



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 293 099**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 407/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 413/08 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03814074 .5**

86 Fecha de presentación : **16.12.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1581515**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

54

Título: **Derivados de triazol como inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa-1.**

30

Prioridad: **20.12.2002 US 435074 P**
28.03.2003 US 458592 P
16.09.2003 US 503410 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73

Titular/es: **Merck & Co., Inc.**
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065-0907, US

72

Inventor/es: **Waddell, Sherman, T.;**
Santorelli, Gina, M.;
Maletic, Milana, M.;
Leeman, Aaron, H.;
Gu, Xin;
Graham, Donald, W.;
Balkovec, James, M. y
Aster, Susan, D.

74

Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 293 099 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de triazol como inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa-1.

5 **Campo de la invención**

La invención actual se refiere a derivados de triazol como inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa de tipo I (11 β -HSD-1 o HSD-1) y procedimientos de tratamiento de ciertas afecciones usando tales compuestos. Los compuestos de la invención actual son útiles para el tratamiento de diabetes, tales como diabetes mellitus de tipo 2 no insulino dependiente (NIDDM), resistencia a insulina, obesidad, trastornos lipídicos, hipertensión, y otras enfermedades y afecciones.

Antecedentes de la invención

La diabetes está causada por múltiples factores y se caracteriza de la forma más simple por niveles elevados de glucosa en plasma (hiperglicemia) en el estado de ayuno. Hay dos formas generalmente reconocidas de diabetes: diabetes de tipo 1, o diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM), en la cual los pacientes producen poca o ninguna insulina, la hormona la cual regula utilización de glucosa, y diabetes de tipo 2, o diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), en la que pacientes que producen insulina e incluso exhiben hiperinsulinemia (niveles de insulina en plasma que son los mismos e incluso están elevados en comparación con sujetos no diabéticos), mientras que al mismo tiempo manifiestan hiperglicemia. La diabetes de tipo 1 se trata típicamente con insulina exógena administrada por medio de inyección. Sin embargo, los diabéticos de tipo 2 desarrollan a menudo "resistencia a insulina", de tal forma que el efecto de insulina en estimular metabolismo de glucosa y de lípidos en los tejidos sensibles a insulina principales, a saber, tejidos muscular, hepático y adiposo, está disminuida. Pacientes quienes son insulino resistentes pero no diabéticos tienen niveles elevados de insulina que compensan su resistencia a insulina, de tal forma que los niveles de glucosa en suero no se elevan. En pacientes con NIDDM, los niveles de insulina en plasma, incluso cuando están elevados, son insuficientes para superar la pronunciada resistencia a insulina, dando como resultado hiperglicemia.

La resistencia a insulina se debe principalmente a un defecto de unión a receptor que no se comprende completamente todavía. La resistencia a insulina da como resultado insuficiente activación de captación de glucosa, oxidación de glucosa disminuida, y almacenamiento de glucógeno en músculo disminuido, inadecuada represión de lipólisis mediante insulina en tejido adiposo y producción y secreción de glucosa inadecuada por el hígado.

La hiperglicemia persistente o incontrolada que tiene lugar en diabéticos está asociada con morbilidad incrementada y mortalidad prematura. La homeostasis de glucosa anormal está asociada también tanto directa como indirectamente con obesidad, hipertensión y alteraciones en metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas. Los diabéticos de tipo 2 están en riesgo incrementado de desarrollar complicaciones cardiovasculares, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por lo tanto, control terapéutico de homeostasis de glucosa, metabolismo de lípidos, obesidad e hipertensión son críticamente importantes en el manejo clínico y tratamiento de diabetes mellitus.

Muchos pacientes quienes tienen resistencia a insulina pero no han desarrollado diabetes de tipo 2 están también en riesgo de desarrollar síntomas referidos como "síndrome X" o "síndrome metabólico". El síndrome X o síndrome metabólico se caracteriza por resistencia a insulina, junto con obesidad abdominal, hiperinsulinemia, presión sanguínea elevada, HDL bajo y VLDL alto. Estos pacientes, desarrollen o no diabetes mellitus patente, están en riesgo incrementado de desarrollar las complicaciones cardiovasculares enumeradas más adelante.

El tratamiento de diabetes de tipo 2 incluye típicamente ejercicio físico y dieta. Incrementar el nivel en plasma de insulina mediante administración de sulfonilureas (por ejemplo tolbutamida y glipizida) o meglitinida, lo cual estimula las células β pancreáticas para segregar más insulina, y/o mediante inyección de insulina cuando sulfonilureas o meglitinida llegan a ser inefectivas, puede resultar en concentraciones de insulina suficientemente altas para estimular tejidos insulino resistentes. Sin embargo, pueden resultar niveles peligrosamente bajos de glucosa en plasma, y puede tener lugar definitivamente un nivel incrementado de resistencia a insulina.

Las biguanidas incrementan sensibilidad de insulina, que da como resultado alguna corrección de hiperglicemia. Sin embargo, muchas biguanidas, por ejemplo, fenformina y metformina, causan acidosis láctica, náuseas y diarrea.

Las glitazonas (es decir 5-benciltiazolidina-2,4-dionas) forman una clase más nueva de compuestos con el potencial para mejorar hiperglicemia y otros síntomas de diabetes de tipo 2. Estos agentes incrementan sustancialmente sensibilidad a insulina en músculo, hígado y tejido adiposo, dando como resultado corrección parcial o completa de los niveles de plasma elevados de glucosa sin causar sustancialmente hipoglicemia. Las glitazonas que se comercializan actualmente son agonistas del receptor activado de proliferador de peroxisomas (PPAR) subtipo gamma. El agonismo de PPAR-gamma se cree generalmente que es responsable de la sensibilización a insulina incrementada que se observa con las glitazonas. Agonistas de PPAR más nuevos que se están desarrollando para tratamiento de diabetes tipo 2 y/o dislipidemia son agonistas de uno o más de los subtipos de PPAR alfa, gamma y delta. Para una revisión de agentes sensibilizadores a insulina y otros mecanismos para el tratamiento de diabetes de tipo 2, véase M. Tadayyon y S.A. Smith, "Insulin sensitisation in the treatment of Type 2 diabetes", Expert. Opin. Investig. Drugs, 12: 307-324 (2003).

Hay una necesidad continua de nuevos procedimientos de tratar diabetes y afecciones relacionadas, tales como Síndrome Metabólico. La invención actual satisface estas y otras necesidades.

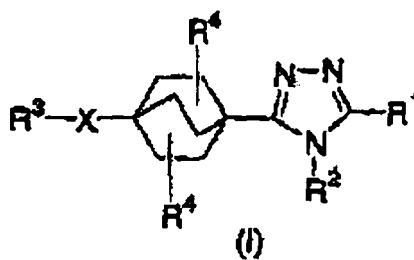
El documento WO-A-0190090 (Biovitrum AB) describe moduladores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 que contienen un anillo de tiazol.

El documento WO-A-03065983 (Merck & Co., Inc.) y el documento WO-A-03104207 (Merck & Co., Inc.) describen inhibidores de 11β-HSD1 también. Los compuestos contienen un tiazol pero no un grupo biciclo[2.2.2]octano.

10 **Sumario de la invención**

La invención actual se refiere a biciclo[2.2.2]-oct-1-il-1,2,4-triazoles de fórmula estructural I

15



20

25

Estos derivados de biciclo[2.2.2]-octiltriazol son efectivos como inhibidores de 11β-hidroxiesteroide dehidrogenasa de tipo 1 (11β-HSD1). Son por lo tanto útiles para el tratamiento, control o prevención de trastornos en respuesta a la inhibición de 11β-HSD1, tales como diabetes de tipo 2, trastornos lipídicos, obesidad, aterosclerosis, y Síndrome Metabólico.

La invención actual se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención actual y un transportador farmacéuticamente aceptable.

35

La invención actual se refiere también al uso de los compuestos de fórmula estructural I para el tratamiento de hiperglicemia, resistencia a insulina, diabetes de tipo 2, trastornos lipídicos, obesidad, aterosclerosis, y Síndrome Metabólico.

40

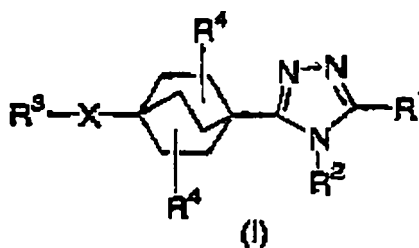
La invención actual estipula también el uso de los compuestos de fórmula estructural I en la elaboración de un medicamento para usar en el tratamiento de hiperglicemia, resistencia a insulina, diabetes de tipo 2, trastornos lipídicos, obesidad, aterosclerosis, y Síndrome Metabólico.

Descripción detallada de la invención

45

La invención actual se refiere a derivados de biciclo[2.2.2]-oct-1-il-1,2,4-triazol útiles como inhibidores de 11β-HSD1. Los compuestos de invención actual se describen mediante fórmula estructural I:

50



55

60

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

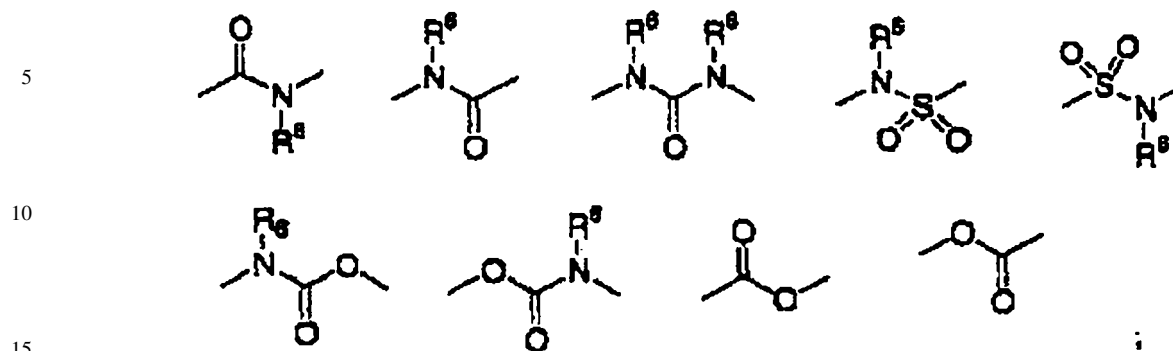
cada p es independientemente 0, 1, o 2;

65

cada n es independientemente 0, 1, o 2;

ES 2 293 099 T3

X se selecciona del grupo constituido por una enlace simple, O, S(O)_p, NR⁶,



R¹ se selecciona del grupo constituido por

arilcarbonilo,

20 (CH₂)_n-arilo, y

(CH₂)_n-heteroarilo;

25 en el cual arilo y heteroarilo están insustituídos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R⁵;

R² se selecciona del grupo constituido por

30 hidrógeno,

alquilo C₁₋₈,

alquenilo C₂₋₆, y

35 (CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆,

en la cual alquilo, alquenilo, y cicloalquilo están insustituídos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁸ y oxo;

40 cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo constituido por

hidrógeno,

45 halógeno,

hidroxi,

oxo,

50 alquilo C₁₋₃, y

alcoxi C₁₋₃;

55 R³ se selecciona del grupo constituido por

hidrógeno,

alquilo C₁₋₁₀;

60 alquenilo C₂₋₁₀,

(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆,

(CH₂)_n-arilo, y

65 (CH₂)_n-heteroarilo,

(CH₂)_n-heterociclilo;

ES 2 293 099 T3

en los cuales arilheterociclilo y heterociclilo están insustituídos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵ y alquilo, alqueno, y cicloalquilo están sustituidos o insustituidos con de uno a cinco grupos independientemente seleccionados de R⁸ y oxo;

5 R⁵ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por

hidrógeno,

10 formilo,

alquilo C₁₋₆,

(CH₂)_n-arilo,

15 (CH₂)_n-heteroarilo,

(CH₂)_n-heterociclilo,

(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇,

20 halógeno,

OR⁷,

25 (CH₂)_nN(R⁷)₂,

ciano,

(CH₂)_nCO₂R⁷,

30 NO₂,

(CH₂)_nNR⁷SO₂R⁶,

(CH₂)_nN(R⁷)₂,

35 (CH₂)_nS(O)_pR⁶,

(CH₂)_nSO₂OR⁷,

40 (CH₂)_nNR⁷C(O)N(R⁷)₂,

(CH₂)_nC(O)N(R⁷)₂,

(CH₂)_nNR⁶C(O)R⁶,

45 (CH₂)_nNR⁶CO₂R⁷,

(CH₂)_nC(O)N(R⁷)₂,

CF₃,

50 CH₂CF₃,

OCF₃,

OCHCF₂, y

55 OCH₂CF₃,

en los que arilheteroarilo, cicloalquilo, y heterociclilo están sustituidos o insustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, y alcoxi C₁₋₄; y en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH₂) en R⁵ y R⁸ está insustituido o sustituido con de uno a dos grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄, o dos sustituyentes cuando en el mismo átomo de carbono de metileno (CH₂) se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual están anclados para formar un grupo ciclopropilo

65 cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo constituido por

alquilo C₁₋₈,

(CH₂)_n-arilo,

(CH₂)_n-heteroarilo, y

5 (CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇,

en los que alquilo y cicloalquilo están insustituídos o sustituidos, con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, hidroxilo, amino, y arilo y heteroarilo están insustituídos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo C₁₋₄, y alcoxi C₁₋₄;

10 o dos grupos R⁶ conjuntamente con el átomo de carbono al cual están anclados forman un sistema de anillo mono o bicíclico de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, y N; alquilo C₁₋₄; y

15 cada R⁷ es hidrógeno o R⁶.

20 En una realización de los compuestos de la invención actual, R² es ciclopropilo, alquilo C₁₋₃, o alqueno C₂₋₃ y R¹ es fenilo o naftilo en el cual fenilo y naftilo están insustituídos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵. En una clase de esta realización, R⁵ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃, y alquilsulfonilo C₁₋₃. En una subclase de esta clase, R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.

