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,9 g, 4 mmol) en éter dietílico (5 ml) y se agitó durante 0,5 horas antes de calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadió 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 por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-30%/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,22 g). LCMS m/z 311,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . T.R. = 3,05 min. (Método Analítico 3).
- 15
- 20

## Síntesis 28

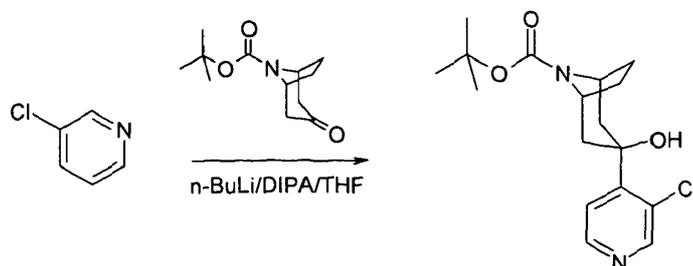
Clorhidrato de 3-tiazol-4-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



- 30 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-tiazol-4-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,22 g) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 2,5 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 horas a  $45^{\circ}\text{C}$  y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El sólido se trituroó en éter para proporcionar el compuesto del título (0,20 g). LCMS m/z 211,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . T.R. = 0,35 min. (Método Analítico 3).

Síntesis 29

Éster terc-butílico del ácido 3-(3-cloro-piridin-4-il)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

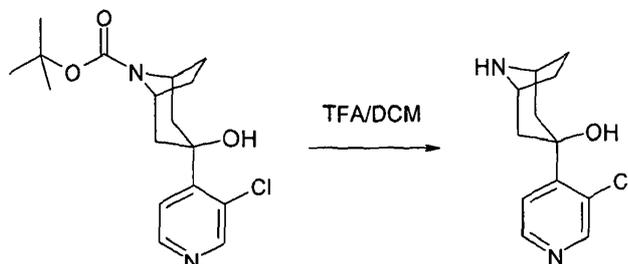


5

Se añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M, 3,88 ml, 9,7 mmol) a una solución de diisopropilamina (1,43 ml, 10,13 mmol) en THF (20 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno, se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se agitó durante 30 minutos y después se enfrió de nuevo a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después, se añadió a una solución de 3-cloropiridina (0,83 ml, 8,81 mmol) en THF (12 ml) y se agitó durante 1,5 horas. Se añadió éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (1,98 g, 8,81 mmol) en THF (12 ml), la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo, los productos orgánicos se separaron, se lavaron con más cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %/pentano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,34 g).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,48 (s, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 4,38 (m, ancho, 2H), 3,05-2,80 (m, ancho, 2H), 2,28-2,0 (ancho, 5H), 1,6-1,5 (m, ancho, 2H), 1,49 (s, 9H).

20 Síntesis 30

3-(3-Cloro-piridin-4-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol

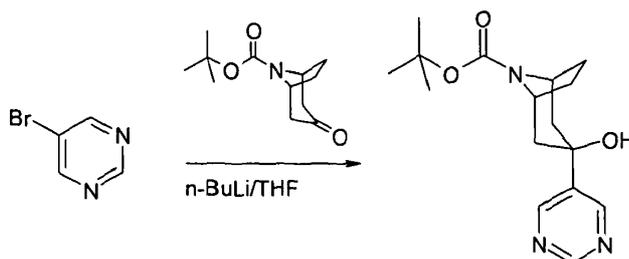


25

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-(3-cloro-piridin-4-il)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,34 g, 1,0 mmol) en TFA (1 ml) y DCM (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y el disolvente se retiró por evaporación al vacío y los residuos se pasaron a través de un cartucho SCX, eluyendo con amonio 2 M en metanol para dar el compuesto del título (0,24 g, 1,0 mmol).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,49 (s, 1H), 8,46 (d, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 3,74 (m, ancho, 2H), 2,79-2,71 (m, ancho, 2H), 2,25-2,17 (m, ancho, 3H), 1,98-1,85 (m, ancho, 3H), 1,70-1,62 (m, ancho, 2H).

35 Síntesis 31

Éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-pirimidin-5-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



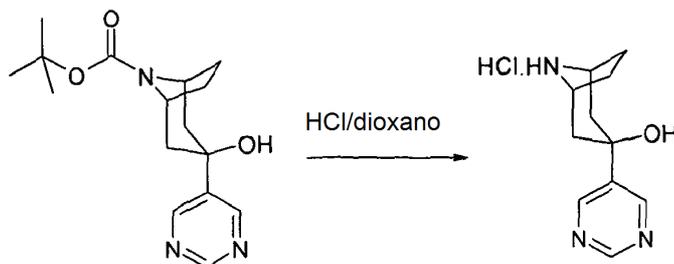
Se añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M, 1,8 ml, 4,5 mmol) a una solución de 5-bromo-pirimidina (0,668 g, 4,2 mmol) en THF (10 ml), en una atmósfera de nitrógeno a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota éster terc-

40

butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,675 g, 3,0 mmol) en THF (5 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo, los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con metanol al 10 %/acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,14 g). LCMS m/z 306  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . T.R. = 2,89 min (Método Analítico 3).

### Síntesis 32

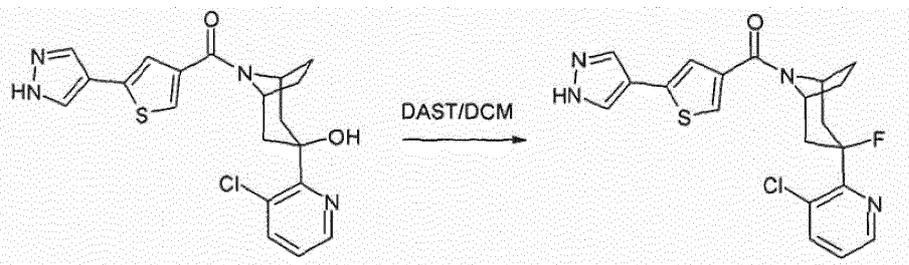
10 Clorhidrato de 3-pirimidin-5-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol



15 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-pirimidin-5-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,14 g, 0,46 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 1,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió DCM (3 ml) y se agitó durante 5 minutos. El disolvente se retiró por evaporación al vacío para proporcionar el compuesto del título. LCMS m/z 206,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . T.R. = 2,90 min (Método Analítico 3).

### Síntesis 33

20 [3-(3-Cloro-piridin-2-il)-3-fluoro-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona (Mezcla PA) (XX-13)



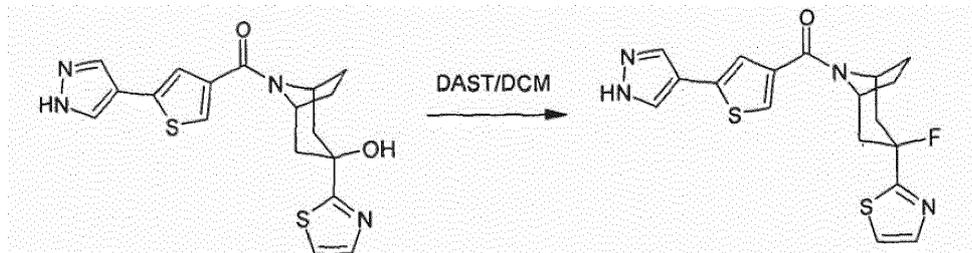
25 Se enfrió [3-(3-cloro-piridin-2-il)-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona (0,17 g, 0,41 mmol) en DCM (4 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , en una atmósfera de nitrógeno, se añadió DAST (0,216 ml, 1,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y DCM, los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con metanol al 1-6 %/DCM. Después, se purificó adicionalmente por HPLC en un cartucho C18, eluyendo con metanol al 5 %-98 %/agua con ácido fórmico al 0,1 %. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,07 g). LCMS m/z 418,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . T.R. = 4,05/4,14 min (Método Analítico 1).

