

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 831**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 8/49</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/08</b>	(2006.01)
<b>C07D 223/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 265/30</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/16</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2016 PCT/EP2016/066182**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2017 WO17012890**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2016 E 16739069 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 3324924**

54 Título: **Nuevos inhibidores selectivos de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1**

30 Prioridad:

**23.07.2015 EP 15178034**

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

**27.03.2020**

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)  
Het Overloon 1  
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**BOUDON, STÉPHANIE;  
GOTTI-BIANCHINI, PIERO;  
HEIDL, MARC;  
JACKSON, EILEEN y  
SCHLIFKE-POSCHALCO, ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 750 831 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

Nuevos inhibidores selectivos de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1

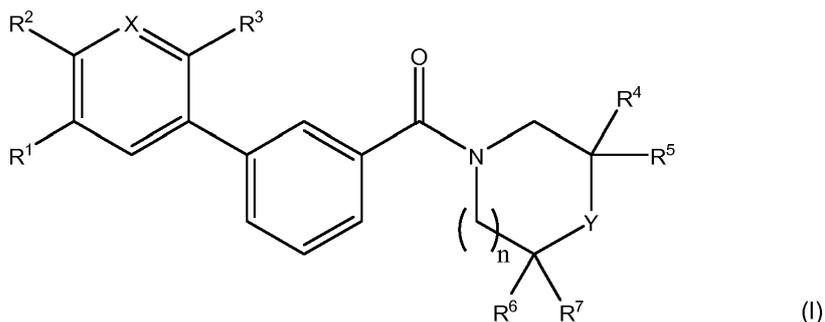
La presente invención se refiere a nuevos inhibidores selectivos de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1), y al uso de los mismos para prevenir defectos de la estructura y de la función de la piel inducidos por la edad.

El exceso de glucocorticoide (GC) afecta de forma adversa a la integridad de la piel, induciendo adelgazamiento y curación alterada de heridas. La piel envejecida, tal como en particular la piel fotoexpuesta, comparte un fenotipo similar. La actividad elevada de 11 $\beta$ -HSD1 en el envejecimiento de la piel conduce a una mayor generación de GC local, que puede dar cuenta de las alteraciones asociadas con la edad en la integridad dérmica, tal como adelgazamiento dérmico y epidérmico, aumento de la fragilidad de la piel, disminución del colágeno dérmico, y mayor pérdida de agua transepidérmica. Además, una mayor concentración de GC local conduce a una mala curación de heridas [Tiganescu et al, J Clin Invest. 2013; 123(7):3051-3060].

De este modo, la administración tópica de una cantidad eficaz de un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 es útil en el tratamiento de alteraciones asociadas con la edad en la integridad dérmica y en la curación de heridas. El tratamiento a largo plazo con un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 es también útil en el retraso del comienzo del envejecimiento.

El documento KR 2014/071892 describe composiciones farmacéuticas o cosméticas que contienen compuestos heterocíclicos condensados útiles para tratar o prevenir enfermedades de la piel mediadas por 11 $\beta$ -HSD1. Sin embargo, el documento KR 2014/071892 no dice absolutamente nada con respecto a compuestos según la presente invención.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I)



en la que

X es CH o N,

Y es CHR<sup>8</sup> u O,

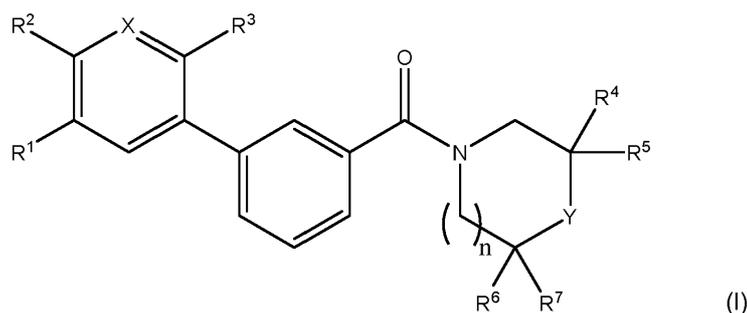
n es 0, 1 o 2,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en H, OH, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo y un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> se seleccionan, independientemente entre sí, de H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

son inhibidores de 11 $\beta$ -HSD1 muy eficientes, que son solubles en aceites cosméticos, y de este modo son particularmente adecuados para la incorporación en composiciones cosméticas para el tratamiento de alteraciones asociadas con la edad en la integridad dérmica y la curación de heridas.

De este modo, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a composiciones cosméticas que comprenden un compuesto de fórmula (I)



en la que

X es CH o N,

Y es CHR<sup>8</sup> u O,

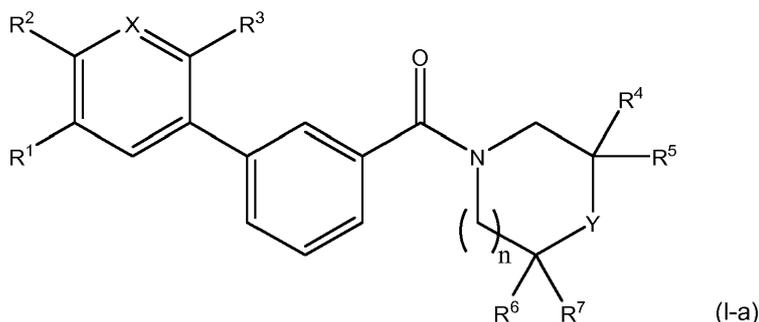
5 n es 0, 1 o 2, preferiblemente 1 o 2,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en H, OH, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo y un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> son, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

y un vehículo cosméticamente aceptable.

10 Algunos de los compuestos también son nuevos. De este modo, la invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) que son compuestos de fórmula (Ia)



en la que

X es CH o N,

15 Y es CHR<sup>8</sup> u O,

n es 1 o 2,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en H, OH, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo y un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> son, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

20 con la condición de que si

(i) n es 1 e Y es CHR<sup>8</sup>, entonces al menos uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o R<sup>8</sup> es un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

(ii) n es 2, Y es CHR<sup>8</sup>, X es CH y R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son H, entonces R<sup>2</sup> no es F; o

(iii) n es 1 e Y es O, entonces R<sup>2</sup> y al menos uno de R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> son un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

25 En todas las realizaciones de la presente invención, los compuestos particularmente ventajosos según la fórmula (I) contienen solamente un resto seleccionado del grupo que consiste en OH, un átomo de halógeno y un grupo carbamoilo (C=ONH<sub>2</sub>).

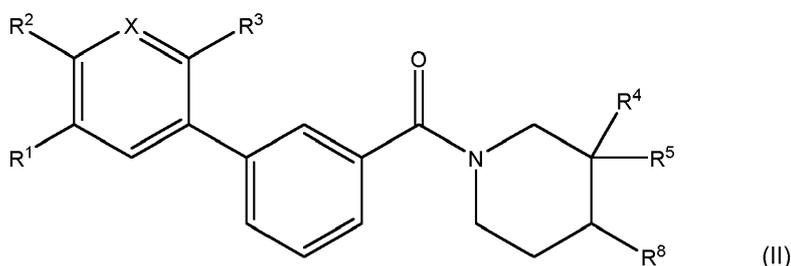
Los ejemplos de grupos alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> según la presente invención son grupos alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no ramificados o grupos alquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificados, tales como grupos metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-

5 metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, y 1-etil-2-metilpropilo. En todas las realizaciones de la presente invención, los grupos alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> particularmente preferidos son grupos alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> no ramificados, más preferiblemente grupos alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, lo más preferiblemente grupos metilo.

Los átomos de halógeno engloban F, Cl, Br e I. Preferiblemente, en todas las realizaciones de la presente invención los átomos de halógeno son F o Cl.

10 Es bien entendido que la presente invención engloba (si es aplicable) los compuestos de fórmula (I) como isómeros ópticamente puros, tales como, por ejemplo, como enantiómeros puros, o como mezcla de diferentes isómeros, tales como, por ejemplo, como racematos.

Los compuestos particularmente preferidos en todas las realizaciones según la presente invención son compuestos de fórmula (I), que son compuestos de fórmula (II),



15 en la que

X es CH o N,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en H, OH, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo y un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

20 con la condición de que al menos uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> sea un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>.

Los compuestos particularmente ventajosos de fórmula (II) son aquellos

en los que

X es CH o N,

25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H, OH, F, Cl, un grupo carbamoilo y un grupo metilo,

R<sup>3</sup> es H o Cl,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son, independientemente entre sí, H o un grupo metilo,

con la condición de que al menos uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> sea un grupo metilo, y en el compuesto de fórmula (II) esté presente solamente un resto seleccionado del grupo que consiste en OH, F, Cl y un grupo carbamoilo.

30 Son incluso más ventajosos los compuestos de fórmula (II)

en la que

X es CH o N,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H, OH, F, Cl, un grupo carbamoilo y un grupo metilo,

35 R<sup>3</sup> es H o Cl, y

R<sup>8</sup> es H cuando tanto R<sup>4</sup> como R<sup>5</sup> son un grupo metilo, o

R<sup>8</sup> es un grupo metilo cuando tanto R<sup>4</sup> como R<sup>5</sup> son H,

con la condición de que en el compuesto de fórmula (II) esté presente solamente un resto seleccionado del grupo que consiste en OH, F, Cl y un grupo carbamoilo.

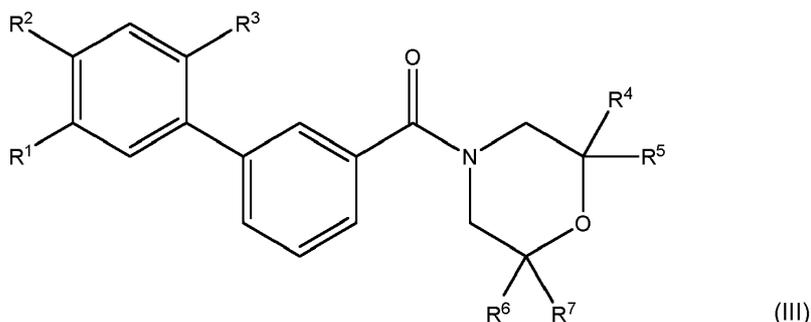
En la tabla 1 se esquematizan los compuestos más preferidos de fórmula (II).

Tabla 1

Estructura		Compuesto de fórmula (II) con	Nombre
	(II-a)	$R^1, R^3, R^4$ y $R^5 = H$ $R^2$ y $R^8 = CH_3$ $X = N$	(4'-metilpiperidin-1-il)(3-(6-metilpiridin-3-il)fenil)metanona
	(II-b)	$R^1, R^3, R^4$ y $R^5 = H$ $R^2 = OH$ $R^8 = CH_3$ $X = CH$	(4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona
	(II-c)	$R^1, R^3, R^4$ y $R^5 = H$ $R^2 = F$ $R^8 = CH_3$ $X = CH$	(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona
	(II-d)	$R^3, R^4$ y $R^5 = H$ $R^1 = F$ $R^2$ y $R^8 = CH_3$ $X = CH$	(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona
	(II-e)	$R^1, R^2, R^4$ y $R^5 = H$ $R^3 = Cl$ $R^8 = CH_3$ $X = CH$	(2'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona
	(II-f)	$R^1, R^3, R^4$ y $R^5 = H$ $R^2$ y $R^8 = CH_3$ $X = CH$	(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona
	(II-g)	$R^1, R^3, R^4$ y $R^5 = H$ $R^2 = Cl$ $R^8 = CH_3$ $X = CH$	(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona

Estructura		Compuesto de fórmula (II) con	Nombre
	(II-h)	$R^3$ y $R^8 = H$ $R^1 = F$ $R^2, R^4$ y $R^5 = CH_3$ $X = CH$	(3,3-dimetilpiperidin-1-il)(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona
	(II-i)	$R^1, R^3, R^4$ y $R^5 = H$ $R^2 = 'C=ONH_2'$ $R^8 = CH_3$ $X = CH$	3'-(4-metilpiperidin-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida
	(II-j)	$R^2, R^3, R^4$ y $R^5 = H$ $R^1 = OH$ $R^8 = CH_3$ $X = CH$	(3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona
	(II-k)	$R^2, R^3, R^4$ y $R^5 = H$ $R^1 = 'C=ONH_2'$ $R^8 = CH_3$ $X = CH$	3'-(4-metilpiperidin-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

Compuestos particularmente preferidos adicionales en todas las realizaciones según la presente invención son compuestos de fórmula (I), que son compuestos de fórmula (III)



5 en la que

$R^1$  y  $R^3$  se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en H, OH, un átomo de halógeno tal como preferiblemente F, y un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ ,

$R^2$  es un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ , y

10  $R^4, R^5, R^6$  y  $R^7$  son, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ , con la condición de que al menos uno de  $R^4$  o  $R^5$  sea un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ .

Compuestos particularmente ventajosos de fórmula (III) son aquellos

en los que

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en H, F y un grupo metilo,

$R^2$  es un grupo metilo,

R<sup>3</sup> es H, y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, independientemente entre sí, H o un grupo metilo, con la condición de que al menos uno de R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> sea un grupo metilo.

Es además particularmente ventajoso si

(i) R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son un grupo metilo cuando R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son H, o

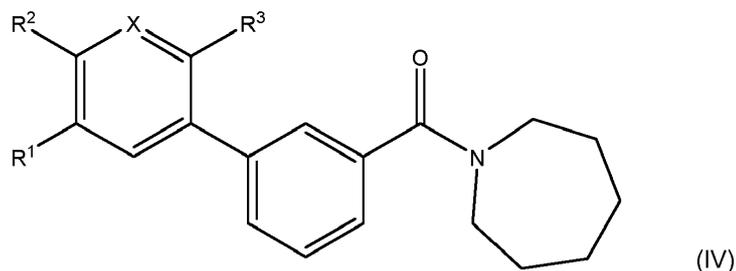
5 (ii) R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son un grupo metilo cuando R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son H.