25 En una segunda realización de los compuestos de la invención actual,

X es un enlace simple;

30 R¹ es fenilo o naftilo en el cual fenilo y naftilo están insustituídos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵;

R² es ciclopropilo, alquilo C₁₋₃, o alqueno C₂₋₃; y

35 R³ es alquilo C₁₋₆ insustituído o sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁸ y oxo.

40 En una clase de esta segunda realización, R⁵ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃, y alquilsulfonilo C₁₋₃. En una subclase de esta clase, R² es metilo y R⁴ es hidrógeno. En otra clase de esta realización, R⁸ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, y fenilo insustituído o sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de halógeno y trifluorometilo. En una subclase de esta clase, R² es metilo y R⁴ es hidrógeno. En una tercera clase de esta realización, R⁵ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃, y alquilsulfonilo C₁₋₃; y R⁸ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, y fenilo insustituído o sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halógeno y trifluorometilo. En una subclase de esta clase, R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.

45 En una tercera realización de los compuestos de la invención actual,

X es un enlace simple;

50 R¹ es fenilo o naftilo en el cual fenilo y naftilo están insustituídos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R⁵;

R² es ciclopropilo, alquilo C₁₋₃, o alqueno C₂₋₃; y

55 R³ es fenilo o heteroarilo en los que fenilo y heteroarilo están insustituídos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵.

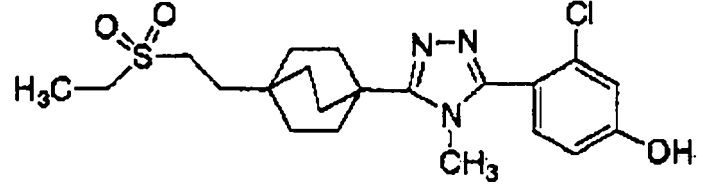
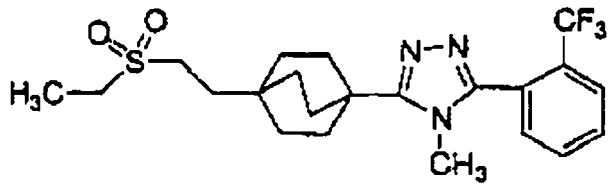
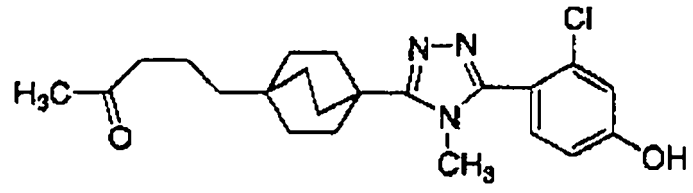
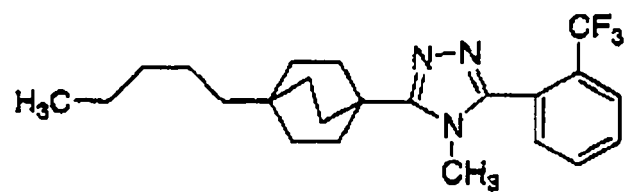
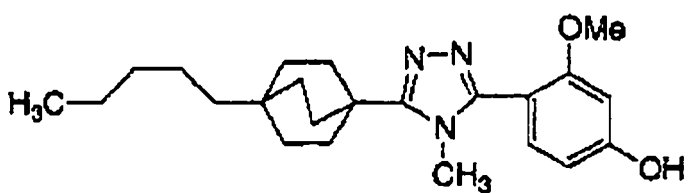
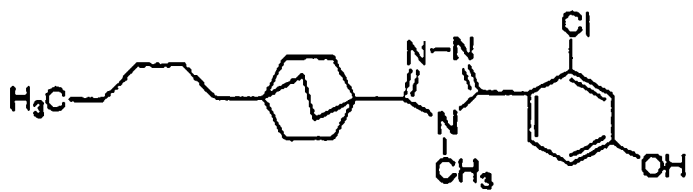
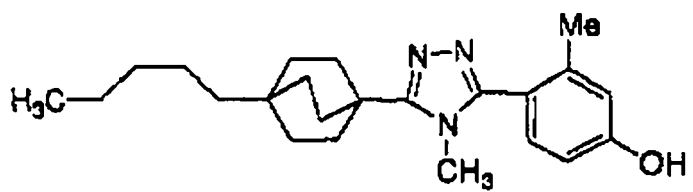
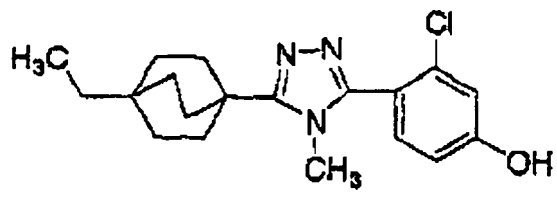
En una clase de esta realización, R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.

60 En otra clase de esta realización, R³ es fenilo insustituído o sustituido con uno con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵. En una subclase de esta clase, R⁵ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃, y alquilsulfonilo C₁₋₃. En una subclase de esta subclase, R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.

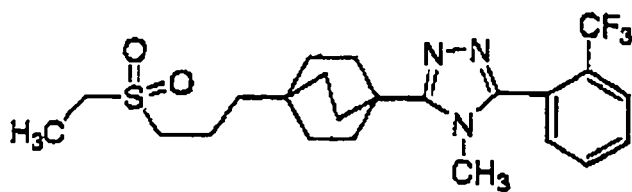
65 En una tercera clase de esta realización, R³ es oxadiazolilo, insustituído o sustituido con uno con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵. En una subclase de esta clase, R⁵ es fenilo insustituído o sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, y alcoxi C₁₋₄. En una subclase de esta subclase, R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.

Ejemplos ilustrativos, pero no limitantes, de compuestos de la invención actual que son útiles como inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa de tipo I son los siguientes:

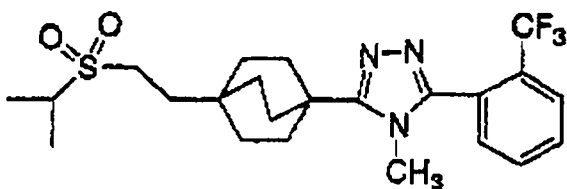
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



5

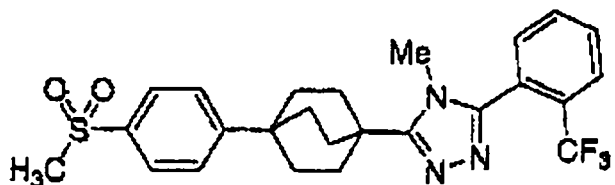


10



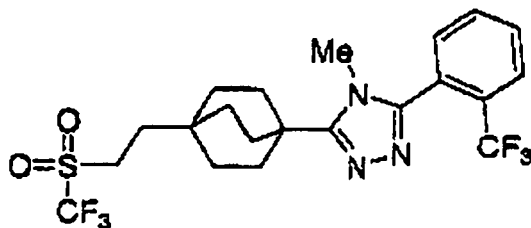
15

20



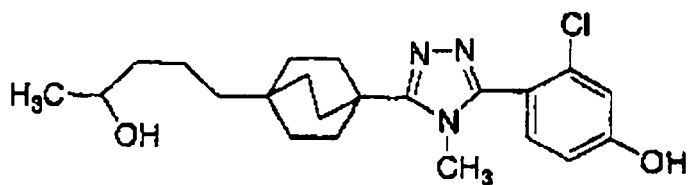
25

30



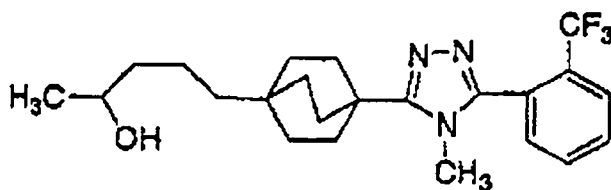
35

40



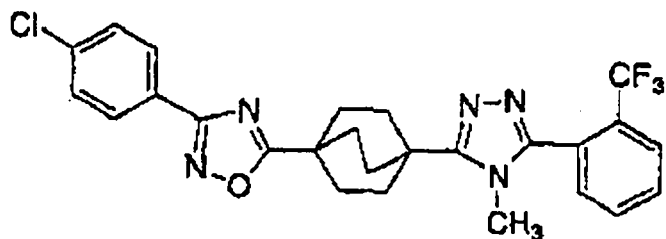
45

50

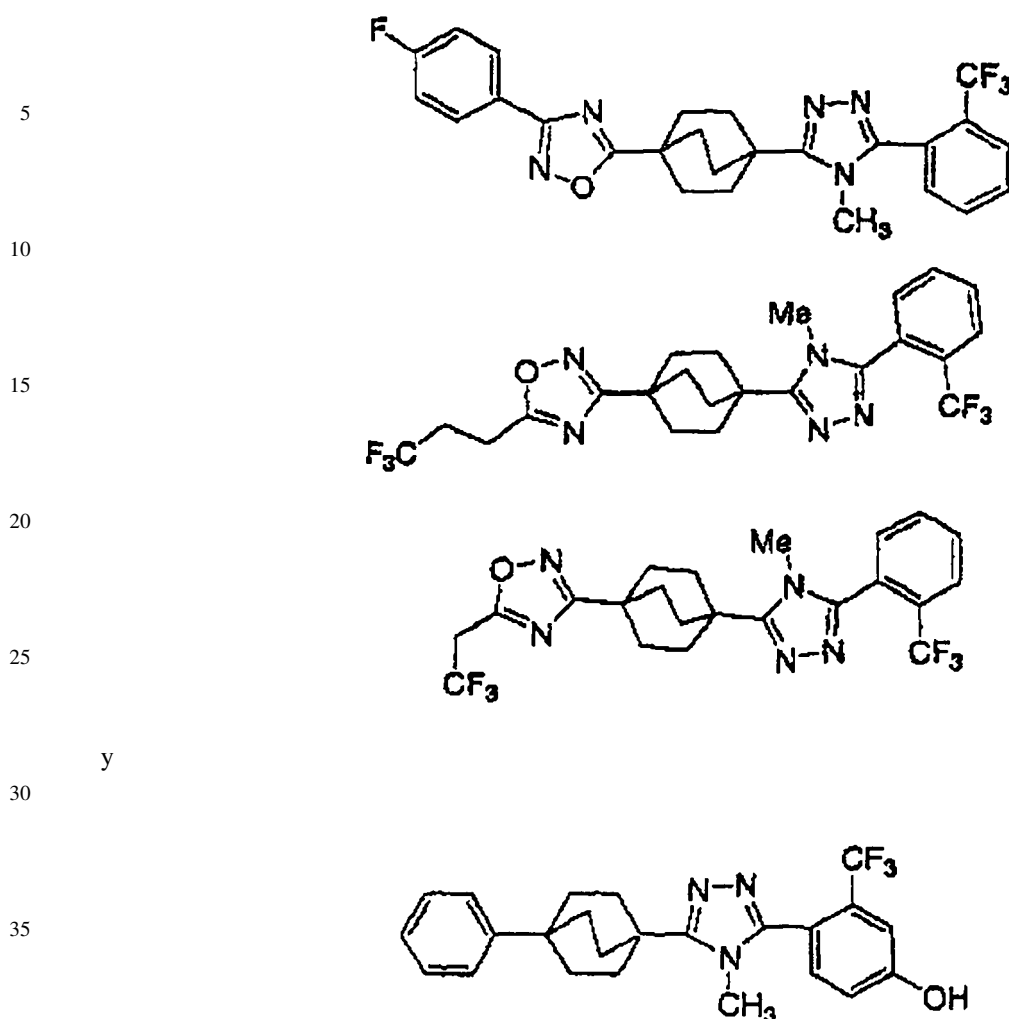


55

60



65



y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las siguientes definiciones son aplicables como se usan en el presente documento.

45 “Alquilo”, así como otros grupos que tienen el prefijo “alq”, tales como alcoxi y alcanilo, quiere decir cadenas de carbono las cuales pueden ser lineales o ramificadas, y combinaciones de las mismas, a menos que la cadena de carbono se defina de otra manera. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, y similares. Donde el número especificado de átomos de carbono permite, por ejemplo, a partir de C₃₋₁₀, el término alquilo incluye también grupos cicloalquilo, y combinaciones de cadenas de alquilo lineales o ramificadas combinadas con estructuras de cicloalquilo. Cuando no se especifica ningún número de átomos de carbono, se desea C₁₋₆.

55 “Alqueniolo” quiere decir cadenas de carbono las cuales contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y las cuales pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas, a menos que las cadenas de carbono se definan de otra manera. Ejemplos de alqueniolo incluyen vinilo, alilo, isopropeniolo, penteniolo, hexeniolo, hepteniolo, 1-propeniolo, 2-buteniolo, 2-metil-2-buteniolo, y similares. Donde el número de átomos de carbono especificado permite, por ejemplo, desde C₅₋₁₀, el término alqueniolo incluye también grupos cicloalqueniolo, y combinaciones de estructuras lineales, ramificadas y cíclicas. Cuando no se especifica ningún número de átomos de carbono, se desea C₂₋₆.

60 “Alquiniolo” quiere decir cadenas de carbono las cuales contienen al menos un triple enlace carbono-carbono, y las cuales pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Ejemplos de alquiniolo incluyen etiniolo, propargiolo, 3-metil-1-pentiniolo, 2-heptiniolo, y similares.

65 “Cicloalquilo” es un subgrupo de alquilo y quiere decir un anillo carbocíclico saturado que tiene un número especificado de átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares. Un grupo cicloalquilo generalmente es monocíclico a menos que se establezca otra cosa. Los grupos cicloalquilo están saturados a menos que se defina otra cosa.

ES 2 293 099 T3

El término “alcoxi” se refiere a alcóxidos de cadenas lineales o ramificadas del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metoxi (MeO-), etoxi, isopropoxi, etc.].

5 El término “alquiltio” se refiere a alquilsulfuros de cadenas lineales o ramificadas del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquiltio C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metiltio (MeS-), etiltio, isopropiltio, etc.].

10 El término “alquilamino” hace referencia a alquilaminas lineales o ramificadas del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquilamino C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metilamino, etilamino, isopropilamino, t-butilamino, etc.].

15 El término “alquilsulfonilo” hace referencia a alquilsulfonas de cadenas lineales o ramificadas del número de átomos de carbono especificados (por ejemplo, alquilsulfonilo C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metilsulfonilo (MeSO₂-), etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, etc.].

20 El término “alquilsulfínilo” se refiere a alquilsulfóxidos de cadenas lineales o ramificadas del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquilsulfínilo C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metilsulfínilo (MeSO-), etilsulfínilo, isopropilsulfínilo, etc.].