35

Síntesis 34

(3-Fluoro-3-tiazol-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona (Isómero 1 PA) (XX-34) (Referencia)

5



Se enfrió (3-hidroxi-3-tiazol-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-[5-(1H-pirazol-4-il)-tiofen-3-il]-metanona (0,09 g, 0,23 mmol) en DCM (30 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DAST (0,04 ml, 0,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadieron hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y DCM, los productos orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. Los residuos se purificaron por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo. La fracción que contenía el producto deseado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,012 g). LCMS m/z 389,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . T.R. = 8,05 min (Método Analítico 2).

10

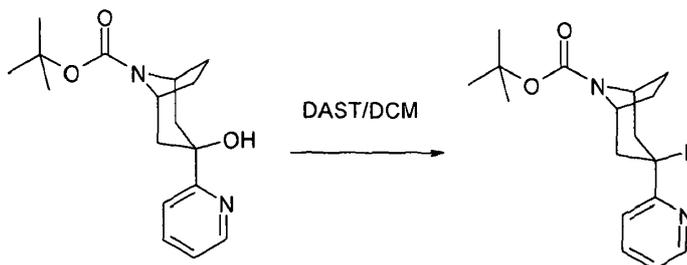
15

Síntesis 35

Éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-3-piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (Isómero 1 PA) y

20

Éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-3-piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (Isómero 2 PA)



25

Se añadió DAST (0,3 ml, 2,26 mmol) a DCM (15 ml) y la mezcla se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de argón. Después se añadió éster terc-butílico del ácido 3-Hidroxi-3-piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,55 g) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y los productos se extrajeron en DCM. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y después el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con éter dietílico al 0-100 %/pentano. Las fracciones que contenían los productos deseados se concentraron al vacío para dar los compuestos del título.

30

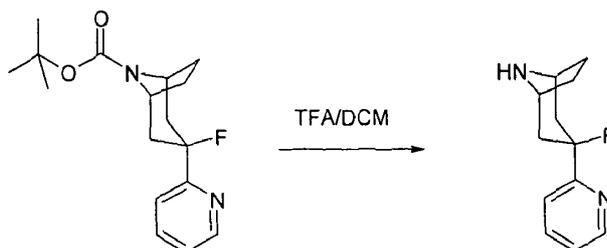
Isómero 1 PA (0,056 g): LCMS m/z 307  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . T.R. = 4,16 min (Método Analítico 3).

Isómero 2 PA (0,127 g): LCMS m/z 307  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . T.R. = 3,89 min (Método Analítico 3).

Síntesis 36

35

3-Fluoro-3-piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano (Isómero 1 PA)

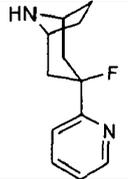
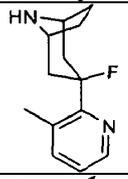
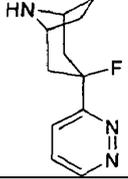
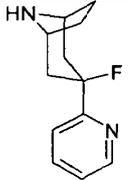
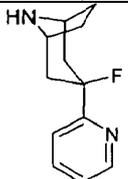


40

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-3-piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (Isómero 1 PA) (0,056 g) en DCM (1 ml) y TFA (5 ml). La solución se agitó durante 2 horas y después el disolvente se retiró por

evaporación al vacío. El residuo se cargó sobre un cartucho SCX-2, se lavó con DCM, metanol y después se eluyó con amoníaco (2 M en metanol). El disolvente se retiró por evaporación al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,032 g). LCMS m/z 207 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 0,37 min (Método Analítico 3).

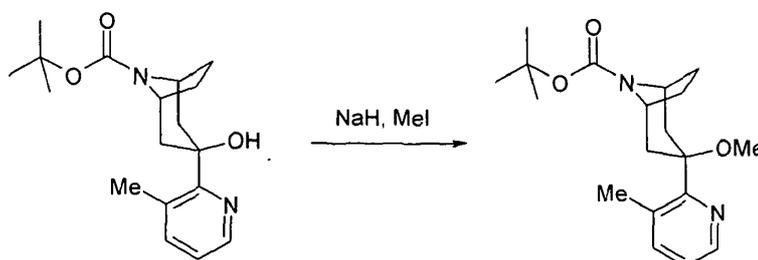
- 5 Las siguientes piperidinas sustituidas se fabricaron mediante métodos análogos a los usados para preparar 3-fluoro-3-piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano Isómero 1 PA:

	3-Fluoro-3-piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano  Isómero 2 PA
	3-Fluoro-3-(3-metil-piridin-2-il)-8-aza biciclo[3.2.1]octano  Mezcla PA
	3-Fluoro-3-piridazin-3-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano  Isómero 1 PA
	3-Fluoro-3-piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano  Isómero 1 PA
	3-Fluoro-3-piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano  Isómero 2 PA

### Síntesis 37

10

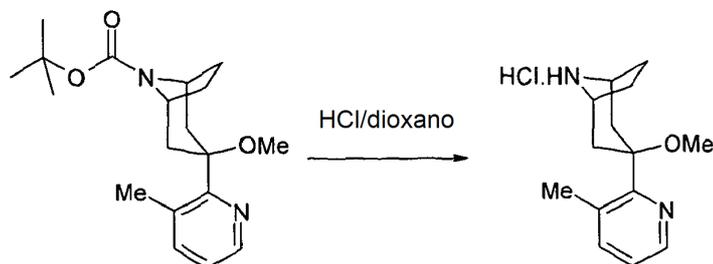
Clorhidrato de 3-metoxi-3-(3-metil-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano



- 15 A una solución de éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-3-(3-metil-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,4 g) en DMF (12 ml) se le añadió hidruro sódico (disp. al 60 % en aceite mineral, 0,06 g), y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. Se añadió yoduro de metilo (0,125 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadieron hidruro sódico (disp. al 60 % en aceite mineral, 0,06 g) y yoduro de metilo (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadió agua (70 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se retiró por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 25%/hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,09 g).
- 20

Síntesis 38

Clorhidrato de 3-metoxi-3-(3-metil-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano



5

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-metoxi-3-(3-metil-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,09 g) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 1,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 50 °C, se añadió DCM (3 ml) y se agitó durante 5 minutos. El disolvente se retiró por evaporación al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 233,1 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 1,72 min (Método Analítico 3).

10

Las sales clorhidrato de las siguientes piperidinas sustituidas se fabricaron mediante métodos análogos a los usados para preparar clorhidrato de 3-metoxi-3-(3-metil-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano:

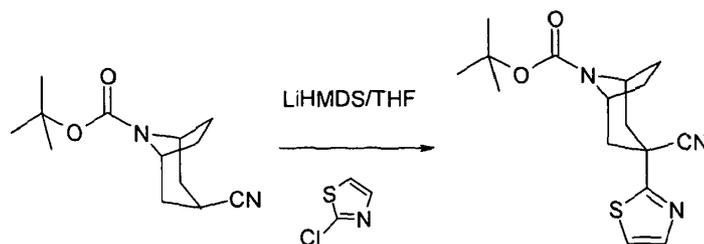
15

	3-Metoxi-3-piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano
	3-Etoxi-3-piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Síntesis 39

Éster terc-butílico del ácido 3-ciano-3-tiazol-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

20



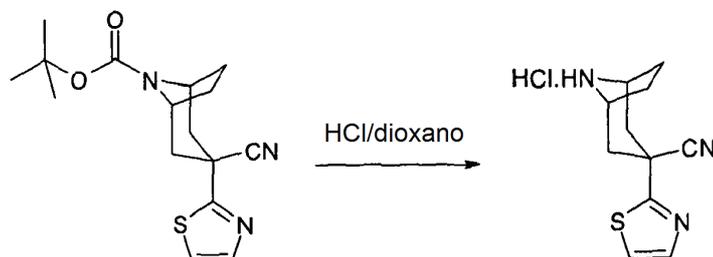
25

Se disolvieron éster terc-butílico del ácido 3-ciano-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,15 g) y 2-cloro-1,3-tiazol (0,09 g, 0,75 mmol) en THF (4 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota HMDS de litio (1 M en THF; 0,89 ml). Después de 5 minutos, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después de 0,5 horas se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y los productos se extrajeron en acetato de etilo. La solución orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se retiró por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 %/hexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,2 g).