Los compuestos más preferidos de fórmula (II) se esquematizan en la tabla 2.

Tabla 2:

Estructura		Compuesto de fórmula (III) con	Nombre
	(III-a)	R <sup>3</sup> , R <sup>6</sup> y R <sup>7</sup> = H R <sup>1</sup> = F R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> y R <sup>5</sup> = CH <sub>3</sub>	(2,2-dimetilmorfolino)(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona
	(III-b)	R <sup>3</sup> , R <sup>5</sup> y R <sup>7</sup> = H R <sup>1</sup> = F R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>6</sup> = CH <sub>3</sub>	(2,6-dimetilmorfolino)(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona
	(III-c)	R <sup>1</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>5</sup> y R <sup>7</sup> = H R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>6</sup> = CH <sub>3</sub>	(2,6-dimetilmorfolino)(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona

10 Los compuestos particularmente preferidos adicionales en todas las realizaciones según la presente invención son compuestos de fórmula (IV),



en la que

X es CH o N

15 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en H, OH, un átomo de halógeno y un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

con la condición de que si X es CH y R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son H, entonces R<sup>2</sup> no es un átomo de F.

Compuestos particularmente ventajosos de fórmula (IV) son aquellos

en los que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan del grupo que consiste en H, OH, un átomo de halógeno y un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferiblemente del grupo que consiste en H, OH, F, Cl y un grupo metilo, y

R<sup>3</sup> es H

con la condición de que si X es CH y R<sup>1</sup> es H, entonces R<sup>2</sup> no es un átomo de F.

- 5 Compuestos incluso más ventajosos de fórmula (IV) son aquellos en los que

X es CH o N

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, F y un grupo metilo,

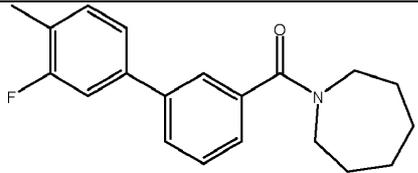
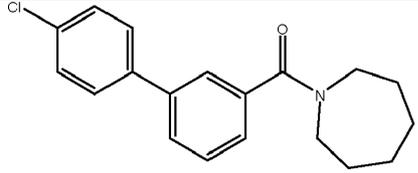
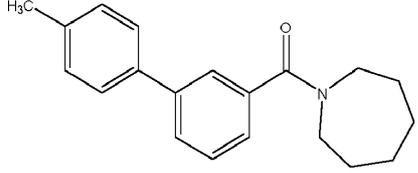
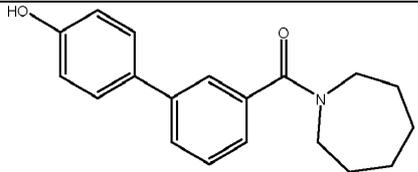
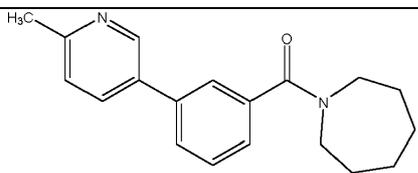
R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, OH, F, Cl y grupo metilo, y

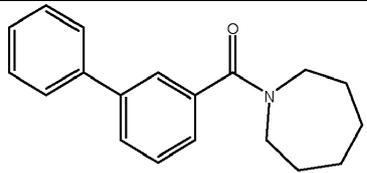
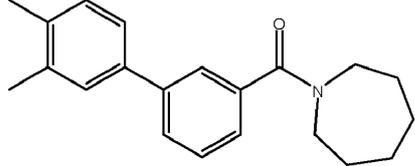
- 10 R<sup>3</sup> es H

con la condición de que si X es CH y R<sup>1</sup> es H, entonces R<sup>2</sup> no es un átomo de F.

Los compuestos más preferidos de fórmula (IV) se esquematizan en la tabla 3.

Tabla 3

Estructura		Compuesto de fórmula (IV) con	Nombre
	(IV-a)	R <sup>3</sup> = H R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> R <sup>1</sup> = F X = CH	azepan-1-il(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona
	(IV-b)	R <sup>1</sup> y R <sup>3</sup> = H R <sup>2</sup> = Cl X = CH	azepan-1-il(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona
	(IV-c)	R <sup>1</sup> y R <sup>3</sup> = H R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> X = CH	azepan-1-il(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona
	(IV-d)	R <sup>1</sup> y R <sup>3</sup> = H R <sup>2</sup> = OH X = CH	azepan-1-il(4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona
	(IV-e)	R <sup>1</sup> y R <sup>3</sup> = H R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> X = N	azepan-1-il(3-(6-metilpiridin-3-il)fenil)metanona

Estructura		Compuesto de fórmula (IV) con	Nombre
	(IV-f)	$R^1, R^2 \text{ y } R^3 = H$ $X = CH$	[1,1'-bifenil]-3-il(azepan-1-il)metanona
	(IV-g)	$R^3 = H$ $R^1 \text{ y } R^2 = CH_3$ $X = CH$	azepan-1-il(3',4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona

5 En todavía otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) con todas las definiciones y preferencias como se dan aquí como inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1, en particular para el tratamiento de alteraciones asociadas con la edad en la integridad dérmica y la curación de heridas y los síntomas asociados con ellas, tales como arrugas y líneas finas. Además, los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados para prevenir defectos de estructura y función de la piel (foto)inducidos por la edad, tales como adelgazamiento de la piel y formación de arrugas.

10 De este modo, la invención también se refiere a un método para suavizar arrugas y líneas finas, y/o para disminuir su volumen y profundidad, comprendiendo dicho método la etapa de aplicar una composición cosmética según la presente invención con todas las definiciones y preferencias dadas aquí al área afectada.

La expresión "composición cosmética" se refiere a composiciones que se usan para tratar, cuidar o mejorar el aspecto de la piel y/o del cuero cabelludo. Las composiciones cosméticas particularmente ventajosas son composiciones para el cuidado de la piel.

15 Las composiciones cosméticas según la invención están destinadas preferiblemente a la aplicación tópica, que se ha de entender como la aplicación externa a sustancias queratinosas, tales como, en particular, la piel.

20 La expresión "vehículo cosméticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a un medio fisiológicamente aceptable que es compatibles con sustancias queratinosas. Los vehículos adecuados son bien conocidos en la técnica, y se seleccionan con base en la aplicación de uso final. Preferiblemente, los vehículos de la presente invención son adecuados para la aplicación a la piel (por ejemplo, protectores solares, cremas, leches, lociones, máscaras, sueros, hidrodispersiones, bases, cremas, geles en crema, o geles, etc.). Tales vehículos son bien conocidos para el experto normal en la técnica, y pueden incluir uno o más cargas, diluyentes, excipientes, aditivos o vehículos compatibles, líquidos o sólidos, que son adecuados para la aplicación a la piel. La cantidad exacta del vehículo dependerá del nivel del compuesto de fórmula (I) y cualesquiera otros ingredientes opcionales que alguien experto normal en la técnica clasificaría como distintos del vehículo (por ejemplo, otros componentes activos). Las composiciones de la presente invención comprenden preferiblemente de alrededor de 75% a alrededor de 99,999%, más preferiblemente de alrededor de 85% a alrededor de 99,99%, todavía más preferiblemente de 90% a alrededor de 99%, y lo más preferible, de alrededor de 93% a alrededor de 98%, en peso de la composición, de un vehículo.

30 Las composiciones cosméticas de la presente invención se pueden formular en una amplia variedad de tipos de producto, incluyendo cremas, ceras, pastas, lociones, leches, muses, geles, aceites, tónicos, y pulverizaciones. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) se formulan en lociones, cremas, geles, y pulverizaciones. Estas formas de producto se pueden usar para un número de aplicaciones, incluyendo, pero sin limitarse a, lociones de mano y corporales, hidratantes faciales, preparaciones antienvjecimiento, maquillajes, que incluyen bases, y similares. Cualesquiera componentes adicionales requeridos para formular tales productos varían con el tipo de producto, y se pueden escoger habitualmente por alguien experto en la técnica.

35 Si las composiciones de la presente invención se formulan como un aerosol y se aplican a la piel como un producto para la pulverización, se añade un propelente a la composición.

40 La cantidad del compuesto de fórmula (I) en la composición cosmética se puede ajustar fácilmente por alguien experto en la técnica a fin de lograr el efecto beneficioso deseado. Preferiblemente, la cantidad del compuesto de fórmula (I) en las composiciones cosméticas según la presente invención es al menos 1 ppm con base en el peso total de la composición cosmética. En todas las realizaciones de la presente invención, la cantidad del compuesto de fórmula (I) se selecciona preferiblemente en el intervalo de alrededor de 0,00001 a 0,5% en peso, más

preferiblemente en el intervalo de 0,0001 a 0,25% en peso, lo más preferible en el intervalo de 0,0001 a 0,1% en peso, con base en el peso total de la composición cosmética.

5 Las composiciones cosméticas según la presente invención se pueden preparar mediante métodos convencionales en la técnica, tales como, por ejemplo, mezclando un compuesto de fórmula (I) con todas las definiciones y preferencias dadas aquí con el vehículo cosméticamente aceptable. Las composiciones cosméticas de la invención (incluyendo el vehículo) pueden comprender otros adyuvantes y aditivos cosméticos convencionales, tales como conservantes/antioxidantes, sustancias grasas/aceites, agua, disolventes orgánicos, siliconas, espesantes, suavizantes, emulsionantes, agentes antiespumantes, componentes estéticos tales como fragancias, tensioactivos, cargas, polímeros aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros, o mezclas de los mismos, propelentes, agentes acidulantes o basificantes, tintes, coloraciones/colorantes, abrasivos, absorbentes, agentes quelantes y/o agentes secuestrantes, aceites esenciales, estimulantes para la piel, astringentes, pigmentos, o cualesquiera otros ingredientes formulados habitualmente en tales composiciones.

Para ser incorporados en una composición cosmética, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como tales o en forma de una mezcla premezclada, que a menudo es ventajosa puesto que facilita la manipulación industrial.

15 Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) se usan en forma de una mezcla premezclada, mezcla la cual consiste esencialmente en un compuesto de fórmula (I), un disolvente cosméticamente aceptable, en el que el disolvente se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en agua, glicerina, propanodiol, triglicérido caprílico/cáprico, carbonato de dicaprililo, escualano y éter dicaprilílico, así como mezclas de los mismos, y opcionalmente un conservante, en el que el conservante se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en fenoxietanol, etihexilglicerina, sorbato potásico y benzoato sódico, así como mezclas de los mismos.

La concentración del compuesto de fórmula (I) según la presente invención en tal mezcla premezclada se selecciona preferiblemente en el intervalo de 0,001 a 10% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 5% en peso, lo más preferible en el intervalo de 0,05 a 1% en peso.

25 En una realización ventajosa particular, un compuesto de fórmula (I) según la presente invención se proporciona en forma de una mezcla premezclada en propano-1,3-diol (por ejemplo, comercialmente disponible en DuPont Tate & Lyle con el nombre ZEMEA®), ya que no se necesita ningún conservante para asegurar el período de caducidad de tal mezcla premezclada, lo que es enormemente apreciado en la industria cosmética.

30 Según la presente invención, las composiciones cosméticas según la invención también pueden comprender otros ingredientes cosméticamente activos usados convencionalmente en composiciones cosméticas. Los ingredientes activos ejemplares engloban agentes que aclaran la piel; filtros de la radiación UV, agentes para el tratamiento de la hiperpigmentación; agentes para la prevención o reducción de la inflamación; agentes afirmantes, hidratantes, relajantes, y/o energizantes, así como agentes para mejorar la estabilidad y la barrera de la piel.

35 Los ejemplos de excipientes, diluyentes, adyuvantes, y aditivos cosméticos, así como ingredientes activos usados habitualmente en la industria del cuidado de la piel que son adecuados para uso en las composiciones cosméticas de la presente invención, se describen, por ejemplo, en el International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook por Personal Care Product Council (<http://www.personalcarecouncil.org/>), accesible por la INFO BASE en línea (<http://online.personalcarecouncil.org/jsp/Home.jsp>), sin estar limitados a ellos.

40 Las cantidades necesarias de los ingredientes activos, así como los excipientes, diluyentes, adyuvantes, aditivos, etc. cosméticos, se pueden determinar fácilmente por la persona experta con base en la forma del producto y aplicación deseadas. Los ingredientes adicionales se pueden añadir a la fase oleosa, a la fase acuosa, o de forma separada, según se considere apropiado.

Los ingredientes cosméticamente activos útiles aquí pueden proporcionar, en algunos casos, más de un beneficio, o pueden funcionar vía más de un modo de acción.

45 Por supuesto, un experto en esta técnica tendrá cuidado de seleccionar los ingredientes, adyuvantes, diluyentes y aditivos opcionales adicionales, y/o sus cantidades, de manera que las propiedades ventajosas intrínsecamente asociadas con la combinación según la invención no se vean afectadas de forma perjudicial, o no se vean sustancialmente afectadas de forma perjudicial, por la adición o adiciones ideadas.

50 Las composiciones cosméticas según la presente invención pueden estar en forma de una suspensión o dispersión en disolventes o sustancias grasas, o como alternativa, en forma de una emulsión o microemulsión (en particular de tipo aceite en agua (O/W) o de agua en aceite (W/O), de tipo silicona en agua (Si/W) o de agua en silicona (W/Si), emulsión de PIT, emulsión múltiple (por ejemplo tipo aceite en agua en aceite (O/W/O) o agua en aceite en agua (W/O/W)), emulsión de Pickering, hidrogel, gel alcohólico, lipogel, disolución monofásica o multifásica, o dispersión vesicular, u otras formas habituales, que también se pueden aplicar como lápices, como máscaras o como pulverizaciones.