25 El término “alquiloxicarbonilo” se refiere a ésteres de cadena lineal o ramificada de un derivado de ácido carboxílico de la invención actual del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metiloxicarbonilo (MeOCO-), etiloxicarbonilo, o butiloxicarbonilo].

30 “Ariolo” significa un sistema de anillo aromático mono o policíclico que contiene átomos de anillo de carbono. Los ariolos preferidos son sistemas de anillo aromáticos de 6-10 miembros monocíclicos o bicíclicos. Fenilo y naftilo son ariolos preferidos. El ariolo más preferido es fenilo.

35 “Heterociclo” y “heterociclilo” se refieren a anillos o sistemas de anillo no aromáticos saturados o insaturados que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, que incluyen adicionalmente las formas oxidadas de azufre, a saber SO y SO₂. Ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

40 “Heteroarilo” quiere decir un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de O, S y N. Los heteroarilos incluyen así heteroarilos condensados a otras clases de anillos, tales como ariolos, cicloalquilos y heterociclos que no son aromáticos. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizínilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, isobencilfuranilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo, y similares. Para grupos heterociclilo y heteroarilo, se incluyen los anillos y sistemas de anillo que contienen de 3-15 átomos, formando 1-3 anillos.

45 “Halógeno” hace referencia a flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren generalmente cloro y flúor. El más preferido es flúor cuando los halógenos están sustituidos en un grupo alquilo o alcoxi (por ejemplo CF₃O y CF₃CH₂O).

50 El término “composición”, como en composición farmacéutica, se desea para abarcar un producto que comprende el/los ingrediente(s) activo(s), y el/los ingrediente(s) inerte(s) que componen el transportador, así como cualquier producto el cual resulta, directa o indirectamente, de combinación, complejación o agregación de dos o más cualesquiera de los ingredientes, o de disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición fabricada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 Los términos “administración de” y “administrar un” compuesto se deberían entender que significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco del compuesto de la invención al individuo necesitado.

60 Compuestos de fórmula estructural I pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden así aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereómeras y diastereómeros individuales. La invención actual está teniendo la intención de comprender todas las formas isómeras tales de los compuestos de fórmula estructural L.

65 Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos, y a menos que se especifique otra cosa, están teniendo la intención de incluir tanto isómeros geométricos E como Z.

ES 2 293 099 T3

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como tautómeros tales como tautómeros de cetoenol. Los tautómeros individuales, así como las mezclas de los mismos, están comprendidos dentro de los compuestos de fórmula estructural I.

5 Compuestos de fórmula estructural I se pueden separar dentro de sus diastereómeros individuales mediante, por ejemplo, cristalización fraccional a partir de un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos, o mediante cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. La este-
10 reoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos los cuales se derivan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocido.

Alternativamente, cualquier estereoisómero de un compuesto de la fórmula estructural I general se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración
15 absoluta conocida.

En un aspecto diferente de la invención, una composición farmacéutica está tratando de comprender un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable. Mediante el término "solvato" se quiere decir un hidrato, un alcoholato, u otro solvato de cristalización.
20

Se describe un procedimiento de tratar un trastorno lipídico seleccionado del grupo constituido por dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo y LDL alto en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con fórmula estructural I en una cantidad que es efectiva para tratar dicho trastorno lipídico.
25

Se describe un procedimiento de tratar aterosclerosis en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con fórmula estructural I en una cantidad efectiva para tratar aterosclerosis.

30 Un procedimiento de tratar una afección seleccionada del grupo constituido por: (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles altos de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome Metabólico, (21) hipertensión y otras afecciones y trastornos donde resistencia a insulina es un componente, se describe en un paciente mamífero en necesidad de tal
35 tratamiento, comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con fórmula estructural I en una cantidad que es efectiva para tratar dicha afección.

Un procedimiento de retardar la aparición de una afección seleccionada del grupo constituido por: (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastorno lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles altos de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome Metabólico, (21) hipertensión y otras afecciones y trastornos donde resistencia a insulina es un componente, se describe en un paciente
40 mamífero en necesidad de tal tratamiento, comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con fórmula estructural I en una cantidad que es efectiva para retardar la aparición de dicha afección.
45

Un procedimiento de reducir el riesgo de desarrollar una afección seleccionada del grupo constituido por: (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles altos de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome Metabólico, (21) hipertensión y otras afecciones y trastornos donde resistencia a insulina es un componente, se describe en un paciente
50 mamífero en necesidad de tal tratamiento, comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con fórmula estructural I en una cantidad que es efectiva para reducir el riesgo de desarrollar dicha afección.
55

Un procedimiento de tratar una afección seleccionada del grupo constituido por (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles altos de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome Metabólico, (21) hipertensión y otras afecciones y trastornos donde resistencia a insulina es un componente, en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento comprende administrar al paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto como se define en fórmula estructural I y un compuesto seleccionado del grupo que constituido
60 por:
65

(a) inhibidores de dipeptidilpeptidasa-IV (DP-IV);

ES 2 293 099 T3

(b) agentes sensibilizantes a insulina seleccionados del grupo constituido por (i) agonistas de PPAR γ , (ii) agonistas de PPAR α , (iii) agonistas duales de PPAR α/γ , y (iv) biguanidas;

(c) insulina y sustancias que reproducen el efecto de insulina;

(d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina;

(e) inhibidores de α -glucosidasa;

(f) antagonistas de de receptor de glucagón;

(g) GLP-1, análogos de GLP-1, y agonistas de receptor de GLP-1;

(h) GIP, sustancias que reproducen el efecto de GIP, y agonistas del receptor de GIP;

(i) PACAP, sustancias que reproducen el efecto de PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP;

(j) agentes que disminuyen el colesterol seleccionados del grupo constituido por (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) nicotinilalcohol, ácido nicotínico y sales de los mismos, (iv) inhibidores de absorción de colesterol, (v) acilCoA: inhibidores de colesterol aciltransferasa, y (vi) antioxidantes;

(k) agonistas de PPAR δ ;

(l) compuestos antiobesidad;

(m) inhibidores del transportador de ácidos biliares;

(n) agentes antiinflamatorios, excluyendo glucocorticoides;

(o) inhibidores de proteintirosina fosfatasa 1B (PTP-1B); e

inhibidores de dipeptidilpeptidasa-IV que se pueden combinar con compuestos de fórmula estructural I incluyen aquellos descritos en el documento WO 03/004498 (16 de enero de 2003); el documento WO 03/004496 (16 de enero de 2003); el documento EP 1258 476 (20 de noviembre de 2002); el documento WO 02/083128 (24 de octubre de 2002); el documento WO 02/062764 (15 de agosto de 2002); el documento WO 03/000250 (3 de enero de 2003); el documento WO 03/002530 (9 de enero 2003); el documento WO 03/002531 (9 de enero 2003); el documento WO 03/002553 (9 de enero 2003); el documento WO 03/002593 (9 de enero 2003); el documento WO 03/000180 (3 de enero 2003); y el documento WO 03/000181 (3 de enero 2003). Compuestos inhibidores de DP-IV específicos incluyen isoleucina tiazolidida; NVP-DPP728; P32/98; y LAF 237.

Compuestos antiobesidad que se pueden combinar con compuestos de fórmula estructural I incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas de neuropéptido Y1 o Y5, antagonistas de receptor de cannabinoides CB1 o agonistas inversos, agonistas de receptor de melanocortina, en particular, agonistas de receptor de melanocortina-4, antagonistas de grelina, y antagonistas de receptor de hormona de concentración de melanina (MCH). Para una revisión de compuestos antiobesidad que se pueden combinar con compuestos de fórmula estructural I, véase S. Chaki y col., "Recent advances in feeding supressing agents: porential therapeutic estrategy for the treatment of obesity", *Expert. Opin. Ther. Patents*, 11: 1677-1692 (2001).

Antagonistas de neuropéptidos Y5 que se pueden combinar con compuestos de fórmula estructural I incluyen aquellos descritos en Patente de los Estados Unidos N°.: 6.335.345 (1 de enero de 2002) y en el documento WO 01/14376 (1 de amrzo de 2001); y compuestos específicos identificados como GW 59884A; GW 569180A; LY366377; y CGP-1683A.

Antagonistas de receptor CB1 de cannabinoides que se pueden combinar con compuestos de fórmula I incluyen aquellos descritos en Publicación PCT WO 03/007887; Patente de los Estados Unidos N°.: 5.624.941, tales como rimonabant; Publicación PCT WO 02/076949, tales como SLV-319; Patente de los Estados Unidos N°.: 6.028.084; Publicación PCT WO 98/41519; Publicación PCT WO 00/10968; Publicación PCT WO 99/02499; Patente de los Estados Unidos N°.: 5.532.237; y Patente de los Estados Unidos N°.: 5.292.736.

Agonistas de melanocortina que se pueden combinar con compuestos de fórmula estructural I incluyen aquellos descritos en documento WO 03/009847 (6 de febrero de 2003); documento WO 02/068388 (6 de septiembre de 2002); documento WO 99/64002 (16 de diciembre de 1999); documento WO 00/74679 (14 de diciembre de 1999); documento WO 01/70708 (27 de septiembre de 2001); y documento WO 01/70337 (27 de septiembre de 2001) así como aquellos descritos en J.D. Speake y col., "Recent advances in the development of nelanocortin-4 receptor agonist", *Expert. Opin. Ther. Patents* 12: 1631-1638 (2002).

ES 2 293 099 T3

En otros aspectos de la invención, se describe una composición farmacéutica la cual comprende

(1) un compuesto de acuerdo con fórmula estructural I,

(2) un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

(a) inhibidores de DP-IV;

(b) agentes sensibilizantes a insulina seleccionados del grupo constituido por (i) agonistas de PPAR γ ; (ii) agonistas de PPAR α , (iii) agonistas duales de PPAR α/γ , y (iv) biguanidas;

(c) insulina y sustancias que reproducen el efecto de insulina;

(d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina;

(e) inhibidores de α -glucosidasa;

(f) antagonistas de receptor de glucagón;

(g) GLP-1, análogos de GLP-1, y agonistas de receptor de GLP-1;

(h) GIP, sustancias que reproducen el efecto de GIP, y agonistas del receptor de GIP;

(i) PACAP, sustancias que reproducen el efecto de PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP;

(j) agentes que disminuyen el colesterol seleccionados del grupo constituido por (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) nicotinilalcohol, ácido nicotínico o una sal de los mismos, (iv) inhibidores de absorción de colesterol, (v) acilCoA: inhibidores de colesterol aciltransferasa, y (vi) antioxidantes;

(k) agonistas de PPAR δ ;

(l) compuestos antiobesidad;

(m) inhibidores del transportador de ácidos biliares;

(n) agentes antiinflamatorios distintos de glucocorticoides;

(o) inhibidores de proteintirosina fosfatasa 1B (PTP-1B); y

(p) antihipertensivos que incluyen aquellos que actúan en los sistemas de angiotensina o renina, tales como inhibidores de enzima convertora de angiotensina, inhibidores de antagonistas de receptor de angiotensina II o renina, tales como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartán, cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán, y valsartán; y

(3) un transportador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención actual se pueden administrar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Sales de compuestos básicos comprendidas dentro del término "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención los cuales se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Sales representativas de compuestos básicos de la invención actual incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietilyoduro y valerato. Además, donde los compuestos de la invención llevan un resto ácido, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos incluyen, pero no se limitan a, sales derivadas de bases inorgánicas que incluyen de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férrica, ferrosa, de litio, de magnesio, mangánica, manganosa, de potasio, de sodio, de cinc, y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónicas básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

Además, se pueden emplear en el caso de un ácido carboxílico (-COOH) o grupo de alcohol que está presente en los compuestos de la invención actual, ésteres farmacéuticamente aceptables de derivados de ácido carboxílico, tales como metilo, etilo, o pivaloioximetilo, o derivados acilo de alcoholes, tales como acetato o maleato. Están incluidos aquellos ésteres y grupos acilo conocidos en la técnica por modificar la solubilidad o características de hidrólisis para usar como una liberación sostenida de formulaciones de profármacos.

Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de fórmula estructural I están destinadas a incluir también las sales farmacéuticamente aceptables, y también sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se usan como precursores para los compuestos libres o sus sales farmacéuticamente aceptables o en otras manipulaciones de síntesis.

Solvatos, y en particular, los hidratos de los compuestos de fórmula estructural I están incluidos en la invención actual también.

Los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores selectivos de la enzima 11β -HSD 1. Así, la invención actual se refiere al uso de los inhibidores de 11β -HSD1 inhibidores para inhibir la actividad reductasa de 11β -hidroxiesteroide dehidrogenasa, la cual es responsable de la conversión de cortisona a cortisol. El exceso de cortisol está asociado con numerosos trastornos, incluyendo NIDDM, obesidad, dislipidemia, resistencia a insulina e hipertensión. La administración de los compuestos de la invención actual disminuye el nivel de cortisol y otros 11β -hidroxiesteroides en tejidos diana, reduciendo por lo tanto los efectos de las cantidades excesivas de cortisol y otros 11β -hidroxiesteroides. Inhibición de 11β -HSD1 se puede usar para tratar y controlar enfermedades mediadas por niveles anormalmente altos de cortisol y otros 11β -hidroxiesteroides, tales como NIDDM, obesidad, hipertensión y dislipidemia. Inhibición de actividad 11β -HSD1 en el cerebro tal como a niveles de cortisol menores puede ser útil para tratar o reducir ansiedad, depresión, y discapacidad cognitiva.

La invención actual incluye el uso de un inhibidor de 11β -HSD1 para el tratamiento, control, mejora, prevención, retraso en la aparición de o reducción del riesgo de desarrollar las enfermedades y afecciones que se describen en el presente documento, según están mediadas por cantidades en exceso o incontroladas de cortisol y/o otros corticosteroides en un paciente mamífero, particularmente un ser humano, mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula estructural I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Inhibición de la enzima 11β -HSD1 limita la conversión de cortisona, la cual es normalmente inerte, a cortisol, el cual causar o contribuir a los síntomas de estas enfermedades y condiciones si están presentes en cantidades excesivas.

NIDDM e hipertensión

Los compuestos de esta invención son inhibidores selectivos de 11β -HSD1 por encima de 11β -HSD2. Mientras la inhibición de 11β -HSD1 es útil para reducir niveles de cortisol y tratar afecciones relacionadas a éste, la inhibición de 11β -HSD2 está asociada con efectos secundarios graves, tales como hipertensión.