30

Síntesis 40

Clorhidrato de 3-tiazol-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonitrilo



5

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-ciano-3-tiazol-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (0,2 g) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 3 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 40 °C. El disolvente se retiró por evaporación al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 220,1 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 0,58 min (Método Analítico 3).

10

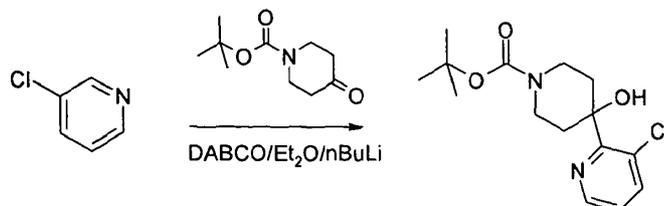
Las sales clorhidrato de las siguientes piperidinas sustituidas se fabricaron mediante métodos análogos a los usados para preparar clorhidrato de 3-tiazol-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonitrilo:

	3-Piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonitrilo
	3-(3-Metil-piridin-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonitrilo
	3-Pirimidin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-3-carbonitrilo

15

Síntesis 41

Éster terc-butílico del ácido 3-cloro-4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



20

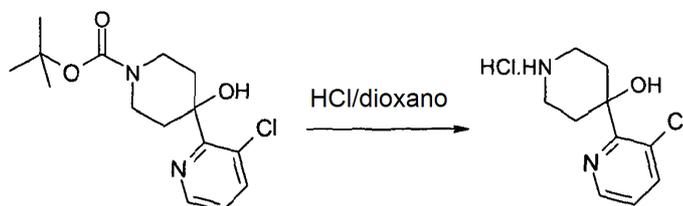
Se enfrió DABCO (0,31 g, 2,75 mmol) en éter dietílico (11 ml) a -40 °C, en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M, 1,0 ml, 2,5 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La temperatura se redujo a -65 °C, se añadió lentamente 3-cloropiridina (0,284 ml, 2,5 mmol) y se agitó durante 30 minutos antes de añadir una solución de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (0,5 g, 2,5 mmol) en éter dietílico (5 ml) durante 30 minutos. Se añadió cloruro de amonio y la mezcla se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,18 g). LCMS m/z 313,3 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 4,51 min (Método

25

Analítico 3).

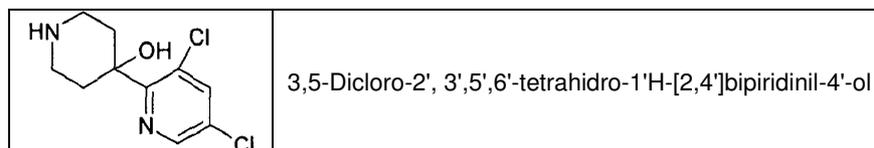
Síntesis 42

- 5 Clorhidrato de 3-cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-ol



- 10 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-cloro-4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (0,18 g) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 2 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 horas y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El sólido se trituró en éter para proporcionar el compuesto del título (0,15 g). LCMS m/z 213,1 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 0,79 min (Método Analítico 3).

- 15 El clorhidrato de la siguiente piperidina sustituida se hizo mediante métodos análogos a los usados para preparar clorhidrato de 3-cloro-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-ol:



Síntesis 43

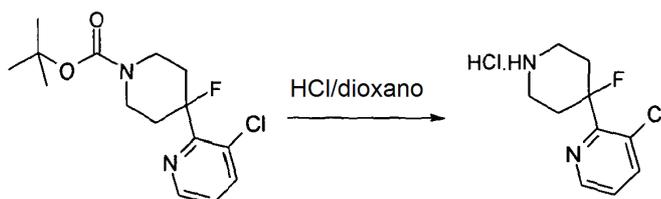
- 20 Éster terc-butílico del ácido 3-cloro-4'-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



- 25 A una solución de DAST (0,837 ml, 6,3 mmol) en DCM (20 ml) a -78 °C se le añadió lentamente una solución de éster terc-butílico del ácido 3-cloro-4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,8 g, 5,8 mmol) en DCM (50 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de DAST (0,6 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron hidrogenocarbonato sódico (ac. sat.) y DCM, los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 20%/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,13 g).

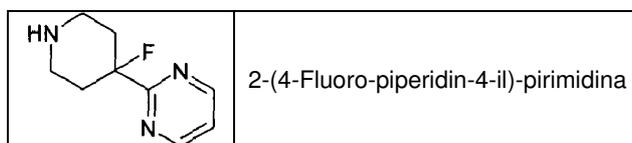
Síntesis 44

- 35 Clorhidrato de 3-cloro-4'-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinilo



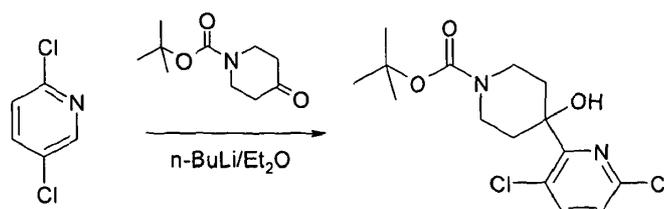
- 40 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-cloro-4'-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (0,13 g, 0,41 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 2 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El sólido se trituró en éter para proporcionar el compuesto del título (0,10 g). LCMS m/z 215,28 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 1,87 min (Método Analítico 3).

La sal clorhidrato de la siguiente piperidina sustituida se hizo mediante métodos análogos a los usados para preparar clorhidrato de 3-cloro-4'-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinilo:



### 5 Síntesis 45

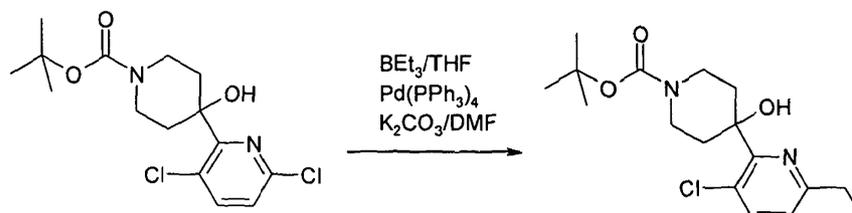
Éster terc-butílico del ácido 3,6-dicloro-4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



10 Se añadió gota a gota n-butil litio (1,7 M, 1 ml) a una solución de 2,5-dicloro-piridina (2,0 g, 13,57 mmol) en éter dietílico (20 ml), en una atmósfera de nitrógeno a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 1 hora. se añadió gota a gota éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (2,69 g, 13,57 mmol) en éter dietílico (5 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas antes de calentarse a temperatura ambiente. Se añadió una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo en acetato de etilo. Los productos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-20 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,44 g).

### 20 Síntesis 46

Éster terc-butílico del ácido 3-cloro-6-etil-4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



25 Se añadió *tetraquis*-trifenilfosfina (0,083 g, 0,072 mmol) a una solución de éster terc-butílico del ácido 3,6-dicloro-4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (0,25 g, 0,72 mmol) y carbonato potásico (0,2 g, 1,44 mmol) en DMF (4 ml). Se añadió mediante una jeringa trietilborano en THF (1 M, 0,79 ml, 0,79 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la reacción se calentó por microondas a  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de celite y se repartió entre DCM y agua. Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con cloruro de litio al 15 %, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró por evaporación al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-10 %/ciclohexano. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,086 g). LCMS  $m/z$  241,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . T.R. = 5,20 min (Método Analítico 3).

### 35 Síntesis 47

3-Cloro-6-etil-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H[2,4']bipiridinil-4'-ol



40

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-cloro-6-etil-4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (0,086 g, 0,25 mmol) en TFA (1 ml) y DCM (1 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos y el disolvente se retiró por evaporación al vacío y los residuos se pasaron a través de un cartucho SCX, eluyendo con amonio 2 M en metanol para dar el compuesto del título (0,052 g). LCMS m/z 243,25 [M+H]<sup>+</sup>. T.R. = 2,45 min (Método Analítico 3).