55 Si la composición cosmética es una emulsión, tal como, en particular, una emulsión múltiple O/W, W/O, Si/W, W/Si, O/W/O, W/O/W o una emulsión de Pickering, entonces la cantidad de la fase oleosa presente en tales emulsiones

cosméticas es preferiblemente al menos 10% en peso, tal como en el intervalo de 10 a 60% en peso, preferiblemente en el intervalo de 15 a 50% en peso, lo más preferible en el intervalo de 15 a 40% en peso, con base en el peso total de la composición cosmética.

5 En una realización, las composiciones cosméticas según la presente invención están ventajosamente en forma de una emulsión de aceite en agua (O/W) que comprende una fase oleosa dispersa en una fase acuosa en presencia de un emulsionante de O/W. La preparación de tales emulsiones O/W es bien conocida por una persona experta en la técnica.

10 Si la composición cosmética según la invención es una emulsión O/W, entonces contiene ventajosamente al menos un emulsionante O/W o Si/W, seleccionado de la lista de estearato-citrato de glicerilo, estearato de glicerilo SE (autoemulsionante), ácido esteárico, sales de ácido esteárico, diestearato de poligliceril-3-metilglicosa. Otros emulsionantes adecuados son ésteres de fosfato y sus sales, tales como fosfato de cetilo (por ejemplo como Amphisol® A de DSM Nutritional Products Ltd.), cetilfosfato de dietanolamina (por ejemplo como Amphisol® DEA de DSM Nutritional Products Ltd.), cetilfosfato potásico (por ejemplo como Amphisol® K de DSM Nutritional Products Ltd.), cetearilsulfato de sodio, fosfato sódico de oleato de glicerilo, fosfato de glicéridos vegetales hidrogenados, y mezclas de los mismos. Otros emulsionantes adecuados son oleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, isoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, cetearilglucósido, laurilglucósido, decilglucósido, estearoilglutamato de sodio, poliestearato de sacarosa, y poliisobuteno hidratado. Además, como emulsionante se pueden usar uno o más polímeros sintéticos. Por ejemplo, copolímero de PVP eicoseno, polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo de C10-30, y mezclas de los mismos.

20 El al menos un emulsionante O/W, respectivamente Si/W, se usa preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 10% en peso, en particular en el intervalo de 0,5 a 6% en peso, tal como más en particular en el intervalo de 0,5 a 5% en peso, tal como lo más en particular en el intervalo de 1 a 4% en peso, con base en el peso total de la composición cosmética.

25 Los emulsionantes O/W adecuados particulares a usar en las composiciones cosméticas según la invención engloban emulsionantes de éster de fosfato, tales como, ventajosamente, fosfato de etilo y alquilo de C8-10, fosfato de alquilo de C9-15, fosfato de cetareth-2, fosfato de cetareth-5, fosfato de ceteth-8, fosfato de ceteth-10, fosfato de cetilo, fosfato de pareth-4 de C6-10, fosfato de pareth-2 de C12-15, fosfato de pareth-3 de C12-15, fosfato de DEA-cetareth-2, fosfato de DEA-cetilo, fosfato de DEA-oleth-3, cetilfosfato potásico, fosfato de deceth-4, fosfato de deceth-6, y fosfato de trilaureth-4.

30 Un emulsionante O/W adecuado particular a usar en las composiciones cosméticas según la invención es cetilfosfato potásico, por ejemplo comercialmente disponible como Amphisol® K en DSM Nutritional Products Ltd Kaiseraugst.

35 Otra clase adecuada particular de emulsionantes O/W son los sistemas autoemulsionantes no iónicos derivados de aceite de oliva, por ejemplo conocidos como olivato de cetearilo (nombre INCI) y olivato de sorbitán (composición química: éster de sorbitán y éster cetearílico de ácidos grasos de aceite de oliva) vendido con el nombre comercial OLIVEM 1000.

40 En una realización particular, la invención se refiere a composiciones cosméticas con todas las definiciones y preferencias dadas aquí en forma de emulsiones O/W que comprenden una fase oleosa dispersa en una fase acuosa en presencia de un emulsionante O/W, en las que el emulsionante O/W es cetilfosfato potásico. La cantidad de fase oleosa en tales emulsiones O/W es preferiblemente al menos 10% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 10 a 60% en peso, lo más preferible en el intervalo de 15 a 50% en peso, tal como en el intervalo de 15 a 40% en peso.

45 Las composiciones cosméticas según la invención tienen en general un pH en el intervalo de 3 a 10, preferiblemente un pH en el intervalo de 4 a 8, y lo más preferible un pH en el intervalo de 4 a 7,5. El pH se puede ajustar fácilmente según se desee con ácidos adecuados, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, o bases, tales como hidróxido sódico (por ejemplo como disolución acuosa), trietanolamina (TEA Care), Trometamina (Trizma Base) y Aminometil Propanol (AMP-Ultra PC 2000), según métodos estándar en la técnica.

50 La cantidad de la composición cosmética a aplicar a la piel no es crítica, y se puede ajustar fácilmente por una persona experta en la técnica. Preferiblemente, la cantidad se selecciona en el intervalo de 0,1 a 3 mg/cm<sup>2</sup> de piel, tal como preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 2 mg/cm<sup>2</sup> de piel y lo más preferible en el intervalo de 0,5 a 2 mg/cm<sup>2</sup> de piel.

55 Usos adecuados adicionales de los compuestos según la presente invención engloban aplicaciones farmacéuticas. De este modo, los compuestos según la presente invención se pueden usar para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención y/o profilaxis de cualquier trastorno y enfermedad en los que sea deseable inhibir 11β-HSD1 en un paciente que lo necesite, tal como, por ejemplo, para el tratamiento, prevención y/o profilaxis de afecciones, trastornos o enfermedades del síndrome metabólico, resistencia a insulina, dislipidemia, hipertensión, obesidad, diabetes tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), glucosa en ayunas alterada, así como complicaciones diabéticas que incluyen enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis, trastornos

neurodegenerativos y psiquiátricos. Los compuestos según la presente invención también pueden ser útiles para retrasar o prevenir la progresión desde IGT hasta diabetes tipo 2, así como síndrome metabólico en diabetes tipo 2.

La invención se ilustra además con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes, en los cuales todos los porcentajes están en peso con base en el peso total, excepto que se especifique de otro modo.

## 5 Parte experimental

### 1. Información general

#### Abreviaturas:

AcOEt	acetato de etilo
Boc <sub>2</sub> O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
DCM	diclorometano
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
EDC•HCl	hidrocloruro de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EtOH	etanol
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
MeCN	acetonitrilo
Py	piridina
TBAB	bromuro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butilo
TFA	ácido trifluoroacético
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
EGTA	ácido etilenglicol bis(2-aminoetileter)tetraacético
HEPES	ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinetanosulfónico
NADPH	fosfato de dinucleótido de nicotinamida-adenina
Tris	tris(hidroximetil)aminometano
DMSO	dimetilsulfóxido
TLC	cromatografía de capa fina
tr	tiempo de retención

10 Espectros de masas de baja resolución (LR-MS): medidos en un Waters Acquity I-Class Ultra Performance Liquid Chromatography, equipado con una columna analítica Acquity HSS T3 100 Å, 1,8 µm 2,1×50 mm<sup>2</sup> y un detector de matriz de fotodiodos (PDA) que funciona en el intervalo de longitudes de onda de 200-400 nm, acoplado a un espectrómetro de masas con detector de cuadrupolo individual de Waters que funciona en el modo de ionización de electropulverización positiva (ESI+) y que detecta en el intervalo m/z de 100-1500. Como eluyentes, se usaron H<sub>2</sub>O + 0,04% de HCOOH (fase A') y MeCN + 0,04% de HCOOH (fase B'), con un caudal de 0,6 ml/min.

15 Cromatogramas analíticos para ensayos de solubilidad: medidos en un Waters Acquity Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC), equipado con una columna analítica Acquity HSS T3 100 Å, 1,8 µm 2,1×50 mm<sup>2</sup> y un detector PDA que funciona en el intervalo de longitudes de onda de 200-400 nm. Como eluyentes, se usaron H<sub>2</sub>O + 0,02% de TFA (fase A) y MeCN + 0,02% de TFA (fase B), con un caudal de 0,5 ml/min.

Purificaciones mediante HPLC preparativa: llevadas a cabo en un Waters High Performance Liquid Chromatography LC-2525 equipado con un Waters 2767 Sample Manager y un colector de fracción automatizado Waters FCII, usando una columna preparativa Grom Saphir 110 C18 10  $\mu\text{m}$  50 $\times$ 300 mm<sup>2</sup> y un detector de UV-Vis de longitud de onda doble Waters 2487 que funciona a 220 y 254 nm. Como eluyentes, se usaron H<sub>2</sub>O + 0,07% de TFA (fase A") y MeCN + 0,07% de TFA (fase B"), con un caudal de 55 ml/min.

#### Estrategias de síntesis general

Cuando no se señale de otro modo, los análogos dados a conocer se sintetizaron por medio de una de las cuatro estrategias de síntesis de dos etapas general; los protocolos de la bibliografía<sup>1-3</sup> como se esquematizan más abajo se aplicaron para las reacciones de acoplamiento cruzado Ar-Ar de Suzuki como se indica.

- 10 Todas las reacciones sensibles al aire y al agua, incluyendo los acoplamientos cruzados de Suzuki, se llevaron a cabo en argón. El diclorometano para las reacciones de amidación se secó sobre sulfato de sodio, y se almacenó en argón. El éter dietílico se secó sobre anhídrido fosfórico, y se almacenó en argón.

- 15 El agua MilliQ para la reacción de acoplamiento cruzado se desgasificó rociando con argón a vacío durante 30 minutos antes del uso. La disolución de Pd(EDTA) 10 mM catalítica se preparó con cloruro de paladio(II), sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético dihidratada, y carbonato de sodio, como se describe en D.N. Korolev, N.A. Bumagin, *Tetrahedron Lett.* 46, 5751 (2006).

#### Protocolos de la bibliografía:

- (1) D.N. Korolev, N.A. Bumagin, *Tetrahedron Lett.* 46, 5751 (2006)
- 20 (2) M. Venkatraj, J. Messagie, J. Joossens, A.-M. Lambeir, A. Haemers, P. Van der Veken, K. Augustyns, *Bioorg. Med. Chem.* 20, 1557 (2012)
- (3) M.J. Burk, J. R. Lee, J.P. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* 114, 10847 (1994)

#### Estrategia A

- 25 Etapa A1: En un matraz de fondo redondo se disuelve ácido 3-bromobenzoico en DCM anhidro (5 ml/mmol) con agitación a temperatura ambiente, y se añaden HOBt (1,11 eq) y EDC•HCl (1,10 eq). Después de que la activación es cuantitativa (según se juzga mediante análisis de cromatografía de líquidos de prestaciones ultraelevada), se añaden la amina secundaria requerida (1,2 eq) y DIEA (1,5 eq). Después de 30 min., la mezcla se concentra a presión reducida, se recoge con AcOEt (ácido 3-bromobenzoico 40 ml/mmol), se lava con 5% de KHSO<sub>4</sub> (2 x ácido 3-bromobenzoico 15 ml/mmol), H<sub>2</sub>O (ácido 3-bromobenzoico 12 ml/mmol), 5% de NaHCO<sub>3</sub> (3 x ácido 3-bromobenzoico 12 ml/mmol) y salmuera (ácido 3-bromobenzoico 12 ml/mmol), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora hasta sequedad a presión reducida.

- 35 Etapa A2<sup>2</sup>: El derivado de bromuro de arilo obtenido en etapa A1, el ácido arilborónico requerido (1,1 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (0,02 eq) se introducen en este orden en un reactor con tapa de rosca, se añade una mezcla 8:8:1 de tolueno/EtOH/H<sub>2</sub>O (bromuro de arilo 8,5 ml/mmol), el reactor se cierra herméticamente, y se calienta hasta 100°C con agitación. Después de 4 h, la mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con H<sub>2</sub>O (bromuro de arilo 12 ml/mmol), y se extrae con AcOEt (2 x bromuro de arilo 25 ml/mmol), las fases orgánicas reunidas se lavan con 5% de NaHCO<sub>3</sub> (2 x bromuro de arilo 12 ml/mmol) y salmuera (bromuro de arilo 12 ml/mmol), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan hasta sequedad a presión reducida. Si es necesario, el producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

#### Estrategia B

- 40 Etapa B1: A una suspensión de ácido 3-carboxifenilborónico en una mezcla 3:2 de DCM/MeCN (anhidra, 5 ml/mmol) se añaden HOBt (1,11 eq) y EDC•HCl (1,10 eq). Tras terminar la disolución, se añaden la amina secundaria requerida (1,2 eq) y DIEA (1,5 eq). Después de 30 min., la mezcla se concentra a presión reducida, se recoge con AcOEt (ácido borónico 40 ml/mmol), se lava con 2,5% de KHSO<sub>4</sub> (6 x ácido borónico 10 ml/mmol), H<sub>2</sub>O (2 x ácido borónico 12 ml/mmol) y salmuera (ácido borónico 12 ml/mmol), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora hasta sequedad a presión reducida.

Si es necesario, el producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

- 50 Etapa B2<sup>1</sup>: El bromuro de arilo requerido, el derivado de ácido arilborónico obtenido en la etapa B1 (1,05 eq), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq) y TBAB (0,01 eq) se introducen en este orden en un reactor con tapa de rosca. Se añaden H<sub>2</sub>O (bromuro de arilo 2,0 ml/mmol) y disolución 10 mM de Pd(EDTA) (bromuro de arilo 0,3 ml/mmol), el reactor se cierra herméticamente, y se calienta hasta 100°C con agitación. Después de 5 h, la mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con AcOEt (bromuro de arilo 40 ml/mmol), se lava con 5% de NaHCO<sub>3</sub> (bromuro de arilo 15 ml/mmol), H<sub>2</sub>O (bromuro de arilo 15 ml/mmol), 5% de KHSO<sub>4</sub> (bromuro de arilo 15 ml/mmol) y salmuera (bromuro de arilo 15 ml/mmol), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora hasta sequedad a presión reducida.