Cortisol es una hormona antiinflamatoria importante y bien reconocida, la cual actúa como un antagonista a la acción de insulina en el hígado, tal que la sensibilidad a insulina se reduce, dando como resultado gluconeogénesis incrementada y niveles elevados de glucosa en el hígado. Pacientes quienes ya tienen tolerancia a glucosa dañada tienen una probabilidad mayor de desarrollar diabetes de tipo 2 en presencia de niveles anormalmente altos de cortisol.

Altos niveles de cortisol en tejidos donde el receptor de mineralocorticoides está presente conducen a menudo a hipertensión. Inhibición de 11β -HSD1 cambia la razón de cortisol y cortisona en tejidos específicos en favor de cortisona.

La administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de 11β -HSD1 es efectiva en tratar, controlar y mejorar los síntomas de NIDDM, y administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor 11β -HSD1 en una base regular retrasa o previene la aparición de NIDDM, particularmente en seres humanos.

Síndrome de Cushing

El efecto de niveles elevados de cortisol se observa también en pacientes quienes tienen Síndrome de Cushing, el cual es una enfermedad metabólica caracterizada por niveles altos de cortisol en la corriente sanguínea. Pacientes con Síndrome de Cushing desarrollan a menudo NIDDM.

Obesidad, Síndrome Metabólico, Dislipidemia

Niveles excesivos de cortisol se han asociado con obesidad, quizás debido a gluconeogénesis hepática incrementada. La obesidad abdominal está asociada estrechamente con intolerancia a glucosa, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, y otros factores de Síndrome Metabólico, tales como alta presión sanguínea, VLDL elevado y HDL reducido. Montague y col., Diabetes, 2000, 49: 883-888. Así, la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor de 11β -HSD1 es útil en el tratamiento o control de obesidad. Tratamiento a largo plazo con un inhibidor de 11β -HSD1 es también útil en retrasar o prevenir la aparición de obesidad, especialmente si el paciente usa un inhibidor de 11β -HSD1 en combinación con dieta controlada y ejercicio.

Reduciendo resistencia a insulina y manteniendo la glucosa sérica a concentraciones normales, compuestos de la invención actual también tienen utilidad en el tratamiento y prevención de afecciones que acompañan diabetes de tipo II y resistencia a insulina, incluyendo el Síndrome Metabólico o Síndrome X, obesidad, hipoglicemia reactiva y dislipidemia diabética.

5

Cognición y Demencia

Niveles excesivos de cortisol en el cerebro pueden resultar también en pérdida de neuronas o disfunción a través de la potenciación de neurotoxinas. Discapacidad cognitiva se ha asociado con envejecimiento, y los niveles excesivos de cortisol en el cerebro. Véase J. R. Seckl y B. R. Walker, *Endocrinology*, 2001, 142: 1371-1376, y referencias citadas en esto. Administración de una cantidad efectiva de un inhibidor de 11 β -HSD1 da como resultado la reducción, mejora, control o prevención de discapacidad cognitiva asociada con envejecimiento y de disfunción neuronal. Inhibidores de 11 β -HSD1 puede ser también útil para tratar ansiedad y depresión.

15 *Aterosclerosis*

Como se describe anteriormente, inhibición de actividad 11 β -HSD1 y una reducción en la cantidad de cortisol son beneficiosas en tratar o controlar hipertensión. Dado que hipertensión y dislipidemia contribuyen al desarrollo de aterosclerosis, administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor 11 β -HSD1 de la invención actual puede ser especialmente beneficiosa en tratar, controlar, retrasar la aparición o prevenir la aparición de o prevenir aterosclerosis.

Efectos en Páncreas

25 Inhibición de actividad 11 β -HSD1 en células β pancreáticas murinas aisladas mejora secreción de insulina estimulada por glucosa (B. Davani y col., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275: 34841-34844). Los glucocorticoides se han mostrado para reducir secreción de insulina *in vivo*. (B. Billaudel y col., *Horm. Metab. Res.*, 1979, 11: 555-560).

Reducción de Presión Intraocular

30

Los datos recientes sugieren una conexión entre los niveles de receptores objetivo de glucocorticoides y las enzimas 11 β -HSD y la susceptibilidad a glaucoma (J. Stokes y col., *Invest. Ophthalmol*, 2000, 41: 1629-1638). Por lo tanto, la inhibición actividad 11 β -HSD1 es útil en reducir presión intraocular en el tratamiento de glaucoma.

35 *Immunomodulación*

En ciertos estados morbosos, tales como tuberculosis, soriasis, e incluso bajo condiciones de estrés excesivo, alta actividad de glucocorticoides cambia la respuesta inmune a una respuesta humoral, cuando de hecho una respuesta basada en células puede ser más beneficiosa para el paciente. Inhibición de actividad 11 β -HSD1 y la reducción auxiliar en niveles de glucocorticoides cambia la respuesta inmune a una respuesta basada en células. Véase D. Mason, *Immunology Today*, 1991, 12: 57-60, y G.A.W. Rook, *Baillière's Clin., Endocrinol. Metab.*, 1999, 13: 576-581.

Osteoporosis

45 Glucocorticoides pueden inhibir formación de hueso, lo cual puede resultar en una pérdida ósea neta. 11 β -HSD1 tiene un papel en resorción ósea. Inhibición de 11 β -HSD1 es beneficiosa en prevenir pérdida ósea debida a osteoporosis. Véase C.H. Kim y col., *J. Endocrinol.*, 1999, 162: 371-379; C.G. Bellows y col., *Bone*, 1998, 23: 119-125; y M. S. Cooper y col., *Bone*, 2000, 27: 375-381.

50 *Otras Utilidades*

Las siguientes enfermedades, trastornos y afecciones se pueden tratar, controlar, prevenir o retrasar, mediante tratamiento con los compuestos de esta invención: (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles altos de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome Metabólico, (21) hipertensión y otros trastornos donde resistencia a insulina es un componente.

60 Las enfermedades y afecciones anteriores se pueden tratar usando los compuestos de fórmula estructural I, o el compuesto se puede administrar para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento. Dado que la inhibición concurrente de 11 β -HSD2 puede tener efectos secundarios deletéreos o puede incrementar realmente la cantidad de cortisol en el tejido diana donde se desea la reducción de cortisol, son deseables los inhibidores selectivos de 11 β -HSD1 con poca o ninguna inhibición de 11 β -HSD2.

65

Los inhibidores 11 β -HSD1 de fórmula estructural I generalmente tienen una constante de inhibición CI50 de menos de aproximadamente 500 nM, y preferiblemente menos de aproximadamente 100 nM. Generalmente, la razón de CI50 para 11 β -HSD2 frente a la de 11 β -HSD1 de un compuesto es al menos aproximadamente de dos o más, y

ES 2 293 099 T3

preferiblemente aproximadamente de diez o mayor. Incluso son más preferidos compuestos con una razón de CI50 para 11 β -HSD2 frente a la de 11 β -HSD1 de aproximadamente 100 o mayor. Por ejemplo, compuestos de la invención actual idealmente demuestran una constante de inhibición de CI50 frente a 11 β -HSD2 mayor de aproximadamente 1000 nM, y preferiblemente mayor de 5000 nM.

5 Los compuestos de fórmula estructural I se pueden usar en combinación con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de enfermedades o condiciones para las cuales tienen utilidad compuestos de fórmula estructural I o los otros fármacos tienen utilidad. Típicamente la combinación de los fármacos es más segura o más efectiva que bien el fármaco solo, o la combinación es más segura o más efectiva de lo que se esperaría en base a las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Tal(es) otro(s) fármaco(s) se pueden administrar, mediante una vía y en una cantidad comúnmente usada contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de fórmula estructural I. Cuando un compuesto de fórmula estructural I se usa contemporáneamente con uno o más fármacos, un producto de combinación que contiene tal(es) otro(s) fármaco(s) y se prefiere el compuesto de fórmula estructural I. Sin embargo, la terapia de combinación incluye también terapias en las cuales el compuesto de fórmula estructural I y uno o más fármacos diferentes se administran en horarios solapantes diferentes. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros ingredientes activos, el compuesto de la invención actual o el otro ingrediente activo o ambos se pueden usar de forma efectiva en dosis menores que cuando cada una se usa sola. De acuerdo con ello, las composiciones farmacéuticas de la invención actual incluyen aquellas que contienen uno o más ingredientes activos, además de un compuesto de fórmula estructural I.

20 Ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden administrar en combinación con un compuesto de fórmula estructural I, y bien se administran separadamente o en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero no se limitan a:

25 (a) inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DP-IV);

(b) agentes sensibilizadores a insulina que incluyen (i) agonistas de PPAR γ tales como las glitazonas (por ejemplo troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, y similares) y otros ligandos de PPAR, que incluyen agonistas duales de PPAR α/γ , tales como KRP-297, y agonistas de PPAR α tales como gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato, y (ii) biguanidas, tales como metformina y fenformina;

(c) insulina o sustancias que reproducen el efecto de insulina;

35 (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina tales como tolbutamida, glipizida, meglitinida y materiales relacionados;

(e) inhibidores de α -glucosidasa, tales como acarbosa;

40 (f) antagonistas de receptor de glucagón tales como aquellos descritos en documento WO 98/04528, documento WO 99/01423, documento WO 00/39088 y documento WO 00/69810;

(g) GLP-1, análogos de GLP-1, y agonistas de GLP-1 tales como aquellos descritos en documento WO00/42026 y WO00/59887;

45 (h) GIP, sustancias que reproducen el efecto de GIP tales como aquellas descritas en el documento WO00/58360, y agonistas de receptores de GIP;

(i) PACAP, sustancias que reproducen el efecto de PACAP, y agonistas de receptor 3 de PACAP tales como aquellos descritos en el documento WO 01/23420;

50 (j) agentes que bajan el colesterol tales como (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, rosuvastatina, y otras estatinas), (ii) secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) nicotinalcohol, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) inhibidores de absorción de colesterol, tales como ezetimiba y beta-sitosterol, (v) acilCoA: inhibidores de colesterol colesterol aciltransferasa, tales como, por ejemplo, avasimiba, y (vi) antioxidantes, tales como probucol;

(k) agonistas de PPAR δ , tales como aquellos descritos en el documento WO97/28149;

60 (l) compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas de neuropéptidos Y1 o Y5, agonistas inversos y antagonistas de receptor CB1, agonistas de receptor β 3 adrenérgico, agonistas de receptores de melanocortina, en particular agonistas de receptores de melanocortina-4, antagonistas de grelina, y antagonistas de receptor de hormona concentradora de melanina (MCH);

65 (m) inhibidores del transportador de ácidos biliares;

(n) agentes deseados para usar en condiciones inflamatorias distintos de glucocorticoides, tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroídicos, azulfidina, e inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivos;

ES 2 293 099 T3

(o) inhibidores de proteintirosina fosfatasa 1B (PTP-1B); y

(p) antihipertensivos que incluyen aquellos que actúan en los sistemas de angiotensina o renina, tales como inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de antagonistas de receptor de angiotensina II o renina, tales como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartán, cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán, y valsartán.

Las combinaciones anteriores incluyen un compuesto de fórmula estructural I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, con uno o más compuestos activos diferentes. Ejemplos no limitantes incluyen combinaciones de compuestos de fórmula estructural I con dos o más compuestos activos seleccionados de biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de HMG-CoA, agonistas de PPAR, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de DP-IV, y compuestos antiobesidad.

Cualquier vía de administración adecuada se puede emplear para suministrar a un mamífero, especialmente a un ser humano, con una dosis efectiva de un compuesto de la invención actual. Por ejemplo, se pueden emplear oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Preferiblemente el compuesto de fórmula estructural I se administra oralmente.

La dosificación efectiva del ingrediente activo varía dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la condición que se está tratando y la gravedad de la afección. Tales dosificaciones se pueden establecer fácilmente por una persona experta en la técnica.

Cuando se tratan o se previenen las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento, para compuestos de fórmula estructural I los cuales estén indicados, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramos (mpk) de peso corporal, preferiblemente dada como una dosis diaria individual o en dosis divididas aproximadamente dos a seis veces al día. La dosificación diaria total varía así de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg típico, la dosis diaria total variará de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 350 mg. Esta dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Otro aspecto de la invención actual se refiere a una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de fórmula estructural I, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), transdérmica, pulmonar (inhalación nasal o bucal), o administración nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección que se está tratando y el ingrediente activo. Éstas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualesquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia.

El compuesto de fórmula estructural I se puede combinar con el transportador farmacéutico de acuerdo con técnicas de elaboración de fórmulas magistrales farmacéuticas convencionales. Los transportadores pueden tomar una amplia diversidad de formas. Por ejemplo, los transportadores para composiciones líquidas orales incluyen, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, aceites aromáticos, conservantes, agentes colorantes y otros componentes usados en la fabricación de suspensiones, elixires y soluciones líquidos orales. Los transportadores tales como almidones, azúcares y celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación y similares se usaron para preparar formas de dosificación sólidas, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos. Preparaciones orales sólidas se prefieren sobre líquidos orales.

Las formas orales sólidas pueden contener también un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Las cápsulas pueden contener también un transportador líquido tal como un ácido graso.

Diversos otros materiales pueden estar presentes para actuar como coberturas o para modificar la forma física de la dosificación unitaria. Por ejemplo, se pueden recubrir comprimidos con goma laca, azúcar o ambos.

Los comprimidos pueden estar recubiertos mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas. El porcentaje típico de compuesto activos en estas composiciones puede, por supuesto, variarse de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento en una base p/p. Así, los comprimidos contienen un compuesto de fórmula estructural I o una sal o hidrato del mismo en una cantidad que varía de tan baja como 0,1 mg hasta tal alta como aproximadamente 1,5 g, preferiblemente desde tan baja como aproximadamente 1,0 mg hasta tal alta como aproximadamente 500 mg, y más preferiblemente desde tan baja como aproximadamente 10 mg hasta tal alta como aproximadamente 100 mg.

ES 2 293 099 T3

Líquidos orales tales como jarabes o elixires pueden contener, además del ingrediente activo, sacarosa como un agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, una tinción y un aromatizante tal como aroma de cereza o de naranja.