5

#### Métodos biológicos

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

10 Los compuestos se evaluaron por el ensayo de centelleo de proximidad (SPA) llevado a cabo de acuerdo con el siguiente protocolo:

15 Las células HEK293 se transfectaron establemente con una construcción que contenía el gen de longitud completa que codifica la enzima 11β-HSD1 humana para crear las células HEK293/11β-HSD1. Las células se cultivaron rutinariamente en DMEM que contenía un 10 % de suero fetal bovino, un 1 % de glutamina, y un 1 % de penicilina y estreptomicina. Antes del ensayo las células se colocaron en placas a  $2 \times 10^4$  células/pocillo en microplacas de fondo plano revestidas con poli-D-lis y se incubaron en un 5 % de CO<sub>2</sub>, 95 % de O<sub>2</sub> a 37 °C durante 2 horas. El medio de cada pocillo se retiró inmediatamente antes del ensayo.

20 Los compuestos que se iban a ensayar se disolvieron en DMSO a 10 mM y se diluyeron en serie en agua que contenía un 10 % de DMSO. Los compuestos diluidos a un volumen de 10 μl se añadieron a los pocillos de una microplaca de 96 pocillos de fondo en V. Se preparó una solución de DMEM, un 1 % de glutamina, un 1 % de penicilina estreptomicina, y 22 nM de cortisona tritiada y se añadieron 90 μl a cada pocillo de la placa de ensayo. Esta solución (100 μl/pocillo) se transfirió a la placa que contenía las células. La placa se incubó entonces en un 5 % de CO<sub>2</sub>, 95 % de O<sub>2</sub> a 37 °C durante 2 horas.

30 Después de esta incubación, se transfirieron 50 μl de la solución de ensayo a cada pocillo de una microplaca de centelleo de 96 pocillos. Se preparó una mezcla que consistía en perlas YSi SPA anti-ratón, pre-mezcladas con anticuerpo anti-cortisol en tampón de ensayo (50 mM de Tris.HCl, pH 7,0; 300 mM de NaCl; 1 mM de EDTA, un 5 % de glicerol) y se añadieron 50 μl a cada pocillo de la microplaca de centelleo. Una tira adhesiva se aplicó a la microplaca y se agitó con cuidado la placa durante al menos 2 horas a temperatura ambiente, y luego se centrifugó brevemente en una centrifuga a 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 representaban el ensayo máximo y el ensayo mínimo: un grupo que contenía el sustrato sin células (mínimo) y otro grupo que contenía el sustrato y células sin ningún compuesto (máximo).

35 El cálculo de los valores de la concentración inhibitoria media (CI<sub>20</sub>) para los compuestos se llevó a cabo utilizando el software Graph-Pad Prism®. Se trazaron las curvas de respuesta a la dosis para cada compuesto como inhibición fraccional y los datos se ajustaron a los cuatro parámetros de la ecuación logística.

40

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

45 Para la medición de la inhibición de 11β-HSD2, se utilizaron células CHO transfectadas establemente 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  $1 \times 10^5$  células/pocillo. Los controles y los compuestos se dispusieron en placas como anteriormente, de forma que la concentración final de DMSO en cada pocillo era del 1 %. Para iniciar el ensayo, se añadieron a cada pocillo de la placa de ensayo 90 μl de una solución de medio de HAMS F12 que contenía un 1 % de glutamina, 1 % de penicilina estreptomicina, y 22 mM de cortisol tritiado. La placa se incubó entonces en un 5 % de CO<sub>2</sub>, 95 % de O<sub>2</sub> a 37 °C durante 16 horas.

50

55 Las soluciones de ensayo se transfirieron a tubos de cristal y se añadieron 20 μl de acetato de etilo. Cada tubo se removió concienzudamente y la capa superior que contenía el esteroide tritiado se transfirió a un tubo de cristal nuevo. El disolvente se evaporó colocando los tubos en una estufa a 65 °C bajo una corriente de gas nitrógeno. Se añadieron 20 μl de etanol a cada una de las muestras secadas y se removió brevemente. Cada muestra se aplicó a una placa TLC de sílice y se secó la placa. La placa se colocó verticalmente en un depósito de cristal que contenía un 92 % de cloroformo: 8 % de etanol y se dejó que el disolvente cubriera la placa. La placa se secó, se colocó en un casete de imagen y se recubrió con una placa de imagen de tritio durante 1-2 días. La cantidad de inhibición enzimática en cada muestra se determinó midiendo la intensidad del sustrato y los puntos del producto utilizando un fosfo-imager.

60

Los valores de CI<sub>50</sub> para los inhibidores se determinaron como se ha descrito anteriormente para la 11β-HSD1.

Ensayo de estabilidad de microsomas del hígado humano *in vitro*

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

- 5
- 10 Se añadieron 4 µl del compuesto de referencia o de ensayo a un pocillo de una microplaca de 24 pocillos y se añadió 0,5 ml de NADPH 4 mM. La placa se transfirió entonces a un agitador durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se transfirieron 30 µl de la solución compuesto/NADPH al pocillo de una microplaca de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C durante 5 minutos. Se añadieron 30 µl de microsomas de hígado humano (pre-incubados a 37 °C durante 5 minutos) al pocillo que contenía la solución de compuesto/NADPH y se incubó la placa durante el periodo
- 15 de tiempo seleccionado (normalmente de 0 a 30 minutos). La reacción se paró añadiendo 60 µl de ácido tricloroacético 300 µM enfriado en hielo. Se centrifugó la placa 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 espectrométrico de masas.
- 20 Se analizaron las muestras por el espectrómetro de masas en tándem TSQ Quantum Discovery y el cromatograma líquido Surveyor (Thermo, Hemel-Hempstead, UK). Se inyectaron 10 µl de cada muestra en una fase móvil que consistía en un 60 %:40 % de metanol: acetato amónico 5 mM con una tasa de flujo de 0,5 ml/minuto. La columna que se utilizó era BDS hipersil, C18, 50 x 2,1 mm con un tamaño de partícula de 5 µm.
- 25 Cada compuesto se sintonizó con un voltaje en espray de 3000 V y una temperatura capilar de 300 °C y se determinaron los valores para el tubo de lentes, CID y los iones del producto.

Se midió el área del pico para cada compuesto por triplicado para las muestras de 0 y 30 minutos y se comunicó la media de cada una. El porcentaje que permanecía tras 30 minutos se calculó como la media del área del pico de la muestra tras 30 minutos dividido por el área del pico medio a los 0 minutos. El RSD era un 10 % o menor para cada compuesto.

- 30

Exposición oral y distribución tisular en ratas

- 35 Los niveles en plasma circulante y la distribución tisular de ciertos compuestos se determinaron tras la administración oral del compuesto (10 mg/kg) a ratas Sprague Dawley machos. Las ratas (n = 3 por grupo) se sacrificaron a las 1, 4 y 6 horas tras la dosificación y se escindieron la sangre troncal y los tejidos (hígado, tejido adiposo y cerebro). Las muestras de sangre a los 30 minutos y las 2 horas tras la dosificación se tomaron por cortes en el rabo de las ratas de 4 horas y 6 horas respectivamente.

- 40 El compuesto se extrajo por triplicado del plasma (preparado de la sangre por una etapa de centrifugación de alta velocidad) al que se añadió 1 µg de un compuesto de referencia utilizando acetato de etilo. Los extractos se secaron bajo nitrógeno y se re-suspendieron en un 60 % de metanol / 40 % de acetato amónico (5 mM).

- 45 Se homogeneizó un peso conocido de tejido en tres volúmenes de tampón de Krebs. El compuesto se extrajo por triplicado con acetato de etilo del sobrenadante de una centrifugación a baja velocidad al que se añadió 1 µg de compuesto de referencia. Los extractos se secaron bajo nitrógeno y se re-suspendieron en un 60 % de metanol / 40 % de acetato amónico (5 mM).