Si es necesario, el producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

#### Estrategia C

5 Etapa C1<sup>2</sup>: El ácido 3-bromobenzoico, el ácido arilborónico requerido (1,1 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) se introducen en un reactor con tapa de rosca, se añade una mezcla 8:8:1 de tolueno/EtOH/H<sub>2</sub>O (ácido 3-bromobenzoico 8,5 ml/mmol), el reactor se cierra herméticamente, y se calienta hasta 100°C con agitación. Después de 4 h, la mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con AcOEt (ácido 3-bromobenzoico 10 ml/mmol) y se extrae con 5% de NaHCO<sub>3</sub> (4 x ácido 3-bromobenzoico 10 ml/mmol). Los extractos básicos reunidos se acidifican hasta pH 3 mediante adición gota a gota de HCl concentrado con agitación, después se extraen con AcOEt (3 x ácido 3-bromobenzoico 10 ml/mmol). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua (ácido 3-bromobenzoico 10 ml/mmol) y salmuera (ácido 3-bromobenzoico 10 ml/mmol), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan hasta sequedad a presión reducida.

15 Etapa C2: A una suspensión del derivado de ácido benzoico obtenido en la etapa C1 en DCM anhidro (5 ml/mmol) en un matraz de fondo redondo se añaden HOBt (1,11 eq) y EDC·HCl (1,10 eq). Tras terminar la disolución, se añaden la amina secundaria requerida (1,2 eq) y DIEA (1,5 eq). Después de 30 min., la mezcla se concentra a presión reducida, se recoge con AcOEt (ácido benzoico 40 ml/mmol), se lava con 5% de KHSO<sub>4</sub> (2 x ácido benzoico 15 ml/mmol), H<sub>2</sub>O (ácido benzoico 12 ml/mmol), 5% de NaHCO<sub>3</sub> (3 x ácido benzoico 12 ml/mmol) y salmuera (ácido benzoico 12 ml/mmol), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora hasta sequedad a presión reducida.

#### Estrategia D

20 Etapa D1<sup>1</sup>: El bromuro de arilo requerido, ácido 3-carboxifenilborónico (1,05 eq), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq), TBAB (0,01 eq) se introducen en un reactor con tapa de rosca. Se añaden H<sub>2</sub>O (bromuro de arilo 2 ml/mmol) y disolución 10 mM Pd(EDTA) (bromuro de arilo 0,3 ml/mmol), el reactor se cierra herméticamente, y se calienta hasta 100°C con agitación. Después de 5 horas, la mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente, se diluye con AcOEt (bromuro de arilo 10 ml/mmol) y se extrae con 5% de NaHCO<sub>3</sub> (4 x bromuro de arilo 10 ml/mmol). Los extractos básicos reunidos se acidifican hasta pH 3 mediante adición gota a gota de HCl concentrado con agitación, después se extraen con AcOEt (3 x bromuro de arilo 10 ml/mmol). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con H<sub>2</sub>O (bromuro de arilo 10 ml/mmol) y salmuera (bromuro de arilo 10 ml/mmol), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan hasta sequedad a presión reducida.

Si es necesario, el producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa.

30 Etapa D2: A una suspensión del derivado de ácido benzoico obtenido en la etapa D1 en DCM anhidro (5 ml/mmol) en un matraz de fondo redondo se añaden HOBt (1,11 eq) y EDC·HCl (1,10 eq). Tras terminar la disolución, se añaden la amina secundaria requerida (1,2 eq) y DIEA (1,5 eq). Después de 30 min., la mezcla se concentra a presión reducida, se recoge con AcOEt (ácido benzoico 40 ml/mmol), se lava con 5% de KHSO<sub>4</sub> (2 x ácido benzoico 15 ml/mmol), H<sub>2</sub>O (ácido benzoico 12 ml/mmol), 5% de NaHCO<sub>3</sub> (3 x ácido benzoico 12 ml/mmol) y salmuera (ácido benzoico 12 ml/mmol), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora hasta sequedad a presión reducida.

## 35 2. Compuestos sintetizados

### Ejemplo 1: (4-Metilpiperidin-1-il)(3-(6-metilpiridin-3-il)fenil)metanona (II-a)

El derivado se preparó siguiendo la estrategia general D; el tratamiento en la etapa D1 y las condiciones de reacción para la formación de amida en la etapa D2 se modificaron debido a la basicidad del intermedio.

40 Etapa D1: La reacción se llevó a cabo con el protocolo estándar usando 178 mg de ácido 3-carboxifenilborónico (1,05 mmoles) y 176 mg de 5-bromo-2-metilpiridina (1,0 mmoles). Tras acidificar los extractos básicos, la fase acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con 1-butanol (4x10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron a presión reducida, se recogieron con tolueno (5 ml) y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 222 mg de hidrocloreto de ácido 3-(6'-metilpiridin-3'-il)-benzoico (85% de rendimiento). LR-MS: m/z 214,1 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 214,09).

50 Etapa D2: A una suspensión de 210 mg de hidrocloreto de ácido 3-(6'-metilpiridin-3'-il)-benzoico (0,81 mmoles) en una mezcla 2:1 de DCM/MeCN (6 ml) en un matraz de fondo redondo, se añadieron 0,15 ml de DIEA (0,89 mmoles). Después de 5 min., se añadieron 186 mg de HOBt (1,37 mmoles) y 264 mg de EDC·HCl (1,35 mmoles) con agitación. Después de 30 min., se añadieron 147 µl de 4-metilpiperidina (0,98 mmoles) y 0,21 ml de DIEA (1,24 mmoles). Después de 50 min., la mezcla se concentró a presión reducida, se recogió con AcOEt (45 ml), se lavó con 5% de NaHCO<sub>3</sub> (4x15 ml) y H<sub>2</sub>O (15 ml), y se extrajo con 5% de KHSO<sub>4</sub> (2x22 ml). Los extractos ácidos reunidos se llevaron hasta pH 8 mediante adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido, y se extrajeron con AcOEt (4x15 ml), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 ml) y salmuera (10

ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 181 mg de producto **II-a** (74% de rendimiento).

LR-MS: *m/z* 295,2 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 295,18).

### Ejemplo 2: (4-Metilpiperidin-1-il)(4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (II-b)

- 5 El derivado se preparó siguiendo la estrategia general **D**; se requirieron una etapa de protección preliminar y una etapa de desprotección final, y en la etapa D1 se aplicó un protocolo<sup>2</sup> bibliográfico diferente para el acoplamiento cruzado.

10 Etapa de protección: A una disolución de 874 mg de 4-bromofenol (5,0 mmoles) en 10 ml de DCM anhidro y 0,49 ml py (6,0 mmoles) en un matraz de fondo redondo se añadieron 12,3 mg de DMAP (0,1 mmoles) y 1,20 g de Boc<sub>2</sub>O (5,3 mmoles). Después de 30 min., cesó el desprendimiento de CO<sub>2</sub>, la mezcla se concentró a presión reducida, se recogió en AcOEt (50 ml), se lavó con 5% de KHSO<sub>4</sub> (2x25 ml), H<sub>2</sub>O (18 ml), 5% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2x25 ml) y salmuera (18 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 1,25 g de carbonato de 4-bromofenilo y *terc*-butilo (91% de rendimiento).

15 Etapa D1: 276 mg de carbonato de 4-bromofenilo y *terc*-butilo (1,0 mmoles), 186 mg de ácido 3-carboxifenilborónico (1,05 mmoles), 419 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 mmoles) y 23 mg tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (0,02 mmoles) se introdujeron en un reactor con tapa de rosca, se añadieron 8,5 ml de una mezcla 8:8:1 de tolueno/EtOH/H<sub>2</sub>O, el reactor se cerró herméticamente y se calentó hasta 100°C con agitación. Después de 4 h, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt (10 ml) y se extrajo con 3% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4x15 ml). Los extractos básicos reunidos se acidificaron hasta pH 3 mediante adición  
20 gota a gota de HCl 6 N con agitación, mientras que precipitó un sólido, que se filtró y se lavó con HCl 6 N y H<sub>2</sub>O. El producto bruto se disolvió en AcOEt (30 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 150 mg de ácido 3-(4'-*terc*-butiloxicarboniloxifenil)-benzoico (46% de rendimiento).

25 Etapa D2: La reacción se llevó a cabo usando 142 mg de ácido 3-(4'-*terc*-butiloxicarboniloxifenil)-benzoico (0,44 mmoles) y 65 µl de 4-metilpiperidina (0,53 mmoles). Se obtuvieron 180 mg de *N*-(3'-(4''-*terc*-butiloxicarboniloxifenil)-benzoil)-4-metilpiperidina (rendimiento cuantitativo). LR-MS: *m/z* 396,2 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 396,22).

30 Etapa de desprotección: se disolvieron en argón 172 mg de *N*-(3'-(4''-*terc*-butiloxicarboniloxifenil)-benzoil)-4-metilpiperidina en 2 ml de una mezcla 4:1 de DCM/95% de TFA<sub>(aq)</sub> en un matraz de fondo redondo. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con nitrógeno; el residuo se recogió en DCM y se extrajo con nitrógeno 3 veces más. El residuo se recogió con Et<sub>2</sub>O y se evaporó a presión reducida; esto se repitió 2 veces, hasta que se obtuvo un sólido. Se obtuvieron 125 mg de producto **II-b** (98% de rendimiento). LR-MS: *m/z* 296,2 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 296,17).

### Ejemplo 3: (4'-Fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona (II-c)

- 35 El derivado se preparó siguiendo la estrategia general **D**.

Etapa D1: La reacción se llevó a cabo usando 178 mg de ácido 3-carboxifenilborónico (1,05 mmoles) y 111 µl de 1-bromo-4-fluorobenceno (1,0 mmoles). Se obtuvieron 190 mg de ácido 3-(4'-fluorofenil)-benzoico (86% de rendimiento).

40 Etapa D2: La reacción se llevó a cabo usando 180 mg de ácido 3-(4'-fluorofenil)-benzoico (0,83 mmoles) y 123 µl de 4-metilpiperidina (1,00 mmoles). Se obtuvieron 215 mg de producto **II-c** (85% de rendimiento).

LR-MS: *m/z* 298,2 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 298,18).

### Ejemplo 4: (3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona (II-d)

El derivado se preparó siguiendo la estrategia general **B**; en la etapa B2 se aplicó un protocolo<sup>2</sup> bibliográfico diferente para el acoplamiento cruzado.

- 45 Etapa B1: La reacción se llevó a cabo usando 169 mg de ácido 3-carboxifenilborónico (1,0 mmoles) y 148 µl de 4-metilpiperidina (1,2 mmoles). Se obtuvieron 108 mg de *N*-(3-boronobenzoil)-4-metilpiperidina (42% de rendimiento).

5 Etapa B2: 101 mg de *N*-(3-boronobenzoil)-4-metilpiperidina (0,41 mmoles), 50  $\mu$ l de 4-bromo-3-fluorotolueno (0,39 mmoles), 162 mg de  $K_2CO_3$  (1,16 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (7,7  $\mu$ moles) se introdujeron en un reactor con tapa de rosca, se aadiaron 3,4 ml de una mezcla 8:8:1 de tolueno/EtOH/ $H_2O$ , el reactor se cerró herméticamente, y se calentó hasta 100°C con agitación. Después de 3 h, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con  $H_2O$  (5 ml) y se extrajo con AcOEt (2 $\times$ 10 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con 5% de  $NaHCO_3$  (10 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 89 mg de compuesto **II-d** (74% de rendimiento). LR-MS: *m/z* 312,3 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 312,18).

#### 10 Ejemplo 5: (2'-Cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona (II-e)

El derivado se preparó siguiendo la estrategia **D** general.

Etapa D1: La reacción se llevó a cabo usando 356 mg de ácido 3-carboxifenilborónico (2,1 mmoles) y 236  $\mu$ l de 1-bromo-2-clorobenceno (2,0 mmoles). Se obtuvieron 203 mg de ácido 3-(2'-clorofenil)-benzoico tras la purificación mediante HPLC preparativa (44% de rendimiento).

15 Etapa D2: La reacción se llevó a cabo usando 62 mg de ácido 3-(2'-clorofenil)-benzoico (0,26 mmoles) y 40  $\mu$ l de 4-metilpiperidina (0,32 mmoles). Se obtuvieron 68 mg de producto **II-e** (82% de rendimiento).

LR-MS: *m/z* 314,2 ([M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>, calc. 314,13), 316,2 ([M(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>, calc. 316,13).

#### Ejemplo 6: (4'-Metil-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona (II-f)

20 El derivado se preparó siguiendo la estrategia general **D**; en la etapa D1 se aplicó un protocolo<sup>2</sup> bibliográfico diferente para el acoplamiento cruzado.

25 Etapa D1: 186 mg de ácido 3-carboxifenilborónico (1,05 mmoles), 126  $\mu$ l de 4-bromotolueno (1,0 mmoles), 417 mg  $K_2CO_3$  (3,0 mmoles) y 23 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (0,02 mmoles) se introdujeron en un reactor con tapa de rosca, se aadiaron 8,5 ml de una mezcla 8:8:1 de tolueno/EtOH/ $H_2O$ , el reactor se cerró herméticamente y se calentó hasta 100°C con agitación. Después de 4 h, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt (10 ml) y se extrajo con 2% de  $NaHCO_3$  (4 $\times$ 10 ml). Los extractos básicos reunidos se acidificaron hasta pH 3 mediante adición gota a gota de HCl 6 *N* con agitación y se extrajeron con AcOEt (3 $\times$ 12 ml), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con  $H_2O$  (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa, produciendo 128 mg de ácido 3-(4'-tolil)-benzoico (60% de rendimiento).