- 5 Los parenterales están típicamente en forma de una solución o suspensión, típicamente preparados con agua, e incluyendo opcionalmente un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Típicamente preparaciones que están en forma diluida contienen también un conservante.
- 10 Las formas de dosificación farmacéutica inyectables, incluyendo soluciones acuosas y dispersiones y polvos para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables, son también estériles y pueden ser fluidas en el grado en que existe fácil inyectabilidad; deben ser estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y se preservan usualmente. El transportador incluye así el medio de disolvente o dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo glicerol, propilenglicol y propilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y agentes vegetales.
- 15

Ensayos: medida de constantes de inhibición

La actividad enzimática *in vitro* se valoró para compuestos de prueba por medio de un Ensayo de Proximidad Neuronal (SPA). En sustrato de cortisona tritiada, corto, el cofactor NADPH y el compuesto tritiado de fórmula estructural I se incubó con enzima 11 β -HSD1 a 37°C para permitir conversión de cortisol para avanzar. Tras esta incubación, se añadió a cada pocillo una preparación de perlas de SPA recubiertas de proteína A, premezcladas con un anticuerpo monoclonal anticortisol y un inhibidor de 11 β -HSD específico, tal como ácido 18 β -glicirretínico. La mezcla se agitó a 15°C y se leyó después en un contador de centelleo líquido adecuado para placas de 96 pocillos. La inhibición porcentual se calculó en relación a un pocillo de control no inhibido y se generaron las curvas de CI50. Este ensayo se aplicó de forma similar a 11 β -HSD2, por lo cual el cortisol tritiado y el NAD se usan como el sustrato y el cofactor, respectivamente. Para comenzar el ensayo, se añadieron 40 μ l de sustrato (³H-cortisona 25 nM + NADPH 1,25 mM en tampón de HEPES 50 mM, pH 7,4) a pocillos diseñados en una placa de 96 pocillos. El compuesto se disolvió en DMSO a 10 mM seguido por una dilución subsiguiente de 50 veces en DMSO. El material diluido se valoró después a una cuarta parte, siete veces. 1 μ l de cada compuesto valorado se añadió después por duplicado al sustrato. Para comenzar la reacción, se añadieron 10 μ l de microsomas de 11 β -HSD1 a cada pocillo a la concentración apropiada a partir de transfectantes de CHO para proporcionar aproximadamente el 10% de la conversión del material de partida. Para cálculo definitivo de porcentaje de inhibición, se añadieron una serie de pocillos que representan el ensayo mínimo y máximo: un grupo que contenía sustrato sin compuesto o enzima (antecedente), y otro grupo que contenía sustrato y enzima sin ningún compuesto (señal máxima). Las placas se centrifugaron brevemente a una velocidad baja en una centrífuga para almacenar los reactivos, se sellaron con una cinta adhesiva, se mezclaron suavemente, y se incubaron a 37°C durante 2 horas. Después de la incubación, se añadieron a cada pocillo 45 μ l de perlas de SPA, presuspendidas con un anticuerpo monoclonal y un compuesto de fórmula I. Las placas se resellaron y agitaron suavemente durante más de 1,5 horas a 15°C. Se recogieron datos en un contador de centelleo líquido basado en placa tal como un Topcount. Para controlar la inhibición de unión de anticuerpo de anticortisol/cortisol, se añadió sustrato fortalecido con cortisol [³H] 1,25 nM a pocillos individuales designados. Se añadió 1 μ l de compuesto 200 μ M a cada uno de estos pocillos, junto con 10 μ l de tampón en vez de enzima. Cualquier inhibición calculada se debió a compuesto que interfiere con la unión a cortisol en las perlas de SPA.

20

25

30

35

40

Ensayos: medida de inhibición in vivo

En términos generales, el compuesto de prueba se administró oralmente a un mamífero y se dejó transcurrir un intervalo de tiempo prescrito, usualmente entre 1 y 24 horas. Se inyectó cortisona tritiada intravenosamente, seguido varios minutos después por recogida de sangre. Se extrajeron esteroides a partir del suero separado y se analizaron mediante HPLC. Los niveles relativos de ³H-cortisona y su producto de reducción, ³H-cortisol, se determinaron para el compuesto y grupos de control dosificados mediante vehículos. La conversión absoluta, así como el porcentaje de inhibición, se calculó a partir de estos valores.

50

Más específicamente, se prepararon compuestos para dosificación oral disolviéndolos en vehículo (hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 5% v/v en H₂O, o equivalente) en la concentración deseada para permitir dosificación a típicamente 10 mg por kg. Después de un ayuno durante toda una noche, las soluciones se administraron a ratones ICR (obtenidos de Charles River) mediante sonda oral, 0,5 ml por dosis por animal, con tres animales por grupo de prueba.

55

Después de que hubo pasado el tiempo deseado, se inyectó por la vena del rabo rutinariamente bien 4 o bien 16 h, 0,2 ml de ³H-cortisona 3 μ M en dPBS. El animal se enjauló durante dos minutos seguido por eutanasia en una cámara de CO₂. Tras la expiración, el ratón se eliminó y la sangre se recogió mediante punción cardíaca. La sangre se dejó aparte en un tubo de separación de suero durante no menos de 30 minutos a temperatura ambiente para permitir coagulación adecuada. Después del periodo de incubación, la sangre se separó en suero mediante centrifugación a 3000Xg, 4°C, durante 10 minutos.

60

65

ES 2 293 099 T3

Para analizar los esteroides en el suero, se extrajeron primero con solvente orgánico. Un volumen de 0,2 ml de suero se transfirió a un tubo de microcentrífuga transparente. A esto se añadió un volumen de 1,0 ml de acetato de etilo, seguido por remoción vigorosa durante 1 minuto. Un giro rápido en una microcentrífuga sedimentó las proteínas de suero acuoso y aclaró el sobrenadante orgánico. 0,85 ml de la fase orgánica superior se transfirieron a un tubo de microcentrífuga recién preparado y se secaron. La muestra seca se resuspendió en 0,250 ml de DMSO que contiene una alta concentración de cortisona y cortisol para análisis mediante HPLC.

Una muestra de 0,200 ml se inyectó sobre una columna de cromatografía de C-18 Metachem Inertsil equilibrada en metanol al 30%. Un gradiente lineal lento a metanol al 50% separó los esteroides diana; el seguimiento simultáneo mediante UV en 254 nm del estándar frío en la solución de resuspensión actuó como un estándar interno. La señal de tritio se recogió mediante un detector de radiocromatografía que transfiere datos a software para análisis. La conversión en porcentaje de ³H-cortisona a ³H-cortisol se calculó como la razón de AUC para cortisol sobre el AUC combinado para cortisona y cortisol.

15 *Preparación de compuestos de la invención*

Los compuestos de fórmula estructural I de la invención actual se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados y se ejemplificaron adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no son, sin embargo, para interpretarse como formándose en el único género considerado en la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la invención actual. Aquellos expertos en la técnica comprenderán fácilmente que variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de procedimientos preparativos siguientes se pueden usar para preparar estos compuestos. Los compuestos presentes se aíslan generalmente en su forma neutral, pero el resto de triazol se puede convertir adicionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable mediante disolución en un disolvente orgánico seguida por adición del ácido apropiado y subsiguiente evaporación, precipitación o cristalización. Todas las temperaturas son grados Celsius a menos que se destaque lo contrario. Los espectros de masas (EM) se midieron mediante espectroscopía de masa iónica de electropulverización (ESEM).

La frase “condiciones de reacción de acoplamiento de péptidos estándar” significa acoplar un ácido carboxílico con una amina que usa un agente de activación ácido con una amina que usa un ácido carboxílico con una amina que usa un agente de activación de ácidos tal como EDC, DCC, y BOP en un disolvente inerte tal como diclorometano en presencia de un catalizador tal como HOBT. El uso de grupos protectores para las funcionalidades amina o ácido carboxílico para facilitar la acción deseada y minimizar las reacciones indeseadas está bien documentado. Las condiciones requeridas para eliminar los grupos protectores se encuentran en libros de texto estándar tales como Greene, T., y Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991. Cbz y BOC están usando comúnmente grupos protectores en síntesis orgánica, y se conocen sus condiciones de eliminación por aquellos expertos en la técnica.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 293 099 T3

Abreviaturas Usadas en la Descripción de la Preparación de los compuestos de la invención actual

5	AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
	BOC	t-butiloxicarbonilo
	BBr ₃	tribromuro de boro
10	9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
	Bn	bencilo
	nBuLi	n-butillitio
15	Cbz	benciloxicarbonilo
	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
20	MeOTf	trifluorometanosulfonato de metilo
	CH ₂ Cl ₂	diclorometano
	CH ₂ I ₂	diyodometano
25	(COCl) ₂	cloruro de oxalilo
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
30	DMAP	4-(dimetilamino)piridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
35	Et	etilo
	Et ₃ N	triethylamina
	EtOAc	acetato de etilo
40	Et ₂ Zn	dietilcinc
	H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
	Me	metilo
45	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol

50

55

60

65

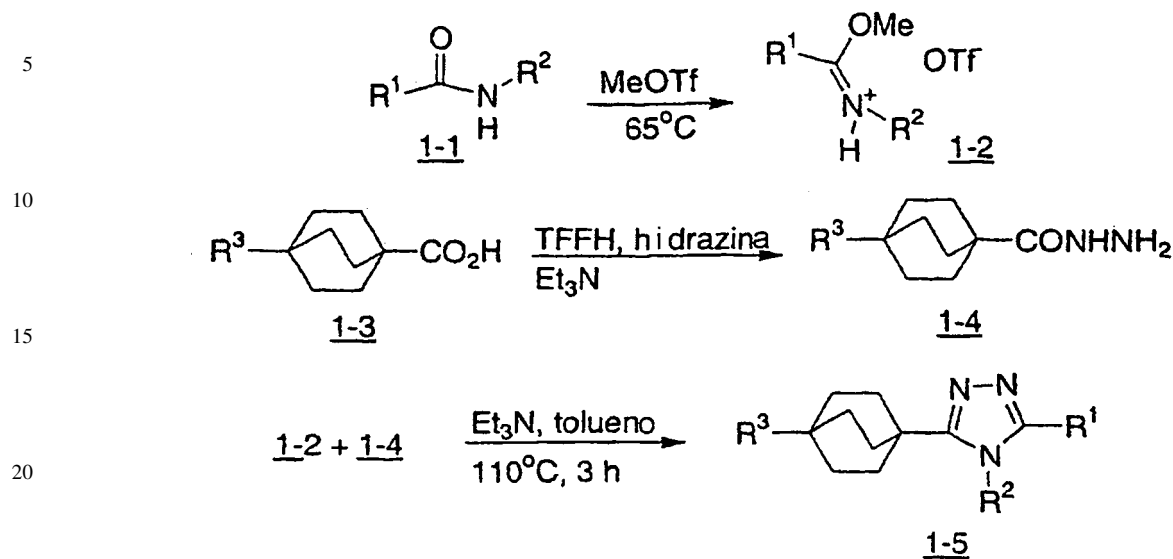
ES 2 293 099 T3

mCPBA	ácido metacloroperbenzoico
EM	espectro de masas
NaBH ₄	borohidruro de sodio
NaHCO ₃	hidrogenocarbonato de sodio
NaOAc	acetato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
Ph	fenilo
PyBROP	hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio
PPh ₃	trifenilfosfina
pir	piridina
SOCl ₂	cloruro de tionilo
TFA	ácido trifluoroacético
TFFH	hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilformamidinio
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico

Esquemas de Reacción 1-5 ilustran los procedimientos empleados en la síntesis de los compuestos de la invención actual de fórmula estructural I. Todos los sustituyentes son como se definen anteriormente a menos que se indique lo contrario.

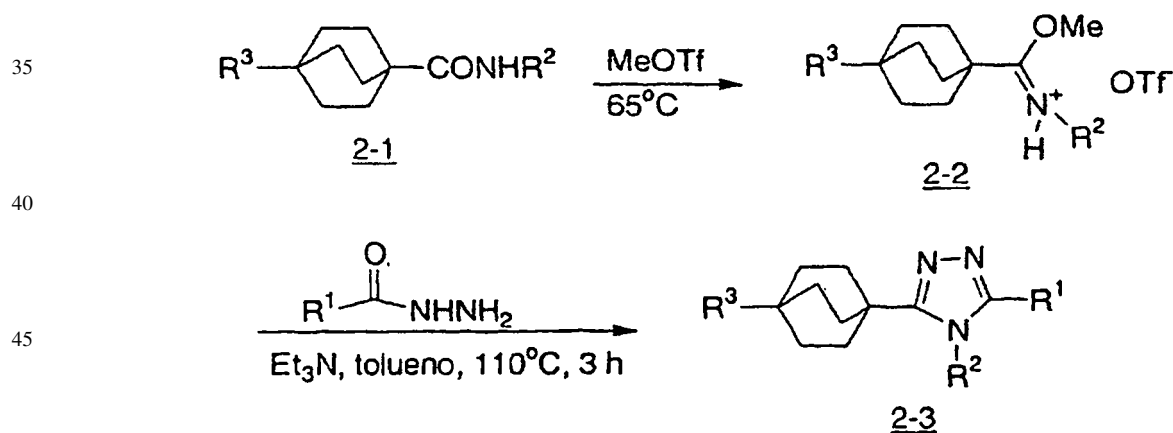
El esquema de reacción 1 ilustra una etapa clave en la síntesis de los compuestos novedosos de fórmula estructural I de la invención actual. Como se muestra en el esquema de reacción 1, una amida secundaria (1-1) (preferida N-Me o N-Et) puede metilarse calentando con triflato de metilo puro con el fin de proporcionar un iminoéter (1-2). Alternativamente otros reactivos de metilación tales como yoduro de metilo o metilsulfato pueden usarse puros o en un disolvente orgánico no nucleofílico. Como se muestra en el esquema 1, un ácido biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (1-3) se convierte en una acilhidrazida (1-4) usando el reactivo de acoplamiento TFFH e hidrazina en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina. Alternativamente, otros reactivos de acoplamiento usados comúnmente para preparar amidas se pueden usar para esta transformación junto con hidrazina. Alternativamente, un éster de biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico se puede calentar con hidrazina para preparar acilhidrazidas (1-4). La azilhidrazida (1-4) e iminoéter (1-2) así producidos pueden calentarse conjuntamente en un disolvente orgánico de alto punto de ebullición tal como tolueno en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina para proporcionar biciclo[2.2.2]octiltriazaoles (1-5) de fórmula estructural I.