- 50 Se analizaron las muestras por el espectrómetro de masas en tándem TSQ Quantum Discovery y el cromatograma líquido Surveyor (Thermo, Hemel-Hempstead, UK). Se inyectaron 10 µl de cada muestra en una fase móvil que consistía en un 60 %:40 % de metanol: acetato amónico 5 mM con una tasa de flujo de 0,5 ml/minuto. La columna que se utilizó era BDS hipersil, C18, 50 x 2,1 mm con un tamaño de partícula de 5 µm.

- 55 Cada compuesto se sintonizó con un voltaje en espray de 3000 V y una temperatura capilar de 300 °C y se determinaron los valores para el tubo de lentes, CID y los iones del producto.

Se determinó el pico del área para cada compuesto y para la referencia interna y se calculó la concentración del compuesto por gramo de tejido o ml de plasma por comparación de la relación del área del pico respecto a una curva de referencia.

- 60

Farmacocinética en la rata

- 65 Los parámetros farmacocinéticos de ciertos compuestos se determinaron tras la administración intravenosa (1 mg/kg) y oral (5 mg/kg) a ratas Sprague Dawley macho. La solución de dosificación se preparó mezclando cada

compuesto con un 2 % de DMSO, 38 % de PEG-400 y un 60 % de NaCl (al 0,9 %). Las soluciones se pasaron a través de filtros de 0,2 µm antes de la administración.

5 A continuación de la dosificación y en los puntos de tiempo apropiados, se tomaron muestras de sangre de una vena lateral del rabo y se transfirieron en un tubo pre-tratado con EDTA. Las muestras de sangre se analizaron para detectar compuesto parental por LCMS y la cantidad de compuesto parental se mantuvo determinada. Se aplicó un análisis no compartimental a los datos utilizando el software WinNonlin™ para determinar los parámetros farmacocinéticos para cada compuesto.

## 10 Datos biológicos

### Datos de inhibición enzimática celular in vitro

15 Los siguientes compuestos se ensayaron utilizando los ensayos de inhibición enzimática celular in vitro descritos anteriormente:  
XX-01 a XX-43, e YY-01 a YY-11.

20 Todos los compuestos ensayados tenían una  $Cl_{50}$  de menos de aproximadamente 10 µM. La mayoría de los compuestos tenían una  $Cl_{50}$  de menos de aproximadamente 500 nM. Muchos de los compuestos tenían una  $Cl_{50}$  de menos de aproximadamente 100 nM.

En general, la relación  $Cl_{50}$  para 11β-HSD2 respecto 11β-HSD1 es al menos de aproximadamente diez o mayor, y en la mayoría de los casos es de cien o mayor. Por ejemplo, los datos de algunos de los compuestos se muestran en la siguiente tabla.

25

Tabla 1 Datos de inhibición enzimática <i>In vitro</i>		
Compuesto Nº	$Cl_{50}$ para 11β-HSD1 (HEK293)	$Cl_{50}$ para 11β-HSD2 (CHO)
YY-02	49 nM (* 41 nM)	>10.000 nM
YY-06	28 nM	>10.000 nM
XX-01	21 nM (* 28 nM)	>10.000 nM
XX-03	12 nM	>10.000 nM
XX-07	3 nM	>10.000 nM
XX-13	31 nM	>10.000 nM
XX-16	9 nM	>10.000 nM
XX-18	15 nM	>10.000 nM
XX-20	67 nM (* 42 nM)	>10.000 nM
XX-24	37 nM	>10.000 nM
XX-29	33 nM (* 31 nM)	>10.000 nM
XX-43	47 nM (* 50 nM)	>10.000 nM
(*) Estos valores $Cl_{50}$ representan la media de al menos dos experimentos individuales.		

30 Los siguientes compuestos tienen una  $Cl_{50}$  para 11β-HSD1 (HEK293) de menos de o igual a 100 nM (0,1 µM): XX-01, XX-03, XX-04, XX-05, XX-06, XX-07, XX-08, XX-09, XX-10, XX-11, XX-12, XX-13, XX-14, XX-15, XX-16, XX-17, XX-18, XX-19, XX-20, XX-23, XX-24, XX-26, XX-27, XX-29, XX-32, XX-33, XX-35, XX-36, XX-37, XX-41, XX-42, XX-43, YY-02 y YY-06.

Los siguientes compuestos tienen una  $Cl_{50}$  para 11β-HSD1 (HEK293) de más de 100 nM (0,1 µM) y de menos de o igual a 500 nM (0,5 µM): XX-25, XX-30, XX-31, XX-34, XX-39, XX-40, YY-03, YY-04, YY-05, YY-07 y YY-09.

35 Los siguientes compuestos tienen una  $Cl_{50}$  para 11β-HSD1 (HEK293) de más de 500 nM (0,5 µM) y de menos de o igual a 10 µM: XX-02, XX-21, XX-22, XX-28, XX-38, YY-01, YY-08, YY-10 y YY-11.

Datos de estabilidad de microsomas de hígado humano

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

Tabla 2 Datos de estabilidad de microsomas de hígado humano	
Compuesto N <sup>o</sup>	% Parentales remanentes a los 30 min <sup>(a)</sup>
YY-02	++
YY-06	++
YY-07	+++
YY-09	+++
XX-01	+++
XX-13	++
XX-18	+++
XX-20	+++
XX-27	+++
XX-29	+++
XX-35	++
XX-36	+++
XX-37	+++
XX-43	+++
<sup>(a)</sup> Parental remanente tras 30 minutos: 0-30 % +; 31-60 % ++; 61-100 % +++.	

5

Los compuestos administrados in vivo normalmente se someten a metabolismo, que se produce predominantemente en el hígado y en menor extensión en el intestino. El metabolismo de los compuestos genera normalmente especies polares que se aclaran más rápidamente del cuerpo que el compuesto parental. Un método para aumentar la concentración de un compuesto en el cuerpo es ralentizar su metabolismo en el hígado (e intestino) y por tanto reducir su aclaramiento del cuerpo. Si se administra un compuesto oralmente y se produce el metabolismo en la pared intestinal, ralentizando el metabolismo de un compuesto también puede aumentar su absorción a través del intestino dando lugar a un aumento de la biodisponibilidad oral. El aumento de la estabilidad metabólica y el enlentecimiento del aclaramiento de un compuesto son deseables ya que ayuda a mantener niveles del compuesto en el cuerpo prolongando de esta manera la duración de acción del compuesto.

10

15

La incubación de los compuestos con los microsomas de hígado humano se utiliza habitualmente para predecir el metabolismo de los compuestos in vivo. Los compuestos con estabilidad microsómica alta generalmente se favorecen ya que esto se correlaciona a menudo con un perfil farmacocinético mejorado in vivo.

20

La mayoría de los compuestos DSPT ensayados en ensayos de estabilidad microsómica en hígado humano tienen alta estabilidad microsómica (61-100 % del compuesto parental remanente). Pocos compuestos tienen una estabilidad microsómica moderada (31-60 % del compuesto parental remanente) y unos pocos tienen aún una baja estabilidad microsómica (0-30 %).

25 Datos farmacocinéticos en rata

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

Tabla 3 Datos farmacocinéticos en rata		
Compuesto N <sup>o</sup>	Cl <sup>(b)</sup>	%F <sup>(c)</sup>
XX-20	+	+++
XX-29	+	+++

(<sup>b</sup>) Aclaramiento en el Plasma (Cl, ml/min/kg): 0-25 +; 26-50 ++, >51 +++.  
 (<sup>c</sup>) %Biodisponibilidad (%F): 0-20 +; 21-40 ++; 41-100 +++.

Para la mayoría de los compuestos DSPT ensayados, el aclaramiento del plasma (Cl) es menor de 25 mUmin/kg y la biodisponibilidad (%F) es mayor del 40 %.

## 5 Datos del plasma y tejidos de rata

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

Compuesto N <sup>o</sup>	C <sub>máx</sub> <sup>(d)</sup> Plasma	C <sub>máx</sub> <sup>(e)</sup> Hígado
YY-02	+++	+++
XX-01	+++	++
XX-20	+++	+++
XX-24	++	++
XX-29	++	++
XX-36	+++	++

(<sup>d</sup>) Máxima Concentración Plasma (C<sub>máx</sub>, ng/ml): 0-500 +; 501-1000 ++; >1001 +++.  
 (<sup>e</sup>) Máxima Concentration Hígado (C<sub>máx</sub>, ng/g): 0-3000 +, 3001-5000 ++, >5001 +++.