30 Etapa D2: La reacción se llevó a cabo usando 128 mg de ácido 3-(4'-tolil)-benzoico (0,60 mmoles) y 89  $\mu$ l de 4-metilpiperidina (0,72 mmoles). Se obtuvieron 154 mg de producto **II-f** (87% de rendimiento). LR-MS: *m/z* 294,3 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 294,19).

#### Ejemplo 7: (4'-Cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona (II-g)

35 El derivado se preparó siguiendo la estrategia general **D**.

Etapa D1: La reacción se llevó a cabo usando 178 mg de ácido 3-carboxifenilborónico (1,05 mmoles) y 193 mg de 1-bromo-4-clorobenceno (1,0 mmoles). Se obtuvieron 94 mg de ácido 3-(4'-clorofenil)-benzoico tras la purificación mediante HPLC preparativa (39% de rendimiento).

40 Etapa D2: La reacción se llevó a cabo usando 87 mg de ácido 3-(4'-clorofenil)-benzoico (0,36 mmoles) y 53  $\mu$ l de 4-metilpiperidina (0,43 mmoles). Se obtuvieron 112 mg de producto **II-g** (rendimiento cuantitativo).

LR-MS: *m/z* 314,2 ([M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>, calc. 314,13), 316,2 ([M(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>, calc. 316,13).

#### Ejemplo 8: (3,3-Dimetilpiperidin-1-il)(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (II-h)

El derivado se preparó siguiendo la estrategia general **D**; en la etapa D2 se aplicó un protocolo diferente para la formación de amida.

Etapa D1: La reacción se llevó a cabo usando 178 mg de ácido 3-carboxifenilborónico (1,05 mmoles) y 129  $\mu$ l de 4-bromo-2-fluorotolueno (1,0 mmoles). Se obtuvieron 205 mg de ácido 3-(3'-fluoro-4'-metilfenil)-benzoico (87% de rendimiento).

5 Etapa D2: A una suspensión de 165 mg de ácido 3-(2'-fluoro-4'-metilfenil)-benzoico (0,68 mmoles) en 6 ml de una mezcla 5:1 de DCM/MeCN en un matraz de fondo redondo se añadieron 101 mg de HOBt (0,74 mmoles) y 144 mg de EDC·HCl (0,73 mmoles) con agitación. Después de 15 min., se añadieron 98  $\mu$ l de 3,3-dimetilpiperidina (0,67 mmoles) y 0,14 ml de DIEA (0,78 mmoles). Después de 1,2 h, la mezcla se concentró a presión reducida, se recogió en AcOEt (40 ml), se lavó con 5% de KHSO<sub>4</sub> (2x18 ml), H<sub>2</sub>O (12 ml), 5% de NaHCO<sub>3</sub> (3x13 ml) y salmuera (12 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 208 mg de producto **II-h** (94% de rendimiento). LR-MS: *m/z* 326,2 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 326,19).

10

#### Ejemplo 9: 3'-(4-metilpiperidin-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (II-i)

El derivado se preparó siguiendo la estrategia general **D**; el bloque de construcción de bromuro de arilo para la etapa D1 se preparó en nuestro laboratorio, y en la etapa D1 se aplicó un tratamiento modificado. Preparación del bloque de construcción de bromuro de arilo: En un matraz de fondo redondo de dos bocas se suspendieron 812 mg de ácido 4-bromobenzoico (4,0 mmoles) en 14 ml de una mezcla 6:1 de DCM/MeCN en argón, y se añadieron 600 mg de HOBt (4,44 mmoles) y 861 mg de EDC·HCl (4,4 mmoles) con agitación. Después de 10 min., la mezcla se volvió transparente y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. En un matraz de fondo redondo se añadieron 1,64 g de NaOH (40 mmoles) a 2,8 ml de una disolución al 28% de NH<sub>4</sub>OH (20 mmoles), y el NH<sub>3</sub> gaseoso resultante se burbujeó en la vasija de reacción tras pasar a través de una trampa de NaOH. Después de que el burbujeo de NH<sub>3</sub> hubo cesado, la mezcla se concentró a presión reducida, se recogió en AcOEt (60 ml), se lava con 5% de KHSO<sub>4</sub> (2x30 ml), H<sub>2</sub>O (20 ml), 5% de NaHCO<sub>3</sub> (3x20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 636 mg de 4-bromobenzamida (79% de rendimiento).

15

20

25 Etapa D1: La reacción se llevó a cabo usando 178 mg de ácido 3-carboxifenilborónico (1,05 mmoles) y 202 mg de 4-bromobenzamida (1,00 mmoles). Después de 4 h a 100°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt (10 ml), se extrajo con 5% de NaHCO<sub>3</sub> (3x15 ml), y los extractos básicos reunidos se acidificaron hasta pH 3 mediante adición gota a gota de HCl concentrado con agitación, mientras se producía precipitación. El precipitado se filtró y se lavó con HCl 0,05 N (20 ml) y con Et<sub>2</sub>O (10 ml). Se obtuvieron 227 mg de ácido 3-(4'-aminocarbonilfenil)-benzoico (93% de rendimiento).

30 Etapa D2: La reacción se llevó a cabo usando 220 mg de ácido 3-(4-aminocarbonilfenil)-benzoico (0,89 mmoles) y 132  $\mu$ l de 4-metilpiperidina (1,07 mmoles). Se obtuvieron 188 mg de producto **II-i** (64% de rendimiento). LR-MS: *m/z* 323,2 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 323,18).

#### Ejemplo 10: (4-Metilpiperidin-1-il)(3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (II-j)

El derivado se preparó siguiendo la estrategia general **D**.

35 Etapa D1: La reacción se llevó a cabo usando 178 mg de ácido 3-carboxifenilborónico (1,05 mmoles) y 112  $\mu$ l de 3-bromofenol (1,0 mmoles). Se obtuvieron 183 mg de ácido 3-(3'-hidroxifenil)-benzoico (84% de rendimiento).

40 Etapa D2: La reacción se llevó a cabo usando 188 mg de ácido 3-(3'-hidroxifenil)-benzoico (0,94 mmoles) y 130  $\mu$ l de 4-metilpiperidina (1,05 mmoles). Se obtuvieron 295 mg de producto **II-j** (aceite) (rendimiento cuantitativo, según el análisis mediante RMN, el producto contenía alrededor de 11% de disolvente).

LR-MS: *m/z* 296,2 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 296,17).

#### Ejemplo 11: 3'-(4-Metilpiperidin-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (II-k)

El derivado se preparó siguiendo la estrategia general **D**; el bloque de construcción de bromuro de arilo para la etapa D1 se preparó en nuestro laboratorio, y en la etapa D1 se aplicó un tratamiento modificado. Preparación del bloque de construcción de bromuro de arilo: En un matraz de fondo redondo de dos bocas se suspendieron 820 mg de ácido 3-bromobenzoico (4,0 mmoles) en 14 ml de una mezcla 6:1 de DCM/MeCN en argón, y se añadieron 600 mg de HOBt (4,44 mmoles) y 861 mg de EDC·HCl (4,4 mmoles) con agitación. Después de 10 min., la mezcla se volvió transparente y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. En un matraz de fondo redondo se añadieron 1,64 g de NaOH (40 mmoles) a 2,8 ml de una disolución al 28% de NH<sub>4</sub>OH (20 mmoles), y el NH<sub>3</sub> gaseoso resultante se burbujeó en la vasija de reacción tras pasar a través de una trampa de NaOH. Después de que el burbujeo de NH<sub>3</sub> hubo cesado, la mezcla se concentró a presión reducida, se recogió en AcOEt (60 ml), se lavó con 5% de KHSO<sub>4</sub>

45

50

(2x30 ml), H<sub>2</sub>O (20 ml), 5% de NaHCO<sub>3</sub> (3x20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 700 mg de 3-bromobenzamida (87% de rendimiento).

5 Etapa D1: La reacción se llevó a cabo usando 178 mg de ácido 3-carboxifenilborónico (1,05 mmoles) y 201 mg de 3-bromobenzamida (1,00 mmoles). Después de 4 h a 100°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt (10 ml), se extrajo con 5% de NaHCO<sub>3</sub> (3x15 ml), y los extractos básicos reunidos se acidificaron hasta pH 3 mediante adición gota a gota de HCl concentrado con agitación, mientras se producía precipitación. El precipitado se filtró y se lavó con HCl 0,01 N (20 ml) y con MeCN frío (5 ml). Se obtuvieron 221 mg de ácido 3-(3'-aminocarbonilfenil)-benzoico (90% de rendimiento).

10 Etapa D2: La reacción se llevó a cabo usando 211 mg de ácido 3-(3'-aminocarbonilfenil)-benzoico (0,87 mmoles) y 128 µl de 4-metilpiperidina (1,04 mmoles). Se obtuvieron 278 mg de producto **II-k** (espuma seca) (93% de rendimiento, según el análisis mediante RMN, el producto contenía alrededor de 5% de disolvente).

LR-MS: *m/z* 323,2 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 323,18).

#### **Ejemplo 12: (2,2-Dimetilmorfolino)(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (III-a)**

15 El derivado se preparó según la estrategia general **D**, en la etapa D2 se aplicó un protocolo diferente para la formación de amida.

Etapa D1: La reacción se llevó a cabo usando 533 mg de ácido 3-carboxifenilborónico (3,15 mmoles) y 387 µl de 4-bromo-2-fluorotolueno (3,0 mmoles). Se obtuvieron 614 mg de ácido 3-(3'-fluoro-4'-metilfenil)-benzoico (87% de rendimiento).

20 Etapa D2: A una suspensión de 178 mg de ácido 3-(3'-fluoro-4'-metilfenil)-benzoico (0,76 mmoles) en 7 ml de una mezcla 6:1 de DCM/MeCN en un matraz de fondo redondo se añadieron 114 mg de HOBT (0,83 mmoles) y 161 mg de EDC·HCl (0,83 mmoles), y, tras terminar la disolución, se introdujeron 91 mg de 2,2-dimetilmorfolina (0,75 mmoles). Después de agitar durante 1,2 h, la mezcla se concentró a presión reducida, se recogió en AcOEt (40 ml), después se lavó con 5% de KHSO<sub>4</sub> (2x18 ml) y H<sub>2</sub>O (12 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida, se recogió en 4 ml de una mezcla 1:1 de MeOH/H<sub>2</sub>O, y se añadieron 42 mg de LiOH·H<sub>2</sub>O (1,0 mmoles), después la mezcla se agitó a 50°C para hidrolizar el éster activo sin reaccionar. Después de 1 h, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt (30 ml), se lavó con 5% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5x15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 219 mg de producto **III-a** (88% de rendimiento).

LR-MS: *m/z* 328,2 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 328,17).

#### **Ejemplo 13: (2,6-Dimetilmorfolino)(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (III-b)**

El derivado se preparó según la estrategia general **D**.

Etapa D1: La reacción se llevó a cabo usando 533 mg de ácido 3-carboxifenilborónico (3,15 mmoles) y 387 µl de 4-bromo-2-fluorotolueno (3,0 mmoles). Se obtuvieron 614 mg de ácido 3-(3'-fluoro-4'-metilfenil)-benzoico (87% de rendimiento).

35 Etapa D2: La reacción se llevó a cabo usando 183 mg de ácido 3-(3'-fluoro-4'-metilfenil)-benzoico (0,79 mmoles) y 121 µl de 2,6-dimetilmorfolina (0,95 mmoles). Se obtuvieron 251 mg de producto **III-b** (95% de rendimiento). Debido a la composición de la amina secundaria usada, el producto se obtuvo como una mezcla de dos pares diastereoméricos de enantiómeros en una relación de alrededor de 4:1.

40 LR-MS: diastereómero principal (1,59 min.) *m/z* 328,3 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 328,17); diastereómero secundario (1,62 min.) *m/z* 328,3 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 328,17).

#### **Ejemplo 14: 2,6-Morfolino(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (III-c)**

El derivado se preparó siguiendo la estrategia general **C**.

45 Etapa C1: La reacción se llevó a cabo usando 154 mg de ácido 4-tolilborónico (1,05 mmoles) y 205 mg de ácido 3-bromobenzoico (1,0 mmoles). Se obtuvieron 172 mg de ácido 3-(4'-tolil)-benzoico (80% de rendimiento).

Etapa C2: La reacción se llevó a cabo usando 171 mg de ácido 3-(4'-tolil)-benzoico (0,79 mmoles) y 121  $\mu$ l de 2,6-dimetilmorfolina (0,95 mmoles). Se obtuvieron 216 mg de producto **III-c** (84% de rendimiento). Debido a la composición de la amina secundaria usada, el producto se obtuvo como una mezcla de dos pares diastereoméricos de enantiómeros en una relación de alrededor de 4:1.

- 5 LR-MS: diastereómero principal (1,57 min.)  $m/z$  310,3 ( $[M+H]^+$ , calc. 310,19); diastereómero secundario (1,62 min.)  $m/z$  310,3 ( $[M+H]^+$ , calc. 310,19).

#### Ejemplo 15: Azepan-1-il-(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (IV-a)

El derivado se preparó siguiendo la estrategia general **A**; en la etapa A2 se aplicó un protocolo<sup>3</sup> bibliográfico diferente para el acoplamiento cruzado.

- 10 Etapa A1: La reacción se llevó a cabo usando 410 mg de ácido 3-bromobenzoico (2,0 mmoles) y 275  $\mu$ l de azepano (2,4 mmoles). Se obtuvieron 545 mg de *N*-(3-bromobenzoil)-azepano (96% de rendimiento).