Esquema 1



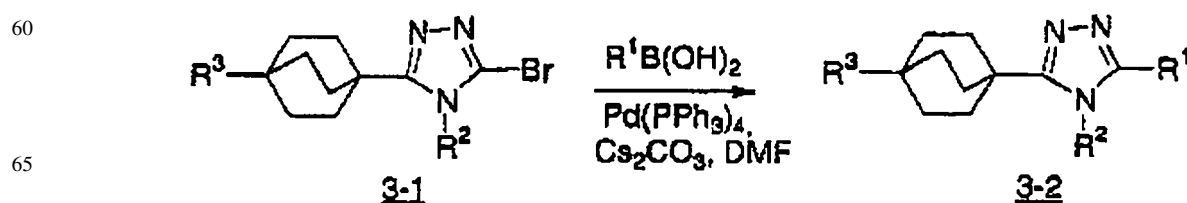
25 Alternativamente, la reacción puede dirigirse en la manera inversa como se describe mediante el esquema de reacción 2. En este procedimiento una amina secundaria (2-1) se preparó a partir de un ácido bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico usando una reacción de acoplamiento de péptidos estándar. Este compuesto se metila para formar el iminoéter (2-2) y se hace reaccionar con una acilhidrazida como se describe para el esquema de reacción 1 para proporcionar bicyclo[2.2.2]octiltriazoles (2-3) de fórmula estructural I.

Esquema 2



55 El esquema de reacción 3 describe una aproximación alterna a compuestos de la invención actual de fórmula estructural I, en la cual la etapa clave es la reacción de acoplamiento de Suzuki catalizada por paladio entre un bicyclo[2.2.2]octilbromotriazol (3-1) y un ácido arilbórico para producir triazoles (3-2) de fórmula estructural I. Las condiciones preferidas usan tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) como el catalizador en disolvente de DMF con carbonato de cesio, pero se pueden emplear otros catalizadores y condiciones, como se reconocen por aquellos expertos en la técnica.

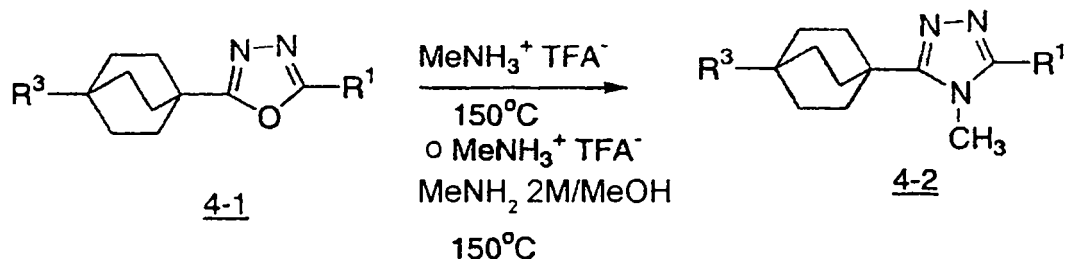
Esquema 3



ES 2 293 099 T3

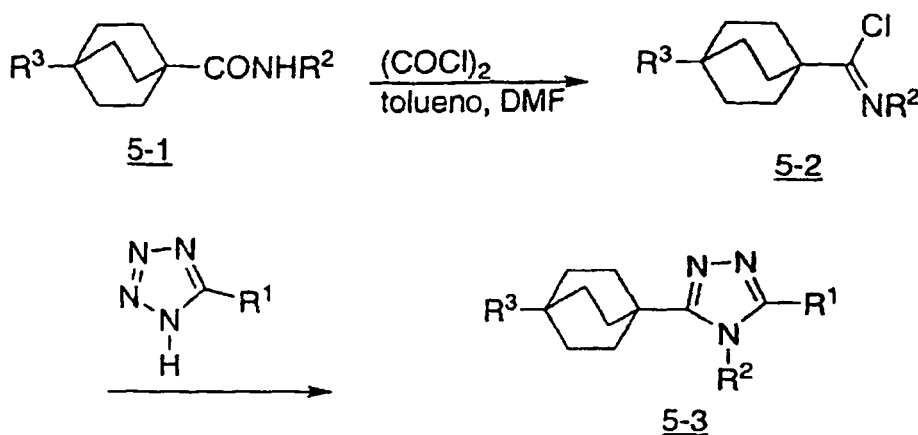
El esquema de reacción 4 describe aún otra aproximación sintética a la formación de compuestos de fórmula estructural I. Usando este procedimiento, 4-(biciclo[2.2.2]octil)oxadiazoles (4-1) se condensan deshidratantemente con metilamina, bien pura en una fusión con trifluoroacetato de metilamonio o en solución de MeOH tamponada. Estas reacciones se llevan a cabo de la mejor forma a temperaturas altas en un reactor de alta presión para prevenir la pérdida de metilamina.

Esquema 4



El esquema de reacción 5 describe aún otra aproximación sintética a la formación de compuestos de fórmula estructural I. Usando este procedimiento, las biciclo[2.2.2]octilcarboxamidas (5-1) se convierten en iminocloruros (5-2), usando un reactivo tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, oxicloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo, opcionalmente en la presencia de DMF. El iminocloruro (5-2) se condensa con una ariltetrazol en un disolvente orgánico inerte de alto punto de ebullición tal como tolueno para proporcionar el triazol (5-3).

Esquema 5



Preparación de Intermedios [2.2.2]biciclooctilo

Los procedimientos usados en la preparación de [2.2.2]biciclooctilo para usar en la preparación de compuestos de la invención actual se proporcionan más adelante.

Esquemas intermedios 1-4 describen la preparación de oxadiazoles, los cuales son intermedios importantes para la síntesis de compuestos de fórmula estructural I. Esto se puede convertir en compuestos de fórmula estructural I usando, por ejemplo, las reacciones descritas en el esquema de reacción 4.

El esquema intermedio 1 muestra un procedimiento preferido para la preparación de oxadiazoles por medio de la deshidratación de diacilhidrazidas usando un reactivo deshidratante tal como cloruro de tionilo. Alternativamente, se pueden emplear otros reactivos deshidratantes tales como oxicloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo o cloruro de oxalilo. Las diacilhidrazidas se pueden preparar preferencialmente a partir de una hidracida y un ácido activado, tal como un cloruro ácido, en presencia de una base de amina terciaria. Alternativamente, las reacciones de acoplamiento de péptidos estándar se pueden emplear para preparar la diacilhidrazida a partir de una hidracida y un ácido carboxílico.

El esquema intermedio 2 muestra un reactivo útil para la deshidratación de diacilhidrazidas a oxadiazoles, a saber, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-3-io. Este reactivo en un disolvente no polar (se prefiere cloruro de metileno) junto con una base de amina terciaria (se prefiere trietilamina) dio los intermedios de oxadiazol deseados en una manera eficiente.

ES 2 293 099 T3

El esquema intermedio 3 muestra un reactivo preferido para la formación en un recipiente (a partir de una hidracida y un ácido carboxílico) y deshidratación de diacilhidrazidas a oxadiazoles: cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-3-io. Este reactivo en un disolvente no polar (se prefiere cloruro de metileno) junto con una base de amina terciaria (se prefiere trietilamina) dio los intermedios de oxadiazol deseados en una manera eficiente.

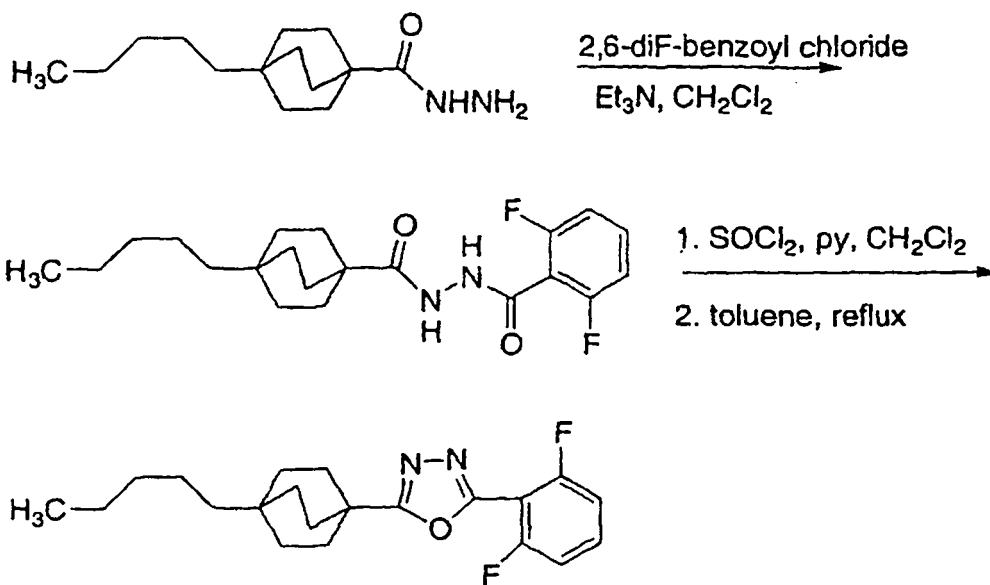
5

Esquema intermedio 4 muestra un procedimiento eficiente para la formación de oxadiazoles a partir de amidas secundarias e hidrazidas. La amida secundaria (preferida N-Me o N-Et) se puede metilar calentando con triflato de metilo puro con el fin de proporcionar un iminoéter. Alternativamente otros reactivos de metilación tales como yoduro de metilo o metilsulfato pueden usarse puros o en un disolvente orgánico no nucleofílico. Calentar el iminoéter así formado en un disolvente orgánico inerte de alto punto de ebullición en la presencia de una hidracida proporciona oxadiazoles como se muestra en el esquema.

10

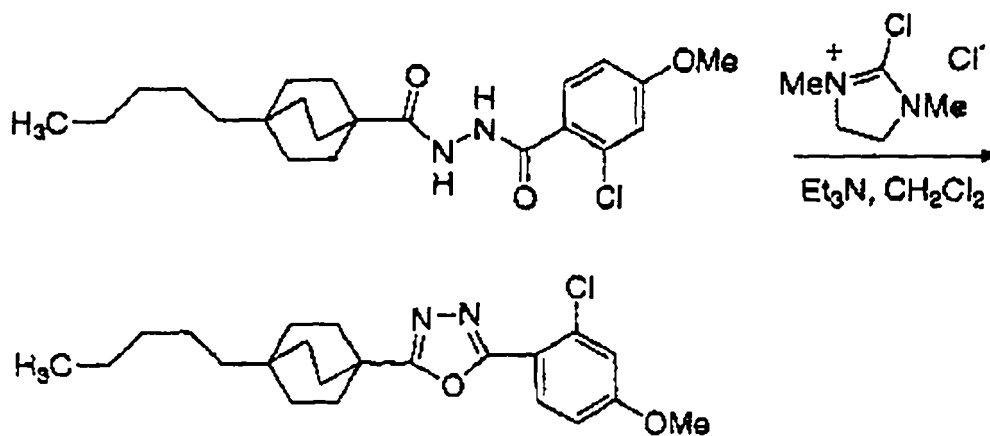
Esquema intermedio 1

15



Esquema intermedio 2

45



ES 2 293 099 T3

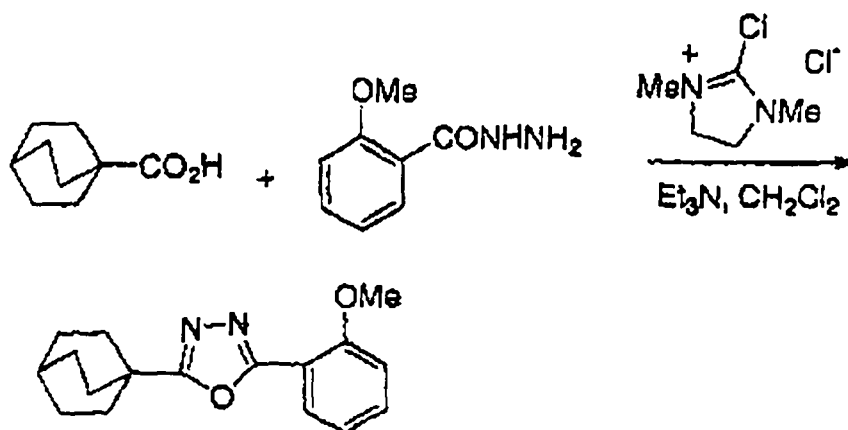
Esquema intermedio 3

5

10

15

20



Esquema intermedio 4

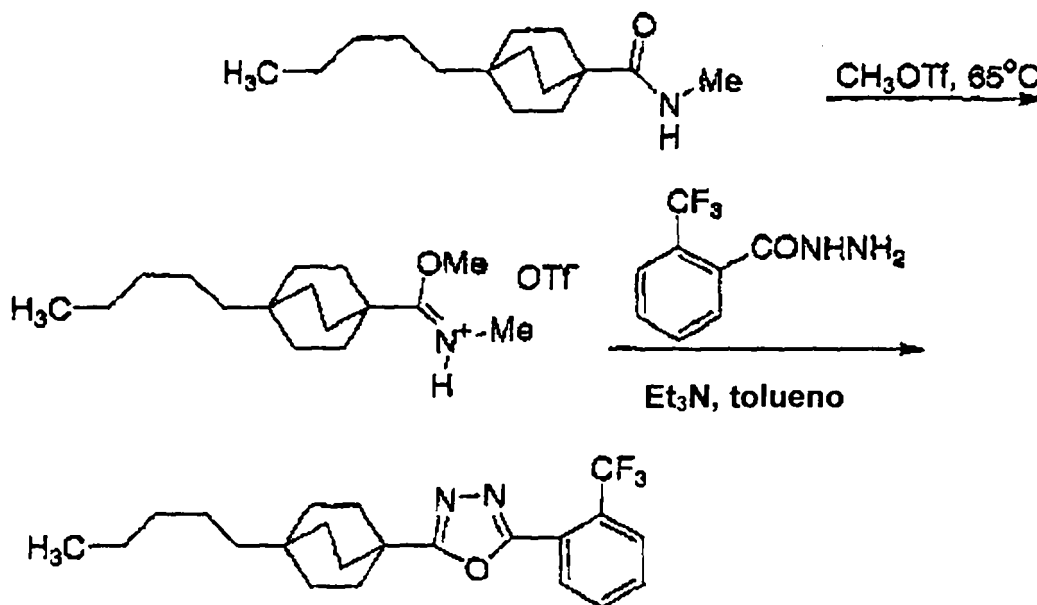
25

30

35

40

45



Esquema intermedio 5 muestra un procedimiento preferido para la síntesis de ácido biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico.