- 10 Se necesitan altos niveles de un compuesto en el plasma para mantener su suministro a los tejidos del cuerpo, mientras que los altos niveles en los tejidos se necesitan para mantener la inhibición de la enzima 11 $\beta$ -HSD1 en tejidos específicos tales como el hígado, tejido adiposo y cerebro.

- 15 Para la mayoría de compuestos DSPT ensayados, el compuesto está presente en el hígado, tejido adiposo, y cerebro; la concentración en el plasma es mayor de 1000 ng/ml; y la concentración en el hígado es mayor de 3000 ng/g de tejido.

## Referencias

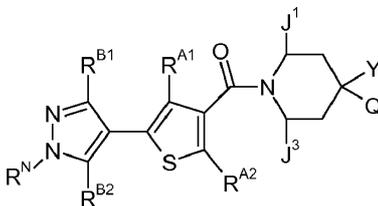
- 20 Se han citado anteriormente varias publicaciones con el fin de describir más completamente y desvelar la invención y el estado de la técnica a la cual pertenece la invención. Las citas completas para estas referencias se proporcionan a continuación.

- 25 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, págs. 285-291.  
 Christy, C., et al., 2003, "Glucocorticoid action in mouse aorta; localisation of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and effects on responses to glucocorticoids in vitro," Hypertension, Vol. 42, págs. 580-587.  
 Cooper, M.S., et al., 2000, "Expression and functional consequences of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity in human bone," Bone, Vol. 27, págs. 375-381.  
 30 Eckhardt et al., 2010, "Aryl- and Heteroarylcarbonyl derivatives of substituted nortropanes, medicaments containing such compounds and their use", international patent publicaton number WO 2010/023161 A1 published 04 March 2010.  
 Eckhardt, M., et al., 2010, "Aryl- and Heteroarylcarbonyl Derivatives of Substituted Nortropanes, Medicaments Containing Such Compounds and Their Use", international patent application publication number WO  
 35 2010/023161 A1 published 04 March 2010.  
 Hadoke, P.W.F., et al., 2001, "Endothelial cell dysfunction in mice after transgenic knockout of type 2, but not type 1, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase," Circulation. Vol. 104, págs. 2832-2837.  
 Kotelevtsev, Y.V., et al., 1997, "11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid inducible responses and resist hyperglycaemia on obesity and stress," Proc. Natl. Acad. Sci., Vol.  
 40 94, págs. 14924-14929  
 Masuzaki, H., et al., 2001, "A Transgenic Model of Visceral Obesity and the Metabolic Syndrome," Science, Vol. 294, págs. 2166-2170.  
 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, págs. 1450-1455.  
 45 Morton, N.M., et al., 2001, "improve lipid and lipoprotein profile, hepatic insulin sensitivity, and glucose tolerance in 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 null mice," J. Biol. Chem., Vol. 276, págs. 41293-41300.  
 Morton, N.M., et al., 2004, "Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 $\beta$ -

- hydroxysteroid dehydrogenase type 1 deficient mice," *Diabetes*, Vol. 53, págs. 931-938.
- Paterson, J.M., et al., 2004, "Metabolic syndrome without obesity: hepatic overexpression of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 101, págs. 7088-7093).
- 5 Rask, E., et al., 2001, "Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Vol. 86, págs. 1418-1421.
- 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, págs. 2037-2042.
- Sandeep, T.C., et al., 2004, "11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition improves cognitive function in healthy elderly men and type 2 diabetics," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 101, págs. 6734-6739.
- 10 Seckl, J.R., Walker, B.R., 2001, "11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 - a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action," *Endocrinology*, Vol. 142, págs. 1371-1376.
- Small, G.R., et al., 2005, "Preventing local regeneration of glucocorticoids by 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enhances angiogenesis," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 102, págs. 12165-12170.
- 15 Stimson, R.H., et al., 2010, "Extra-adrenal cortisol production in obese men with type two diabetes mellitus - how big is the therapeutic target for 11 $\beta$ HSD1 inhibitors?" 92nd Annual Meeting of the Endocrine Society, San Diego, USA.
- Walker, B.R., et al., 1991, "11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase in vascular smooth muscle and heart: implications for cardiovascular responses to glucocorticoids," *Endocrinology*, Vol. 129, págs. 3305-3312.
- 20 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, págs. 3155-3139.
- Webster et al., 2009, "Amido-thiophene compounds and their use", publicación de patente internacional número WO 2009/112845 A1 publicada el 17 de septiembre de 2009.
- Webster, S.P., et al., 2009, "Amido-Thiophene Compounds and Their Use", solicitud de patente internacional con número de publicación WO 2009/112845 A1 publicada el 17 de septiembre de 1999.
- 25 Yau, J.L.W., et al., 2001, "Lack of tissue glucocorticoid reactivation in 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice ameliorates age-related learning impairments," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 98, págs. 4716-4721.

## REIVINDICACIONES

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



5 en la que:

- J<sup>1</sup> y -J<sup>3</sup> tomados juntos forman -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

10 y en la que:

- Q es independientemente pirid-2-ilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>; o  
- Q es independientemente pirimidin-2-ilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>;

15 en la que:

n es independientemente 0, 1, 2 o 3;

y en la que:

20 cada -R<sup>F</sup> es independientemente -R<sup>Z</sup>, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>Z</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>ZZ</sup>, -NR<sup>ZZ</sup>, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o azepino;

25 en la que cada -R<sup>Z</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -OH, -OR<sup>ZZ</sup>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub> y -OCF<sub>3</sub>;

en la que cada -R<sup>ZZ</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado; y

en la que cada azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino y azepino está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;

30 y en la que:

- Y es independientemente -OH, -OR<sup>YA</sup>, -F, -Cl o -CN;  
en la que -R<sup>YA</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado;

35 y en la que:

- R<sup>A1</sup> es independientemente -H o -R<sup>AA</sup>;  
- R<sup>A2</sup> es independientemente -H o -R<sup>AA</sup>;  
cada -R<sup>AA</sup> es independientemente -R<sup>AA1</sup>, -F, -Cl o -CN; y

40 en la que:

45 cada -R<sup>AA1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -F;

y en la que:

- R<sup>B1</sup> es independientemente -H o -R<sup>BB</sup>;  
- R<sup>B2</sup> es independientemente -H o -R<sup>BB</sup>;

50 en la que:

55 cada -R<sup>BB</sup> es independientemente -R<sup>BB1</sup>, -F, -Cl o -CN; y

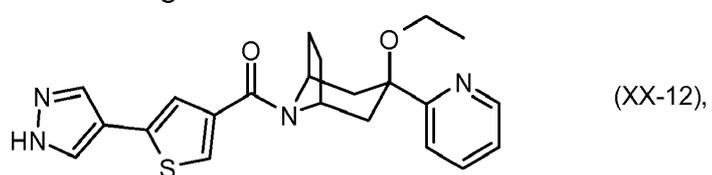
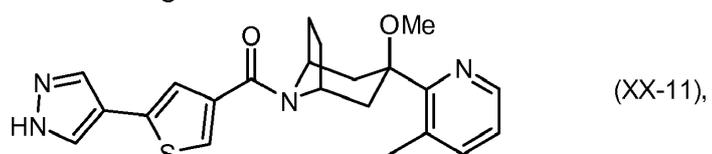
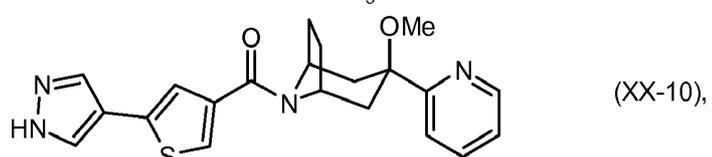
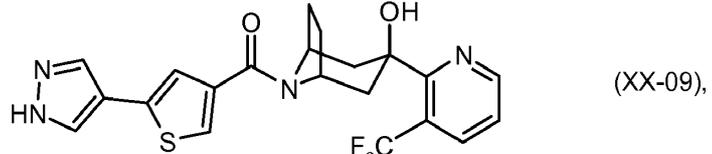
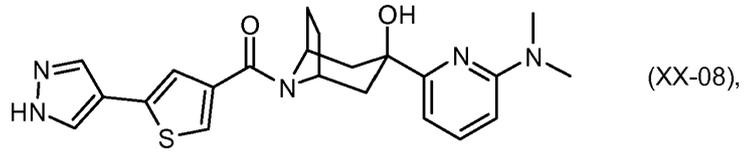
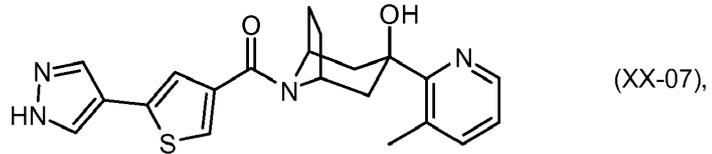
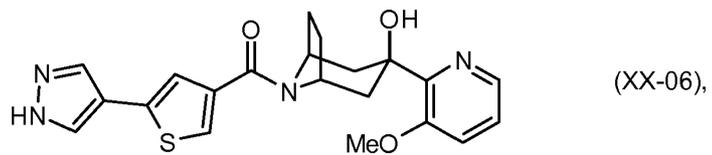
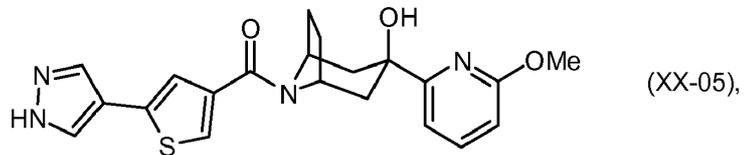
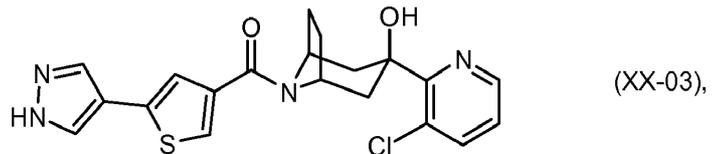
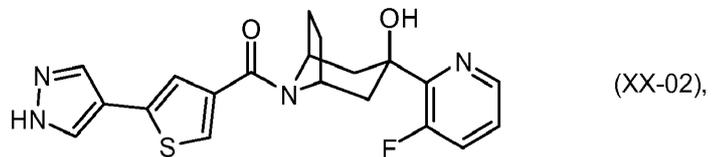
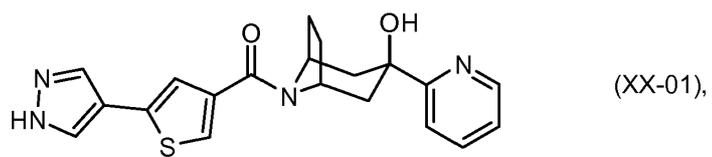
cada -R<sup>BB1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -F;

y en la que:

- R<sup>N</sup> es independientemente -H o -R<sup>NN</sup>;

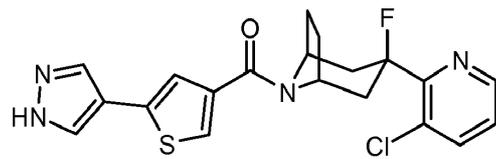
- R<sup>NN</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que -Y y el puente -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- se sitúan en la misma cara del anillo de piperidina.
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que -Y y el puente -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- se sitúan en caras opuestas del anillo de piperidina.
- 10 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que -Q es independientemente pirid-2-ilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 5 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que -Q es independientemente pirimidin-2-ilo; y tiene n sustituyentes -R<sup>F</sup>.
- 15 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que n es independientemente 0 o 1.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que n es independientemente 1.
- 20 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que n es independientemente 0.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:
- 25 cada -R<sup>F</sup>, de estar presente, es independientemente -R<sup>Z</sup>, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>Z</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>ZZ</sup> o -NR<sup>ZZ</sup><sub>2</sub>;  
y  
cada -R<sup>Z</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado no sustituido.
- 30 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que cada -R<sup>F</sup>, de estar presente, es independientemente -Me, -Et, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHMe o -NMe<sub>2</sub>.
- 35 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que cada -R<sup>F</sup>, de estar presente, es independientemente -Me, -F, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -OMe, -OCF<sub>3</sub> o -NMe<sub>2</sub>.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que Y es independientemente -OH, -F, -CN o -OMe.
- 40 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que Y es independientemente -OH.
- 45 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que Y es independientemente -F.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que Y es independientemente -CN.
- 50 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que Y es independientemente -OMe.
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que:
- R<sup>A1</sup> es independientemente -H; y  
- R<sup>A2</sup> es independientemente -H.
- 55 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que:
- R<sup>B1</sup> es independientemente -H; y  
- R<sup>B2</sup> es independientemente -H.
- 60 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que -R<sup>N</sup> es independientemente -H.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre compuestos de las siguientes fórmulas, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



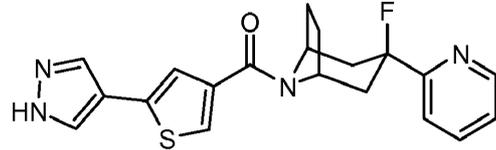
5

10



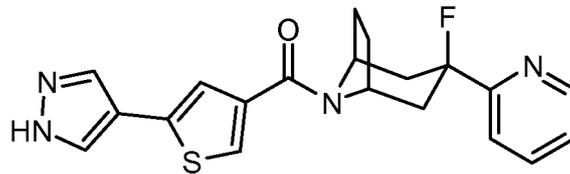
(XX-13),

Mezcla PA



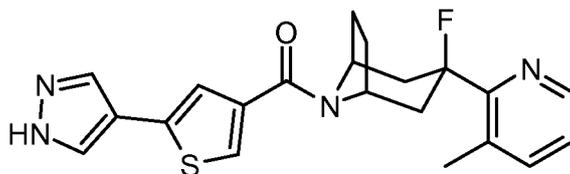
(XX-14),

Isómero 1 PA



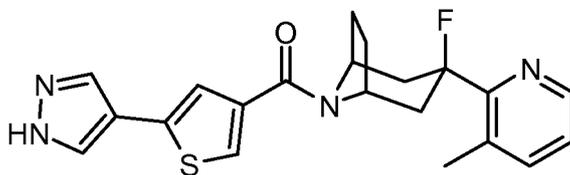
(XX-15),

Isómero 2 PA



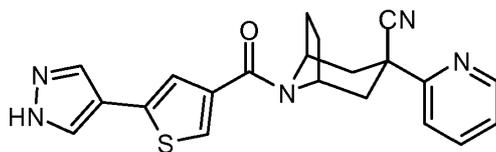
(XX-16),

Isómero 1 PA

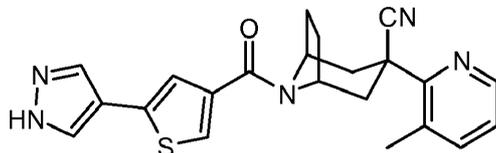


(XX-17),

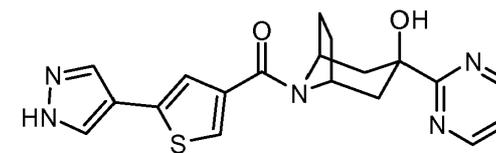
Isómero 2 PA



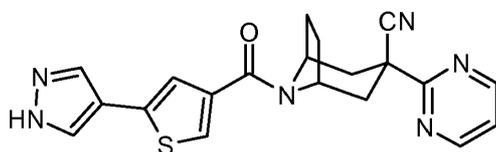
(XX-18),



(XX-19),



(XX-20),



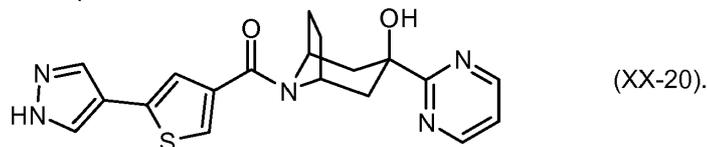
(XX-26).