- 15 Etapa A2: 264 mg de *N*-(3-bromobenzoil)-azepano (0,92 mmoles), 217 mg de 3-fluoro-4-tolilborónico (1,36 mmoles), 194 mg  $Na_2CO_3$  (1,84 mmoles), 10,4 mg de  $PdCl_2$  (0,046 mmoles), 29,5 mg de tris(2-metilfenil)-fosfina (0,092 mmoles) se introdujeron en un reactor con tapa de rosca, se añadieron DME (5,5 ml) y  $H_2O$  (1,0 ml), el reactor se cerró herméticamente y se calentó hasta 80°C con agitación. Después de 4 h, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con  $H_2O$  (10 ml) y se extrajo con AcOEt (2x20 ml), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 5% de  $NaHCO_3$  (2x10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 205 mg del compuesto **IV-a** (71% de rendimiento).

- 20 LR-MS:  $m/z$  312,3 ( $[M+H]^+$ , calc. 312,18).

#### Ejemplo 16: Azepan-1-il(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (IV-b)

El derivado se preparó siguiendo la estrategia general **A**.

Etapa A1: La reacción se llevó a cabo usando 410 mg de ácido 3-bromobenzoico (2,0 mmoles) y 275  $\mu$ l de azepano (2,4 mmoles). Se obtuvieron 545 mg de *N*-(3-bromobenzoil)-azepano (96% de rendimiento).

- 25 Etapa A2: La reacción se llevó a cabo usando 259 mg de *N*-(3-bromobenzoil)-azepano (0,90 mmoles) y 156 mg de ácido 4-clorofenilborónico (0,99 mmoles). Se obtuvieron 237 mg compuesto **IV-b** tras la purificación mediante HPLC preparativa (83% de rendimiento).

LR-MS:  $m/z$  314,2 ( $[M(^{35}Cl)+H]^+$ , calc. 314,13), 316,2 ( $[M(^{37}Cl)+H]^+$ , calc. 316,13).

#### Ejemplo 17: Azepan-1-il(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (IV-c)

- 30 El derivado se preparó según la estrategia general **D**; en la etapa D2 se aplicó un protocolo diferente para la formación de amida.

Etapa D1: La reacción se llevó a cabo usando 178 mg de ácido 3-carboxifenilborónico (1,05 mmoles) y 126  $\mu$ l de 4-bromotolueno (1,0 mmoles). Se obtuvieron 186 mg de ácido 3-(4'-tolil)-benzoico (87% de rendimiento).

- 35 Etapa D2: 185 mg de ácido 3-(4'-tolil)-benzoico (0,87 mmoles) se suspendieron en DCM anhidro (5 ml) en un matraz de fondo redondo, y se añadieron 0,64 ml de  $SOCl_2$  (8,7 mmoles). Después de 25 min., se obtuvo una disolución transparente, que se extrajo con argón. El residuo se recogió en  $Et_2O$  anhidro y se extrajo con argón 4 veces, después se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recogió en DCM anhidro (5 ml), y se introdujeron 200  $\mu$ l de azepano (1,80 mmoles). Después de 20 min., la mezcla se concentró a presión reducida, se recogió con AcOEt (40 ml), se lavó con 5% de  $KHSO_4$  (2x15 ml),  $H_2O$  (10 ml), 5% de  $NaHCO_3$  (2x15 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Se obtuvieron 250 mg de producto **IV-c** (97% de rendimiento).

LR-MS:  $m/z$  294,3 ( $[M+H]^+$ , calc. 294,19).

#### Ejemplo 18: Azepan-1-il(4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (IV-d)

- 45 El derivado se preparó siguiendo la estrategia general **B**; en la etapa B2 se aplicó un tratamiento ligeramente modificado.

Etapa B1: La reacción se llevó a cabo usando 1,016 g de ácido 3-carboxifenilborónico (6,0 mmoles) y 0,82 ml de diazepano (7,2 mmoles), se obtuvieron 1,179 g de *N*-(3-boronobenzoil)-azepano tras la purificación mediante HPLC preparativa (79% de rendimiento).

5 Etapa B2: La reacción se llevó a cabo usando 262 mg de *N*-(3-boronobenzoil)-azepano (1,05 mmoles) y 175 mg de 4-bromofenol (1,0 mmoles). Después de recoger en MeOH el producto bruto obtenido mediante el tratamiento de extracción habitual, precipitaron de la mezcla 80 mg de producto puro **IV-d** (26% de rendimiento), y se recogieron mediante filtración. Se obtuvieron 99 mg adicionales de producto **IV-d** (33% de rendimiento) tras la purificación mediante HPLC preparativa de los licores madre concentrados (rendimiento total 59%).

10 LR-MS: *m/z* 296,2 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 296,17).

#### **Ejemplo 19: Azepan-1-il(3-(6-metilpiridin-3-il)-fenil)metanona (IV-e)**

El derivado se preparó siguiendo la estrategia general **B**.

15 Etapa B1: La reacción se llevó a cabo usando 1,016 g de ácido 3-carboxifenilborónico (6,0 mmoles) y 0,82 ml de diazepano (7,2 mmoles). Se obtuvieron 1,179 g de *N*-(3-boronobenzoil)-azepano tras la purificación mediante HPLC preparativa (79% de rendimiento).

Etapa B2: La reacción se llevó a cabo usando 262 mg de *N*-(3-boronobenzoil)-azepano (1,05 mmoles) y 175 mg de 5-bromo-2-metilpiridina (1,0 mmoles). Se obtuvieron 150 mg de producto **IV-e** tras la purificación mediante HPLC preparativa (50% de rendimiento).

LR-MS: *m/z* 295,2 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 295,18).

#### **Ejemplo 20: [1,1'-Bifenil]-3-il(azepan-1-il)metanona (IV-f)**

El derivado se preparó siguiendo la estrategia general **B**.

Etapa B1: La reacción se llevó a cabo usando 1,016 g de ácido 3-carboxifenilborónico (6,0 mmoles) y 0,82 ml de azepano (7,2 mmoles). Se obtuvieron 1,179 g de *N*-(3-boronobenzoil)-azepano tras la purificación mediante HPLC preparativa (79% de rendimiento).

25 Etapa B2: La reacción se llevó a cabo usando 262 mg de *N*-(3-boronobenzoil)-azepano (1,05 mmoles) y 106 µl de bromobenceno (1,0 mmoles). Se obtuvieron 250 mg de producto **IV-f** (86% de rendimiento).

LR-MS: *m/z* 280,2 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 280,17).

#### **Ejemplo 21: Azepan-1-il(3',4'-dimetil(1,1'-bifenil)-3-il)metanona (IV-g)**

El derivado se preparó siguiendo la estrategia general **B**.

30 Etapa B1: La reacción se llevó a cabo usando 1,016 g de ácido 3-carboxifenilborónico (6,0 mmoles) y 0,82 ml de azepano (7,2 mmoles). Se obtuvieron 1,179 g de *N*-(3-boronobenzoil)-azepano tras la purificación mediante HPLC preparativa (79% de rendimiento).

35 Etapa B2: La reacción se llevó a cabo usando 262 mg de *N*-(3-boronobenzoil)-azepano (1,05 mmoles) y 136 µl de 4-bromo-*o*-xileno (1,0 mmoles). Se obtuvieron 192 mg de producto **IV-g** tras la purificación mediante HPLC preparativa (63% de rendimiento).

LR-MS: *m/z* 308,3 ([M+H]<sup>+</sup>, calc. 308,20).

#### **Ejemplo 22: Actividad inhibidora de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1**

A: Ensayo celular

40 Preparación de lisados celulares: Células de riñón embrionario humano (HEK-293) transfectadas de forma estable, que expresan 11β-HSD1 y hexosa-6-fosfato deshidrogenasa (el clon denominado HHH7), se cultivaron durante 48 h en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contiene 4,5 g/l de glucosa, 10% de suero fetal bovino, 100 U/ml de penicilina, 0,1 mg/ml de estreptomina, 1 x aminoácidos no esenciales MEM, y 10 mM de amortiguador HEPES, pH 7,4. Las células se lavaron entonces con disolución salina amortiguada con fosfato, y se centrifugaron durante 4 min. a 150 x g. Tras eliminar los sobrenadantes, los peletes celulares se congelaron instantáneamente en

45 hielo seco y se almacenaron a -80°C hasta uso posterior.

5 Ensayo de actividad en lisados celulares: Los lisados celulares se incubaron durante 10 min. a 37°C en amortiguador TS2 (100 mM de NaCl, 1 mM de EGTA, 1 mM de EDTA, 1 mM de MgCl<sub>2</sub>, 250 mM de sacarosa, 20 mM de Tris-HCl, pH 7,4) en un volumen final de 22,2  $\mu$ l que contiene disolvente (0,1% de DMSO) o el inhibidor a la concentración respectiva como se indica en la Tabla 4 (véase más abajo). Las actividades de la enzima se midieron usando las siguientes condiciones: 192 nM de cortisona no marcada, 8 nM de cortisona radiomarcada, 450  $\mu$ M de NADPH.

Las reacciones se detuvieron después de 10 min. añadiendo un exceso de cortisona no marcada y cortisol (1:1, 2 mM, en metanol). Los esteroides se separaron mediante TLC, usando metanol:cloroformo (1:9) como disolvente, seguido del recuento por centelleo y del cálculo de la concentración de sustrato. Los datos se recogieron a partir de cuatro medidas independientes (desviación estándar < 10%).

10

Tabla 4: Resultados del ensayo enzimático

Nº	Compuesto	Actividad que queda de 11 $\beta$ -HSD1 [% de control]	
		1 $\mu$ M	100 nM
1	(4-metilpiperidin-1-il)(3-(6-metilpiridin-3-il)fenil)metanona ( <b>II-a</b> )	5	36
2	(4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona ( <b>II-b</b> )	5	38
3	(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona ( <b>II-c</b> )	4	43
4	(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona ( <b>II-d</b> )	1	45
5	(2'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona ( <b>II-e</b> )	4	49
6	(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona ( <b>II-f</b> )	2	52
7	(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona ( <b>II-g</b> )	3	58
8	(3,3-dimetilpiperidin-1-il)(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona ( <b>II-h</b> )	3	60
9	3'-(4-metilpiperidin-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida ( <b>II-i</b> )	19	65
10	(3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona ( <b>II-j</b> )	8	70
11	3'-(4-metilpiperidin-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida ( <b>II-k</b> )	34	89
12	(2,2-dimetilmorfolino)(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona ( <b>III-a</b> )	1	14
13	(2,6-dimetilmorfolino)(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona ( <b>III-b</b> )	4	44
14	(2,6-dimetilmorfolino)(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona ( <b>III-c</b> )	3	60
15	azepan-1-il(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona ( <b>IV-a</b> )	1	19
16	azepan-1-il(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona ( <b>IV-b</b> )	2	50
17	azepan-1-il(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona ( <b>IV-c</b> )	nd	17
18	azepan-1-il(4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona ( <b>IV-d</b> )	nd	28
19	azepan-1-il(3-(6-metilpiridin-3-il)fenil)metanona ( <b>IV-e</b> )	nd	31
20	[1,1'-bifenil]-3-il(azepan-1-il)metanona ( <b>IV-f</b> )	nd	21
21	azepan-1-il(3',4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona ( <b>IV-g</b> )	nd	69

#### B. Ensayo de queratinocitos humanos

15 Cultivo celular: Queratinocitos de piel humana primarios, obtenidos de CellINTEC advanced Cell Systems, se mantuvieron en medio CnT-PR a 37°C en una atmósfera humidificada de 5% de CO<sub>2</sub>-aire. Las células se subcultivaron antes de alcanzar la confluencia.

5 Evaluación de la actividad de 11 $\beta$ -HSD1: Queratinocitos primarios humanos se precultivaron en medio de cultivo completo (CnT-PR, CellNTec) hasta 90% de confluencia. Subsiguientemente, las células se lavaron dos veces con amortiguador de PBS, para eliminar los corticosteroides, y los medios se intercambiaron con medios libres de hidrocortisona personalizados. Las células se trataron entonces con 1000 nM de cortisona en combinación con diferentes concentraciones de inhibidores como se indica en la Tabla A. 48 h más tarde, el sobrenadante del cultivo celular se recogió, y los niveles de cortisol se evaluaron con el Cortisol Parameter Assay Kit (R&D Systems), siguiendo las instrucciones del protocolo y usando un lector de placas Multiskan Ascent (Labsystems).