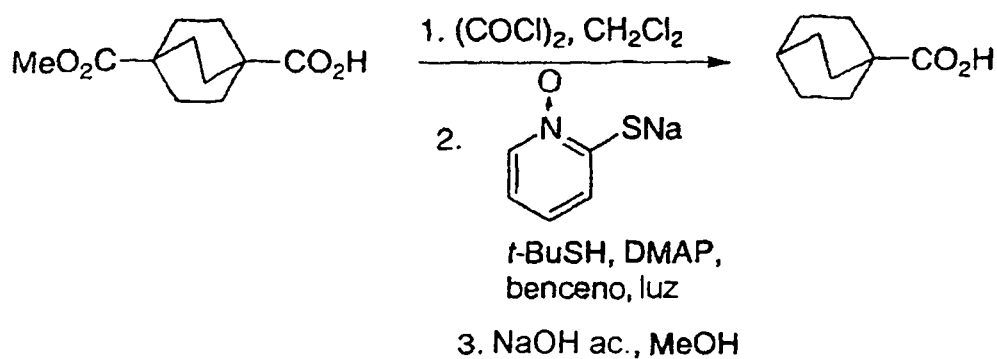
50

Esquema intermedio 5

55

60

65



ES 2 293 099 T3

Esquemas intermedios 6 y 7 muestran procedimientos preferidos para la preparación de ácidos biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílicos con un grupo heteroarilo en la posición de R³ como se da mediante fórmula estructural I. Se pueden preparar oxadiazoles en la posición R³ mediante la condensación de un ácido biciclo[2.2.2]octil-1-carboxílico con una amidoxima como se muestra en el esquema intermedio 6. Un reactivo útil para este acoplamiento es CDI. Alternativamente, se pueden emplear otros reactivos útiles para deshidratación de reacciones de acoplamiento de péptidos. Esquema intermedio 7 ilustra un procedimiento preferido para la síntesis de un intermedio de compuestos de fórmula estructural I que llevan un grupo tiazol en la posición R³.

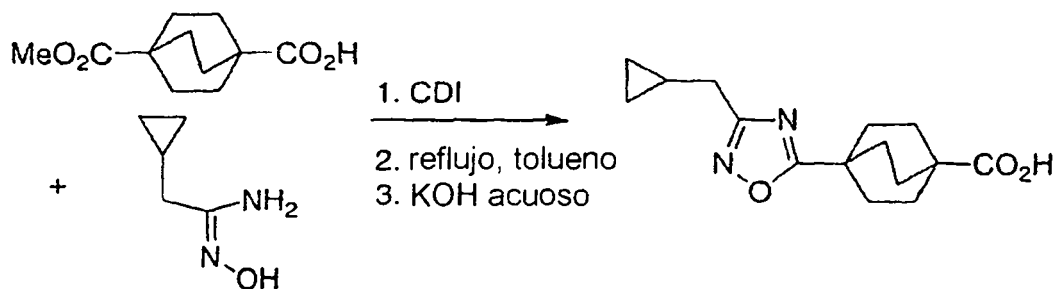
10

Esquema intermedio 6

15

20

25



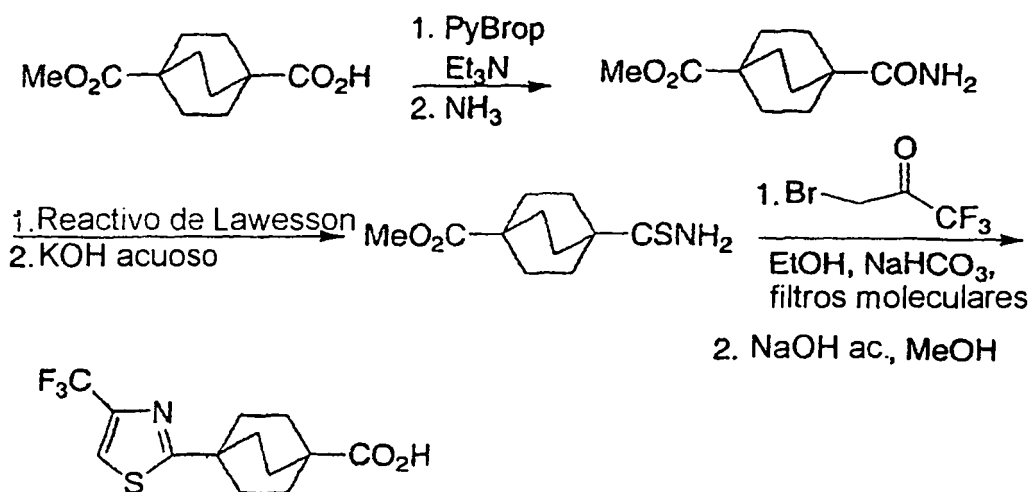
Esquema intermedio 7

30

35

40

45



50

55

60

65

Esquemas intermedios 8-14 muestran procedimientos preferidos para la preparación de intermedios de ácidos biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílicos en la síntesis de compuestos de fórmula estructural I con diversos grupos alquilo o alquenilo o alquilsustituídos en la posición R³. Una reacción clave es la reacción de Wittig llevada a cabo en un biciclo[2.2.2]octano-1-carboxaldehído, como se muestra en el esquema intermedio 8. El doble enlace en el producto de esta reacción se puede hidrogenar para generar un grupo alquilo de longitud y carácter variables (los cuales llegarán a ser el sustituyente R³ en fórmula estructural I), dependiendo del reactivo de Wittig, como se muestra en el esquema intermedio 9. Alternativamente, el doble enlace se puede usar para introducir otra funcionalidad, tal como el grupo hidroxilo o fluoro, como se muestra en el esquema intermedio 10. El aldehído por sí mismo se puede usar para proporcionar el grupo difluorometilo en posición R³, como se muestra en esquema intermedio 11. El producto alqueno de la reacción de Wittig puede sufrir numerosas otras transformaciones, por ejemplo, ciclopropanación, como se ilustra en esquema intermedio 12. Alternativamente, el reactivo de Wittig puede contener un grupo funcional remoto, por ejemplo, un cetal, como se ilustra en esquema intermedio 13. Este grupo funcional puede sufrir transformaciones de grupo funcional características después de la secuencia de Wittig/reducción, por ejemplo, la hidrólisis de un cetal a una cetona, como se ilustra en el esquema intermedio 13, o la reducción de un cetal a un alcohol como se ilustra en el esquema intermedio 14. De esta manera se pueden obtener compuestos de fórmula estructural I con una diversidad de sustituyentes R³ diferentes. Los ejemplos específicos dados se desean para comunicar principios generales y no se desean para limitar el alcance a los sustituyentes R³.

ES 2 293 099 T3

Esquema intermedio 8

5

**Reacción
de Wittig**

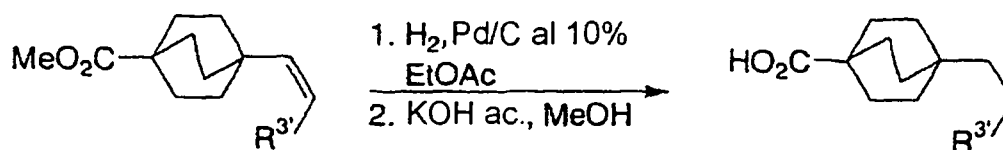
10



15

Esquema intermedio 9

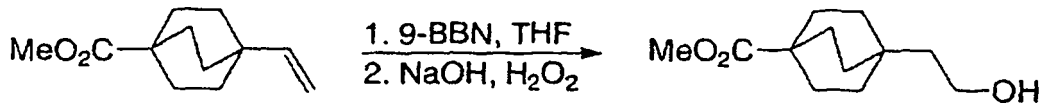
20



25

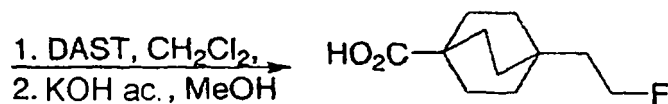
Esquema intermedio 10

30



35

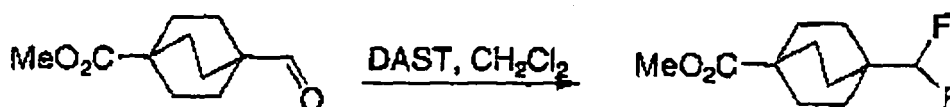
40



45

Esquema intermedio 11

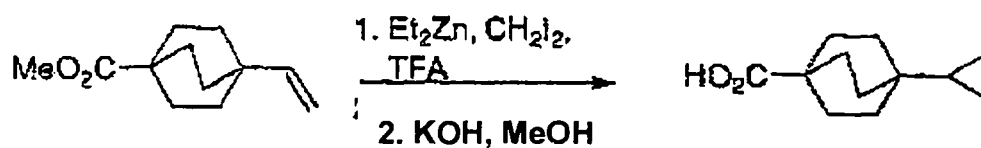
50



55

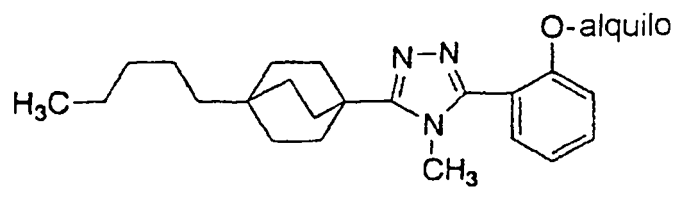
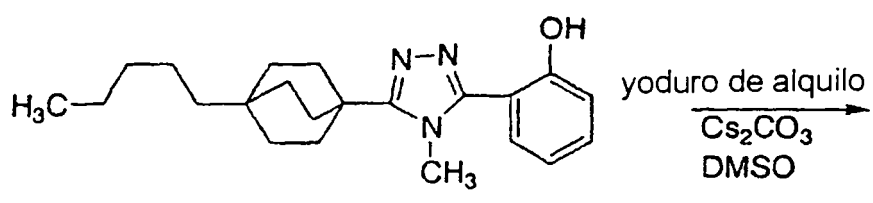
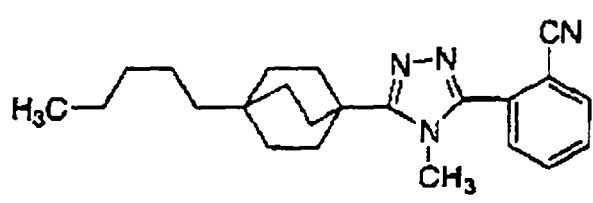
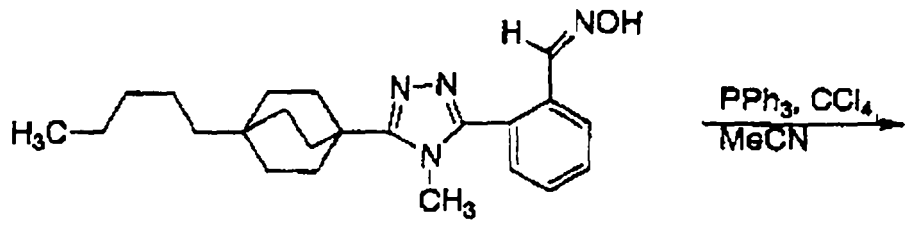
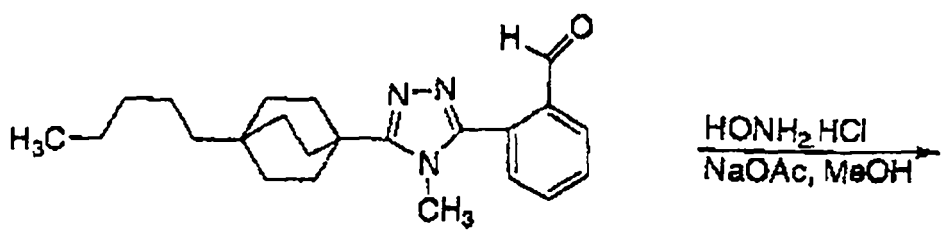
Esquema intermedio 12

60

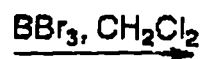
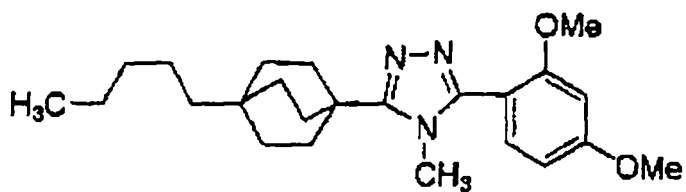


65

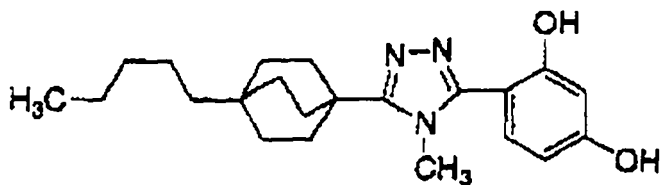
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



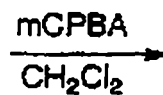
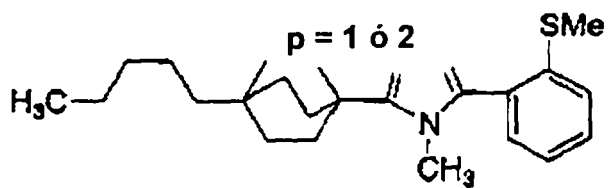
5