5

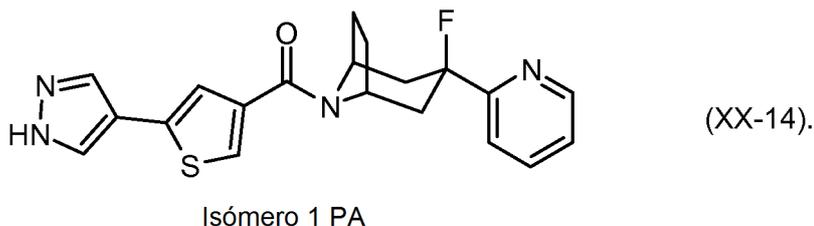
y

10

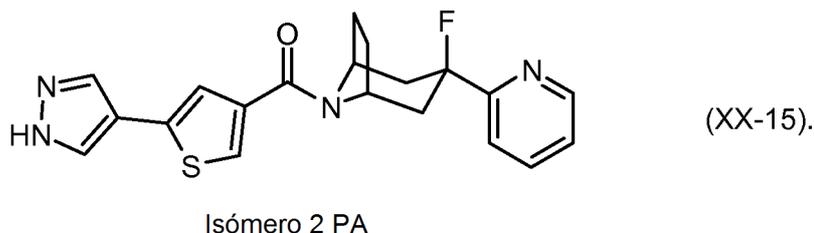
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente compuesto y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



5 22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente compuesto y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



10 23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente compuesto y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



15 24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

25. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la etapa de mezclar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

20 26. Un método de inhibición de la función de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 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 23.

25 27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, para su uso en un método de tratamiento o de prevención de un trastorno del cuerpo humano o animal que mejora por la inhibición de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 mediante terapia.

30 29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el tratamiento o la prevención es el tratamiento o la prevención de:

- (1) síndrome de Cushing;
- (2) diabetes tipo 2 y tolerancia alterada a la glucosa;
- (3) síndromes de resistencia a la insulina tales como distrofia miotónica, Prader Willi, lipodistrofias, síndrome de ovario poliquístico, diabetes gastrointestinal, etc.;
- (4) obesidad y sobrepeso;
- (5) trastornos lipídicos incluyendo dislipidemia;
- (6) aterosclerosis y sus secuelas, incluyendo infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica;
- (7) Síndrome Metabólico;
- (8) esteatohepatitis/hígado graso y enfermedad de hígado graso de no alcohólicos;
- (9) alteración cognitiva 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 por multi-infarto, demencia por cuerpos de

Lewy, demencia fronto-temporal (incluyendo la enfermedad de Pick), parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Korsakoff, enfermedad de Binswanger, demencia asociada a VIH, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), esclerosis múltiple, enfermedad de la neurona motora, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, hidrocefalia de presión normal y síndrome de Down;

- 5 (11) alteración cognitiva leve (alteración cognitiva, no demencia);  
 (12) disfunción de células  $\beta$  en enfermedad pancreática;  
 (13) glaucoma;  
 (14) ansiedad;  
 10 (15) depresión y otros trastornos afectivos; depresión típica (melancólica) y atípica; distimia; depresión post parto; trastorno afectivo bipolar; trastornos afectivos inducidos por drogas; ansiedad; trastorno de estrés post-traumático; pánico; fobias;  
 (16) delirio y estado de confusión agudo:  
 (17) enfermedad inflamatoria;  
 (18) osteoporosis;  
 15 (19) infarto de miocardio, por ejemplo, para prevenir la disfunción ventricular izquierda tras el infarto de miocardio; o  
 (20) ictus, por ejemplo, para limitar la pérdida neuronal isquémica tras un accidente cardiovascular;

o:

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

o:

- 40 un efecto adverso de los glucocorticoides que se utilizan para tratar enfermedades inflamatorias, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades cutáneas, artritis reumatoide y otras artropatías, enfermedad inflamatoria intestinal y artritis de células gigantes/polimialgia reumática;

o:

- 45 síndrome metabólico, que incluye afecciones tales como diabetes tipo 2 y obesidad, y trastornos asociados que incluyen resistencia a la insulina, hipertensión, trastornos lipídicos y trastornos cardiovasculares tales como enfermedad cardíaca isquémica (coronaria);

o:

- 50 un trastorno del SNC tal como alteración cognitiva leve y demencia precoz, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

- 55 30. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno del cuerpo humano o animal que mejora por inhibición de la  $11\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.

- 60 31. Uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el tratamiento o la prevención es el tratamiento o la prevención de:

- (1) síndrome de Cushing;  
 (2) diabetes tipo 2 y tolerancia alterada a la glucosa;  
 (3) síndromes de resistencia a la insulina tales como distrofia miotónica, Prader Willi, lipodistrofias, síndrome de ovario poliquístico, diabetes gastrointestinal, etc.;  
 65 (4) obesidad y sobrepeso;  
 (5) trastornos lipídicos incluyendo dislipidemia;

- (6) aterosclerosis y sus secuelas, incluyendo infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica;
- (7) Síndrome Metabólico;
- (8) esteatohepatitis/hígado graso y enfermedad de hígado graso de no alcohólicos;
- 5 (9) alteración cognitiva en la diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa y envejecimiento, y en trastornos psicóticos y pre-esquizofrenia;
- (10) demencias tales como enfermedad de Alzheimer, demencia por multi-infarto, demencia por cuerpos de Lewy, demencia fronto-temporal (incluyendo la enfermedad de Pick), parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Korsakoff, enfermedad de Binswanger, demencia asociada a VIH, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD),
- 10 (11) alteración cognitiva leve (alteración cognitiva, no demencia);
- esclerosis múltiple, enfermedad de la neurona motora, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington,
- (12) disfunción de células  $\beta$  en enfermedad pancreática;
- (13) glaucoma;
- (14) ansiedad;
- 15 (15) depresión y otros trastornos afectivos; depresión típica (melancólica) y atípica; distimia; depresión post parto; trastorno afectivo bipolar; trastornos afectivos inducidos por drogas; ansiedad; trastorno de estrés post-traumático; pánico; fobias;
- (16) delirio y estado de confusión agudo:
- (17) enfermedad inflamatoria;
- 20 (18) osteoporosis;
- (19) infarto de miocardio, por ejemplo, para prevenir disfunción ventricular izquierda tras infarto de miocardio; o
- (20) ictus, por ejemplo, para limitar la pérdida neuronal isquémica tras un accidente cardiovascular;
- o:
- 25 (1) hiperglucemia;
- (2) intolerancia a la glucosa y tolerancia a la glucosa alterada;
- (3) resistencia a la insulina;
- (4) hiperlipidemia;
- 30 (5) hipertrigliceridemia;
- (6) hipercolesterolemia;
- (7) niveles bajos de HDL;
- (8) altos niveles de HDL;
- (9) restenosis vascular;
- 35 (10) obesidad abdominal;
- (11) enfermedad neurodegenerativa;
- (12) retinopatía;
- (13) neuropatía;
- (14) hipertensión; o
- 40 (15) otras enfermedades en las que la resistencia a la insulina es un componente;
- o:
- 45 un efecto adverso de los glucocorticoides que se utilizan para tratar enfermedades inflamatorias, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades cutáneas, artritis reumatoide y otras artropatías, enfermedad inflamatoria intestinal y artritis de células gigantes/polimialgia reumática;
- o:
- 50 síndrome metabólico, que incluye afecciones tales como diabetes tipo 2 y obesidad, y trastornos asociados que incluyen resistencia a la insulina, hipertensión, trastornos lipídicos, y trastornos cardiovasculares tales como enfermedad cardíaca isquémica (coronaria);
- o:
- 55 un trastorno del SNC tal como alteración cognitiva leve y demencia precoz, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.