Cálculo: % de actividad de 11 $\beta$ -HSD1 que queda = (nivel de cortisol con inhibidor/nivel de cortisol sin inhibidor) \* 100%

10

Tabla A: Resultados

Compuesto	Concentración [nM]	actividad que queda de 11 $\beta$ -HSD1 [%]
Control	0,00	100
(II-h)	0,04	74
	0,10	45
	0,32	24
	1,00	10
(III-a)	0,32	70
	1,00	55
	3,16	37
	10,00	11
	31,62	3
	100,00	0
(II-e)	1,00	85
	3,16	70
	10,00	50
	31,62	21
	100,00	4
(IV-a)	1,00	74
	3,16	45
	10,00	22
	31,62	8
	100,00	2
(IV-c)	1,00	70
	3,16	42
	10,00	23
	31,62	9
	100,00	3
(IV-f)	1,00	83

Compuesto	Concentración [nM]	actividad que queda de 11 $\beta$ -HSD1 [%]
	3,16	73
	10,00	52
	31,62	28
	100,00	10

## C: Ensayos ex vivo

## 1. Colágeno dérmico total tras el tratamiento con cortisona y con cortisona/inhibidor

5 Se usó piel humana procedente de cirugía plástica abdominal. Las muestras de piel se cortaron en trozos de ~ 8x3 mm ( $\varnothing$  x grosor), y se cultivaron hasta el día 6 en una interfaz de aire-líquido en un anillo perforado de acero inoxidable en contacto con el medio de cultivo (medio E de Williams modificado), renovando el medio de cultivo en el día 3. Se usaron seis especímenes de piel para cada muestra de ensayo. Cada muestra de ensayo (4  $\mu$ l) se aplicó tópicamente sobre cada trozo después de limpiar la superficie con una almohadilla de algodón, que subsiguientemente se cubrió con una membrana de suministro de 6  $\varnothing$  mm, repitiéndose este procedimiento

10 diariamente. Después de 6 días, las secciones de piel se tiñeron con tinción histoquímica con Rojo Picrosirio, que tiñe las fibras de colágeno con un color púrpura-rojo. La dermis papilar se seleccionó para el análisis. Los diferentes colores de las fotos se separaron usando una matriz de deconvolución. Tras la deconvolución, solamente se usaron las imágenes rosa-rojizas. Con estas imágenes, la evaluación del colágeno dérmico se llevó a cabo estimando tanto la intensidad del color como la distribución con el software de análisis IMAGE J (NIH). Dos cortes de cada muestra

15 de piel se procesaron mediante adquisición de imágenes y análisis relacionado (es decir, 12 imágenes por cada tratamiento).

Tabla B: Resultados de los tratamientos de comparación frente a cortisona 0,1  $\mu$ l en el día 6

Muestra de ensayo			Colágeno dérmico*	Incremento frente a cortisona (#2)
#	compuesto	conc. (en DMSO)		
1	ninguno (no tratado)	0 $\mu$ M	100 %	-
2	cortisona <sup>o</sup>	0,1 $\mu$ M	77 %	-
3	(IV-a)	10 $\mu$ M	96 %	+ 25%
4		100 $\mu$ M	97 %	+ 26%
5		200 $\mu$ M	86 %	+ 12%
6	(IV-e)	10 $\mu$ M	103 %	+ 34%
7		100 $\mu$ M	101 %	+ 31%
8		200 $\mu$ M	96 %	+ 25%
9	(IV-f)	10 $\mu$ M	103 %	+ 34%
10		100 $\mu$ M	103 %	+ 34%
11		200 $\mu$ M	93 %	+ 21%
12	(II-a)	10 $\mu$ M	94 %	+ 22%
13		100 $\mu$ M	108 %	+ 40%
14		200 $\mu$ M	114 %	+ 48%

\* La puntuación del colágeno dérmico de la muestra no tratada (#1) se ajustó a 100%

<sup>o</sup> Control positivo para inhibición de colágeno (-23% frente a no tratado (#1))

Como se puede deducir de los resultados resumidos en la Tabla B, los inhibidores de 11 $\beta$ -HSD1 según la presente invención contrarrestaron la actividad de la cortisona al restaurar, o incluso potenciar, el colágeno total en la dermis papilar.

5 2. Colágeno dérmico III total tras irradiación con UV

Se usó piel humana procedente de cirugía plástica abdominal clasificada como ("Intermedia") (ángulo ITA<sup>o</sup> = 42<sup>o</sup>). Las muestras de piel se cortaron en trozos de aprox. 8x3 mm ( $\varnothing$  x grosor), y se cultivaron hasta el día 6 en una interfaz de aire-líquido en un anillo perforado de acero inoxidable en contacto con el medio de cultivo (medio E de Williams modificado, renovando el medio de cultivo en el día 3. Para cada muestra de ensayo, se usaron seis especímenes de piel. Cada muestra de ensayo (4  $\mu$ l) se aplicó tópicamente sobre cada trozo tras limpiar suavemente la superficie con una almohadilla de algodón, que se cubrió subsiguientemente con una membrana de suministro de 6  $\varnothing$  mm, repitiéndose este procedimiento diariamente. Las muestras se irradiaron diariamente con 80% de la dosis eficaz biológica para luz diurna (es decir, 6 J/cm<sup>2</sup>) usando un sistema BIO-SUN adaptado (Vilber Lourmat). En el día 6 se inmunotifieron doce secciones de piel con anticuerpo monoclonal de ratón anti-colágeno III (n<sup>o</sup> de catálogo 7805 de Sigma). Se seleccionó la dermis papilar para el análisis. La evaluación se llevó a cabo estimando tanto la intensidad de color como la distribución con el software de análisis IMAGE J (NIH). Se han procesado dos cortes de cada muestra de piel mediante adquisición de imágenes y análisis relacionado (es decir, 12 imágenes para cada tratamiento).

Tabla C: Colágeno dérmico III en el día 6

Muestra de ensayo			UV	Colágeno dérmico III*	Incremento frente a tratamiento con UV (#2)
#	compuesto	conc. (en DMSO)			
1	ninguno	0 $\mu$ m	N	100 %	-
2	ninguno <sup>o</sup>	0 $\mu$ m	S	80 %	-
3	(IV-a)	10 $\mu$ m	S	90 %	+ 13%
4		100 $\mu$ m	S	97 %	+ 21%
5	(II-a)	10 $\mu$ m	S	84 %	+ 5%
6		100 $\mu$ m	S	114 %	+43%
7	(IV-f)	10 $\mu$ m	S	85 %	+ 6%
8		100 $\mu$ m	S	106 %	+ 33%

\* La puntuación del colágeno dérmico III de la muestra no tratada con UV (#1) se ajustó a 100%

<sup>o</sup> Control positivo para daño por UV (-20% frente a no tratado (#1))

20 Como se puede recuperar de los resultados resumidos en la Tabla C, los inhibidores de 11 $\beta$ -HSD1 según la presente invención contrarrestaron el daño de UV al restaurar, o incluso potenciar, el colágeno dérmico III en la dermis papilar.

**Ejemplo 23: Ensayo de solubilidad**

25 La solubilidad de los compuestos seleccionados se ensayó en los aceites cosméticos Cetiol B (nombre INCI: adipato de dibutilo, de BASF Personal Care), DUB DIS (nombre INCI: sebacato de diisopropilo, de Stearinerie Dubois) y Finsolv EB (nombre INCI: benzoato de etilhexilo, de Innospec Performance Chemicals).

Preparación de las curvas de calibración

30 Muestras de alrededor de 1 mg de los compuestos a ensayar se pesaron exactamente y se disolvieron en MeCN<sub>(aq)</sub> al 90%, para proporcionar disoluciones madre al 0,1% (1000 ppm) p/v. Alícuotas de las disoluciones madre se diluyeron con MeCN<sub>(aq)</sub> al 90%, para proporcionar disoluciones diluidas a 10, 100 y 250 ppm, que se evaluaron mediante UPLC. Las integrales de los picos análogos detectados a  $\lambda$  216 nm demostraron ser directamente proporcionales a la concentración de las muestras en el intervalo de calibración, y se usaron para la preparación de las curvas de calibración.

## Determinación de la solubilidad a partir de mezclas saturadas

Para cada compuesto a ensayar, se pesaron alrededor de 20 mg de material en tres tubos de microcentrifugadora, y a cada tubo se añadieron alrededor de 150 mg de un aceite cosmético, como se da a conocer en la Tabla 5 a continuación.

5 Tabla 5. Cantidad de compuesto y aceite cosmético usada en la preparación de las mezclas saturadas<sup>a</sup>

Compuesto	en Cetiol B	en DUB DIS	en Finsolv EB
Ila	21,12 mg en 148,82 mg	20,44 mg en 146,09 mg	21,15 mg en 156,54 mg
IIk	19,85 mg en 151,04 mg	20,13 mg en 146,86 mg	19,80 mg en 152,55 mg
IIIb	23,77 mg en 149,78 mg	19,18 mg en 148,30 mg	20,54 mg en 153,06 mg
IVc	21,26 mg en 152,14 mg	21,02 mg en 146,80 mg	20,18 mg en 156,81 mg
IVf	20,28 mg en 150,28 mg	19,66 mg en 146,40 mg	19,74 mg en 152,51 mg

<sup>a</sup>: El primer número se refiere a la cantidad de compuesto, el segundo a la cantidad de aceite cosmético.

Tras mezclar en una mezcladora de vórtice durante 5 min., las muestras respectivas se mezclaron en un agitador de plataforma ondulante (20 ciclos/min.) durante 7 días a temperatura ambiente (22°C). Después de ese tiempo, los tubos se centrifugaron durante 5 min. a 12000 rpm, 10 µl de muestras del sobrenadante se diluyeron hasta 1,00 ml con MeOH, 100 µl de estas disoluciones se diluyeron hasta 1,00 ml con MeCN<sub>(aq)</sub> al 90%, y se analizaron subsiguientemente mediante UPLC. La concentración de compuesto en cada disolución se calculó usando la curva de calibración respectiva. A partir de la concentración de compuesto en las disoluciones diluidas, se calcularon en consecuencia las concentraciones de las mezclas progenitoras respectivas. Los resultados se resumen en la Tabla 6 a continuación.

15 Tabla 6. Solubilidad en aceites cosméticos

Compuesto	Cetiol B	DUB DIS	Finsolv EB
Ila <sup>a</sup>	13,2 % <sup>b</sup>	10,6 % <sup>b</sup>	10,2 % <sup>b</sup>
IIk	3,0 %	2,4%	3,4%
IIIb	10,0 %	4,3%	2,6%
IVc	3,3%	2,6%	4,0%
IVf	10,6% <sup>b</sup>	10,2% <sup>b</sup>	10,3% <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: Mezcla de dos diastereómeros (4:1).  
<sup>b</sup>: Mezcla no saturada; por lo tanto, la solubilidad puede ser incluso mayor.

## Determinación de la solubilidad de IIe y IIh

Cantidades pesadas de forma precisa de los compuestos respectivos (véanse las Tablas 7 y 8) se pesaron en viales de vidrio transparentes de 2 ml, a los que se añadieron entonces 0,50-0,60 ml de Cetiol B o DUB DIS. Tras el mezclamiento preliminar en una mezcladora de vórtice durante 1 min., las sondas se mezclaron en un agitador de plataforma ondulante durante 3 días a temperatura ambiente. Después de ese tiempo, las disoluciones se añadieron con cantidades adicionales pesadas de forma precisa del mismo compuesto, mientras que a las suspensiones se les añadieron pequeñas cantidades del mismo aceite cosmético. Este procedimiento se repitió hasta que las suspensiones fueron transparentes, o las disoluciones se saturaron. En el caso en el que la diferencia entre la concentración de la disolución transparente más concentrada y de la suspensión más diluida fue mayor que 7%, se evaluó una concentración intermedia adicional.

Tabla 7. Intervalos de solubilidad obtenidos en Cetiol B

Compuesto	Cantidad	Disolución saturada más diluida	Disolución transparente más concentrada	Solubilidad en Cetiol B (S <sub>CB</sub> )
Ile	100 mg	0,90 ml	0,92 ml	10,8 % < S <sub>CB</sub> < 11,2 %
IIh	263 mg	0,54 ml	0,55 ml	47,2 % < S <sub>CB</sub> < 49,2 %

Tabla 8. Intervalos de solubilidad obtenidos en DUB DIS

Compuesto	Cantidad	Disolución saturada más diluida	Disolución transparente más concentrada	Solubilidad en DUB DIS (S <sub>DD</sub> )
Ile	42 mg	0,50 ml	0,52 ml	8,2 % < S <sub>DD</sub> < 8,5 %
IIh	201 mg	0,52 ml	0,54 ml	37,0 % < S <sub>DD</sub> < 38,9 %

5 Como se puede recuperar de la tabla 7 y 8, el compuesto según la presente invención exhibe una solubilidad elevada en los aceites cosméticos Cetiol B y Dub Dis.

#### Ejemplo 24: Composición cosmética

La Tabla 9 resume emulsiones O/W ejemplares, en las que se incorpora, en la cantidad indicada, un compuesto seleccionado del grupo de II(a-k) [Tabla 1], III(a-c) [Tabla 2], y IV(a-g) [Tabla 3].

Tabla 9: Emulsión O/W ejemplar

Emulsiones O/W	1	2	3	4	5	6	7	8
Estearato de glicerilo	2,5	2	1,2	1			1	1
Estearato de PEG-40	1							
Estearato de PEG-100		2,5						1
Ceteareth-20					1			
Estearato-citrato de glicerilo						0,5		
Cetilfosfato de potasio							3	1,5
Ácido esteárico			2,5	3				
Alcohol cetearílico	4			2			2	
Alcohol estearílico		2	1					
Alcohol cetílico			1	1				0,5
Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo de C <sub>10-30</sub>				0,2	0,2	0,4	0,2	
Carbómero	0,1		0,2					
Goma de xantana		0,3						0,3
Benzoato de alquilo de C <sub>12-15</sub>	5			2	5	5	10	5
Vaselina	5		3					
Dicaprilato/Dicaprato de butilenglicol		4	2		9			9
Polideceno hidrogenado			3		2			2
Triglicérido caprílico/cáprico	1	3		5		5	5	

ES 2 750 831 T3

Emulsiones O/W	1	2	3	4	5	6	7	8
Ciclometicona		5	2			10		
Metilpropanodiol	2				3			3
Glicerina	4	7	3	4	3		5	3
Glicerilglucósido	3,5	3	1	1	2			2
Alcohol desnat.	1	3	0,5	10	4	8		4
Butilenglicol			3					
Ascorbilglucósido		0,5		1,0		1,5		0,1
Ubiquinona (Coenzima 10)	0,1		0,05				0,01	
Ácido hialurónico					0,2			
Bisabolol	0,5						0,2	
Salicilato de isotridecilo			1	3	5	2	3	5
Compuesto seleccionado del grupo de II(a-k), II(a-c), y IV(a-g)	0,001	0,25	0,0001	0,05	0,1	0,0003	0,03	0,002
Adipato de dibutilo	1,5	3						
Sebacato de diisopropilo		1	1	2	3			
Benzoato de etilhexilo						0,75	1,5	1
Dióxido de titanio (PARSOL TX)			0,5	2				
Metilen Bis-Benzotriazolil Tetrametilbutilfenol			0,5	4		6		2
Metoxicinamato de etilhexilo					2			
Ácido fenilbencimidazolsulfónico				2		2	2	
Butil Metoxidibenzoilmetano		1		2	2	3	3	3
Metilbencilidenalcanfor					2	3		
Octocrileno		5				2	10	
Polisilicona-15				2		3		
Salicilato de etilhexilo					5			
Homosalato			4		2			
Bis-Etilhexiloxifenol Metoxifeniltriazina		1,5						2
Sílice	1		2,5			0,5		
Sílice y Meticona		4		1	2,5			
Polímero cruzado de metacrilato de metilo				1			2	
EDTA disódico	0,1					0,5		
Fragrancia, Conservantes	c.s.							
Hidróxido sódico	c.s.							
Agua	Hasta100							

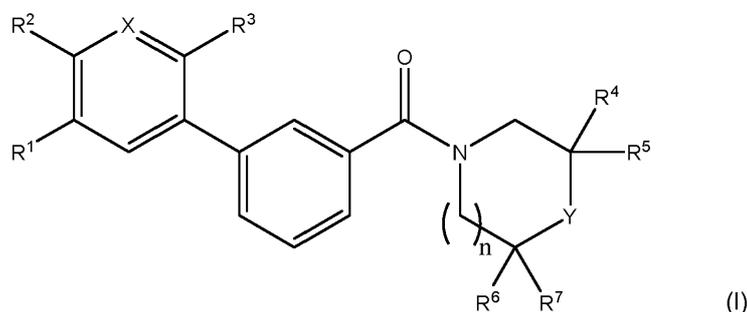
**Ejemplo 25: Ensayo de exposición microbiológica**

5 Se añadieron 500 mg de [1,1'-bifenil]-3-il(azepan-1-il)metanona (**IV-f**) separadamente a 250 g de ZEMEA (INCI: propanodiol), 250 mg de Myritol (INCI: triglicérido caprílico/cáprico), o 250 g de Cetiol OE (INCI: éster dicaprílico). Después, las mezclas respectivas se agitaron a temperatura ambiente con agitador magnético hasta que se disolvieron. Las disoluciones se evaluaron entonces según la Farmacopea Europea 8.0, método 5.1.3. EFICACIA DE CONSERVACIÓN ANTIMICROBIANA, tabla 2, y adicionalmente con *Escherichia coli*.

Resultado: solamente la disolución en ZEMEA cumplió todos los requisitos de la Farm. Eu. 8, preparaciones óticas, preparaciones nasales, preparaciones para aplicación cutánea y preparación para inhalación, Criterios A y B.

REIVINDICACIONES

1. Composición cosmética que comprende un compuesto de fórmula (I)

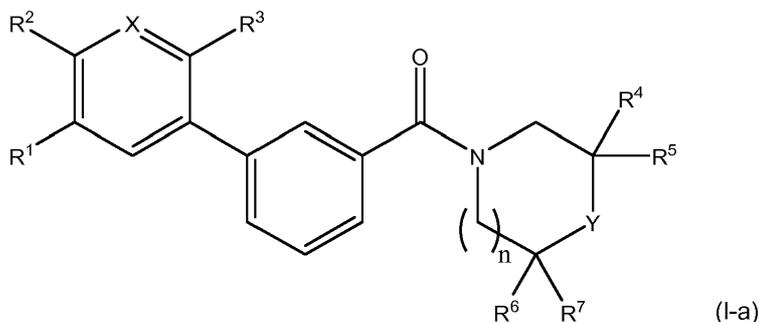


en la que

- 5 X es CH o N,  
 Y es CHR<sup>8</sup> u O,  
 n es 0, 1 o 2, preferiblemente 1 o 2,  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en H, OH, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo y un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y
- 10 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> son, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 y un vehículo cosméticamente aceptable.

2. La composición cosmética según la reivindicación 1, caracterizada por que la cantidad del compuesto de fórmula (I) se selecciona en el intervalo de alrededor de 0,00001 a 0,5% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 0,0001 a 0,25% en peso, lo más preferible en el intervalo de 0,0001 a 0,1% en peso, con base en el peso total de la composición cosmética.

3. Un compuesto de fórmula (I), caracterizado por que es un compuesto de fórmula (Ia)



en la que

- 20 X es CH o N,  
 Y es CHR<sup>8</sup> u O,  
 n es 1 o 2,  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en H, OH, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo y un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y  
 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> son, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- 25 con la condición de que si
- (i) n es 1 e Y es CHR<sup>8</sup>, entonces al menos uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o R<sup>8</sup> es un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>; o
- (ii) n es 2, Y es CHR<sup>8</sup>, X es CH y R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son H, entonces R<sup>2</sup> no es F; o

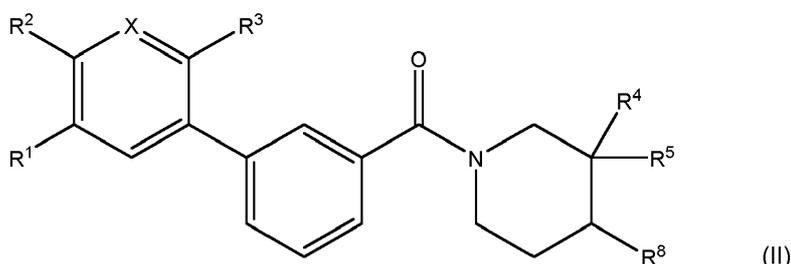
(iii) n es 1 e Y es O, entonces R<sup>2</sup> y al menos uno de R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> son un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

4. La composición cosmética según la reivindicación 1 o 2, o el compuesto según la reivindicación 3, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) o (I-a) contiene solamente un resto seleccionado del grupo que consiste en OH, un átomo de halógeno y un grupo carbamoilo.

5. La composición cosmética según la reivindicación 1, 2 o 4, o el compuesto de la reivindicación 3 o 4, caracterizado por que el grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> no ramificado, más preferiblemente un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, lo más preferible un grupo metilo.

6. La composición cosmética según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 a 5, o el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizado por que el átomo de halógeno es F o Cl.

7. La composición cosmética según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 4 a 6, o el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II)



en la que

15 X es CH o N,

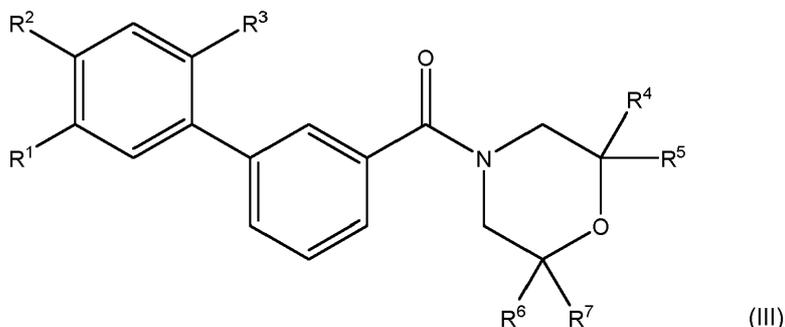
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en H, OH, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo y un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

con la condición de que al menos uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> sea un grupo alquilo de C<sub>1-6</sub>.

8. La composición cosmética o el compuesto según la reivindicación 7, caracterizado por que el compuesto de fórmula (II) es (4-metilpiperidin-1-il)(3-(6-metilpiridin-3-il)fenil)metanona (II-a), (4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona (II-b), (4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona (II-c), (3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona (II-d), (2'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona (II-e), (4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona (II-f), (4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona (II-g), (3,3-dimetilpiperidin-1-il)(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (II-h), 3'-(4-metilpiperidin-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (II-i), (3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)(4-metilpiperidin-1-il)metanona (II-j), o 3'-(4-metilpiperidin-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (II-k).

9. La composición cosmética según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 4 a 6, o el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (III)



en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en H, OH, un átomo de halógeno, preferiblemente F, y un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

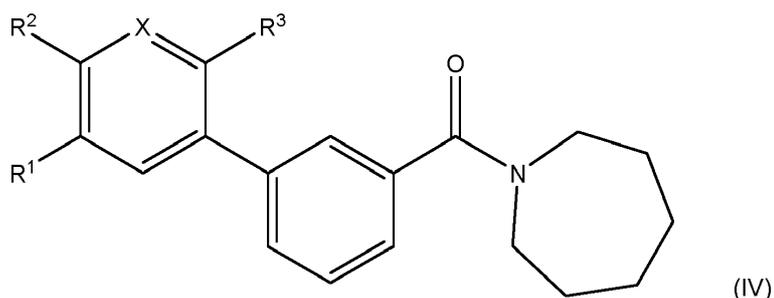
R<sup>2</sup> es un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

con la condición de que al menos uno de R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> sea un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

5 10. La composición cosmética o el compuesto según la reivindicación 9, caracterizado por que el compuesto de fórmula (III) es (2,2-dimetilmorfolino)(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (III-a), (2,6-dimetilmorfolino)(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (III-b) o (2,6-dimetilmorfolino)(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (III-c).

11. La composición cosmética según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 4 a 6, o el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IV)



10

en la que

X es CH o N, y

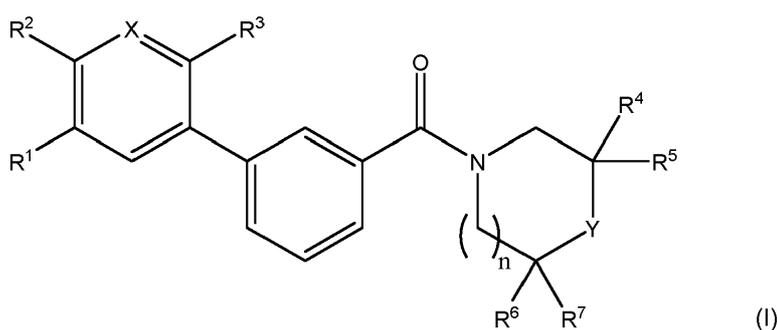
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en H, OH, un átomo de halógeno y un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

15 con la condición de que si X es CH y R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son H, entonces R<sup>2</sup> no es un átomo de F.

12. La composición cosmética o el compuesto según la reivindicación 11, caracterizado por que el compuesto de fórmula (IV) es azepan-1-il(3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (IV-a), azepan-1-il(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (IV-b), azepan-1-il(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (IV-c), azepan-1-il(4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (IV-d), azepan-1-il(3-(6-metilpiridin-3-il)fenil)metanona (IV-e), [1,1'-bifenil]-3-il(azepan-1-il)metanona (IV-f), o azepan-1-il(3',4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metanona (IV-g).

20

13. Uso no terapéutico de compuesto de fórmula (I)



en la que

X es CH o N,

25 Y es CHR<sup>8</sup> u O,

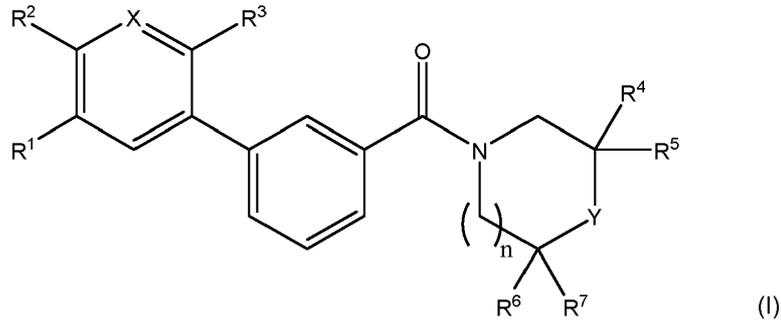
n es 0, 1 o 2, preferiblemente 1 o 2,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en H, OH, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo y un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> son, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

30 como inhibidor de 11β-HSD1.

14. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

X es CH o N,

5 Y es CHR<sup>8</sup> u O,

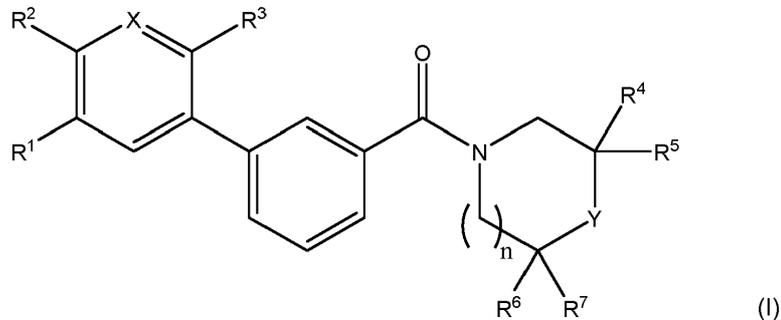
n es 0, 1 o 2, preferiblemente 1 o 2,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en H, OH, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo y un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> son, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

10 para uso en el tratamiento, prevención y/o profilaxis de trastornos o enfermedades del síndrome metabólico, resistencia a insulina, dislipidemia, hipertensión, obesidad, diabetes tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, glucosa en ayunas alterada, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos.

15. Uso no terapéutico cosmético de un compuesto de fórmula (I)



en la que

X es CH o N,

Y es CHR<sup>8</sup> u O,

n es 0, 1 o 2, preferiblemente 1 o 2,

20 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en H, OH, un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo y un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> son, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

para el tratamiento y prevención de defectos de estructura y función de la piel (foto)inducidos por la edad.

25 16. Método para suavizar arrugas y líneas finas y/o para disminuir su volumen y profundidad, comprendiendo dicho método la etapa de aplicar una composición cosmética según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 a 12 al área afectada.