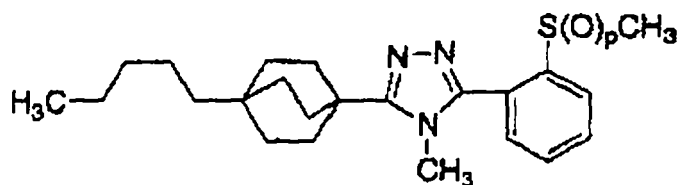
10



15



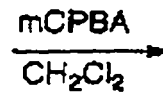
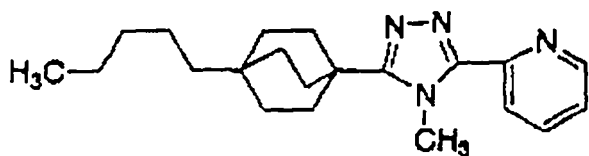
25



30

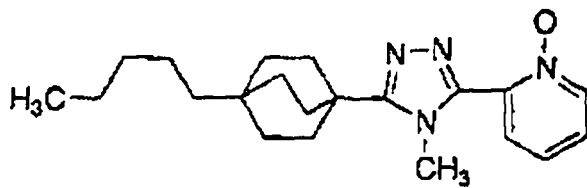
p = 1 or 2

35



40

45

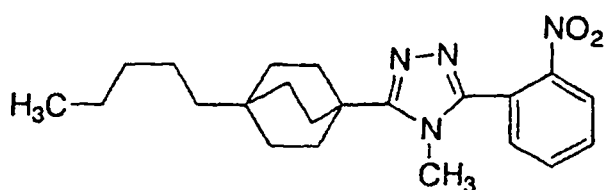


50

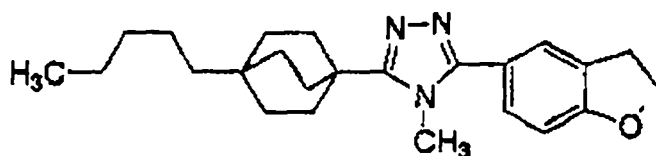
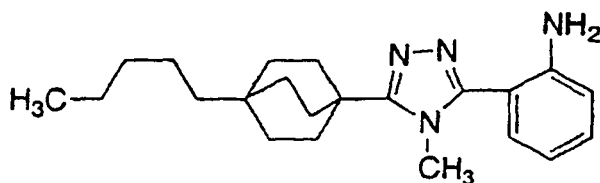
55

60

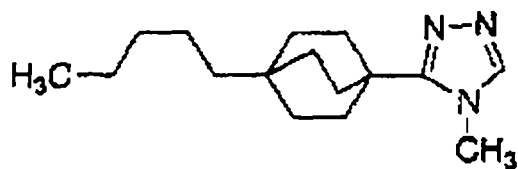
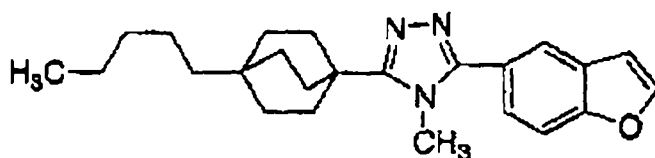
65



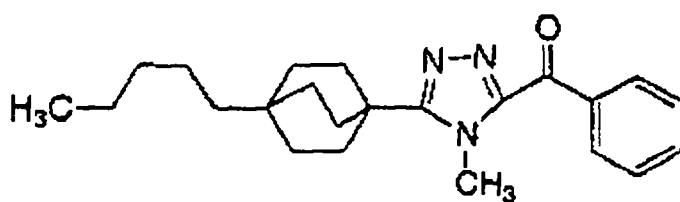
AIBN, benceno
 $\xrightarrow{\text{HNO}_3 \text{ al } 20\%}$



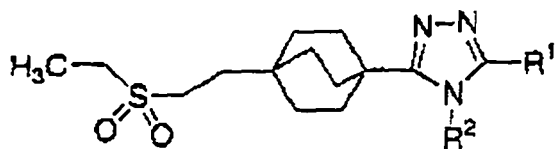
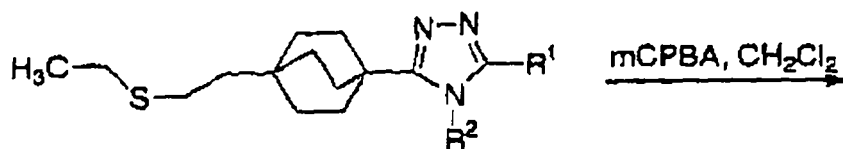
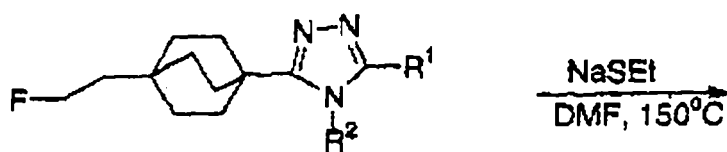
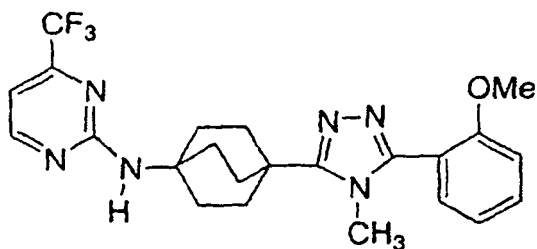
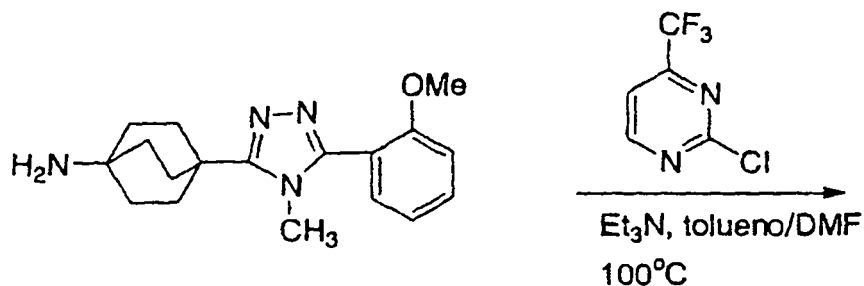
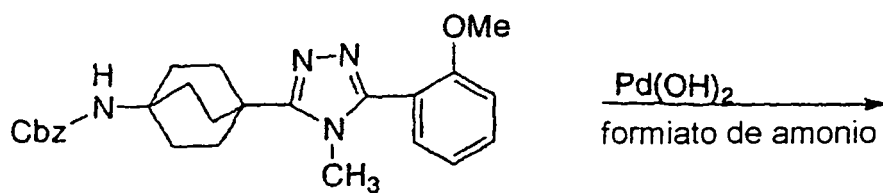
AIBN, benzene
 benzoato de metilo

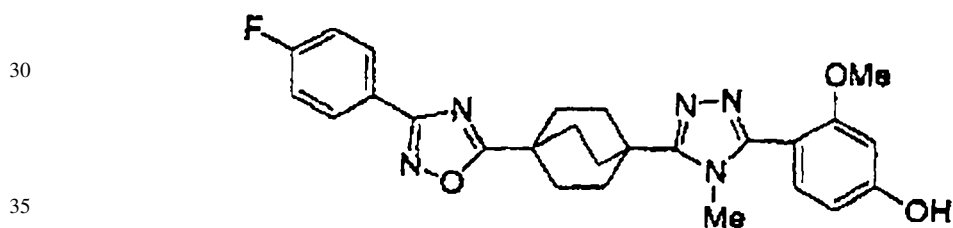
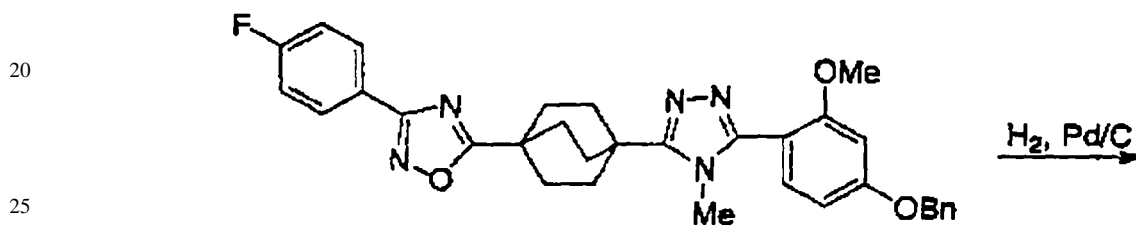
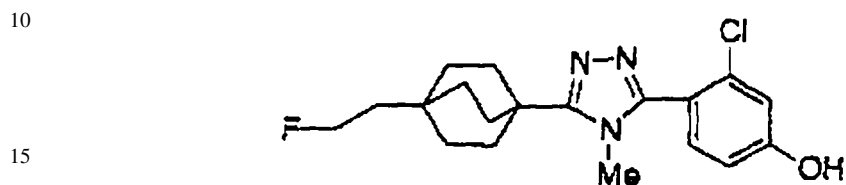
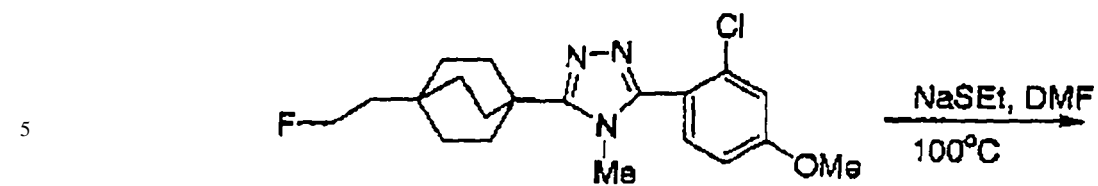


$\xrightarrow{\text{n-BuLi, THF}}$
 methyl benzoate



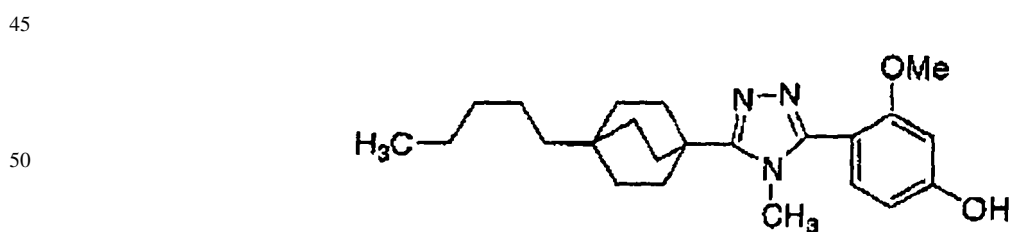
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65





40 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no son para interpretarse como que limitan el alcance de la invención en cualquier manera.

Ejemplo 1

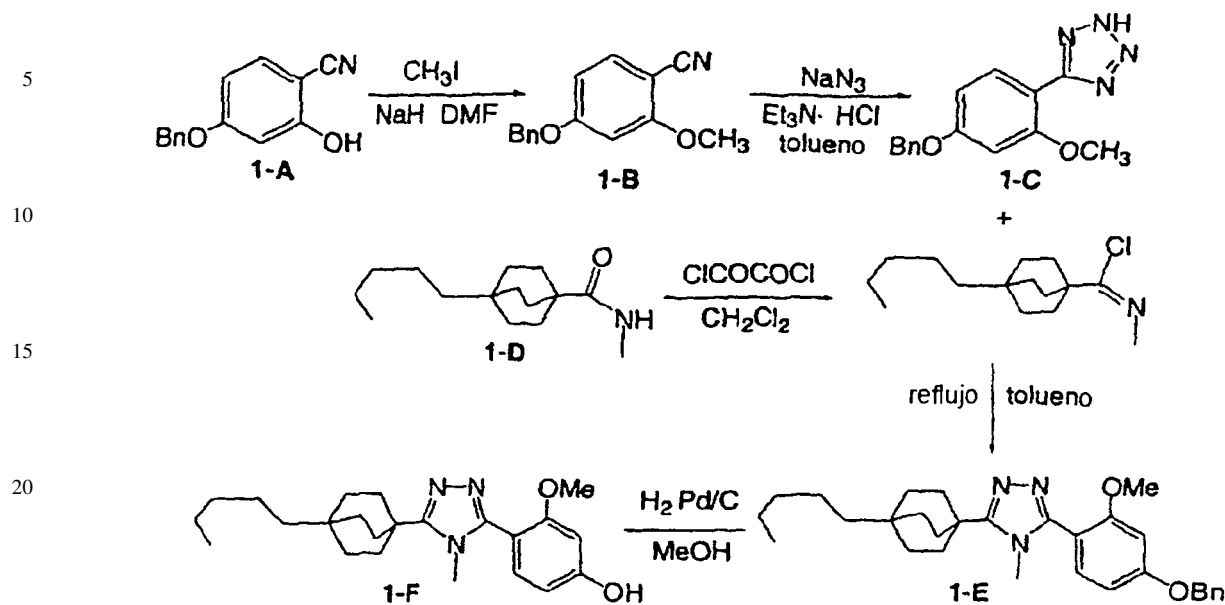


55

60

65

3-metoxi-4-[4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol (1-F)



Etapa A

A una solución magnéticamente agitada de 4-benciloxi-2-hidroxibenzonitrilo (1-A, documento WO 00/69841) (7,95 g, 35,3 mmol) y yodometano (5,43 ml, 87,2 mmol) en DMF (90 ml) enfriada a -5° se añadió todo de una vez hidruro de sodio (dispersión al 60%, 2,17 g, 54,2 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min., se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante unas 2 h adicionales. La mayoría del DMF se retiró *a vacío*, y el residuo se fraccionó entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada y se secaron (MgSO_4). El residuo después de la eliminación del disolvente *a vacío* se trituró con hexano y se cromatografió en gel de sílice con hexanos- CH_2Cl_2 (2:3) dando 4-benciloxi-2-metoxibenzonitrilo (1-B). EM: m/z 240 (M+1); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,47 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,36-7,45 (m, 5H), 6,58 (dd, 1H, $J = 2,3, 8,4$ Hz), 6,57 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 5,10 (s, 2H), 3,88 (s, 3H) ppm.

Etapa B

Una suspensión vigorosamente agitada de 4-benciloxi-2-metoxibenzonitrilo (1-B) (1,20 g, 5,0 mmol), azida sódica (732 mg, 11,3 mmol), y clorhidrato de trietilamina (1,54 g, 11,3 mmol) en tolueno (6 ml) se calentó a 110° durante 48 h. La suspensión marrón se enfrió, se añadió agua (15 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó y se extrajo con agua (5 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron a aproximadamente pH 1 con HCl concentrado. La goma que precipitó inicialmente solidificó tras agitar durante 30 min. El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó dando 5-[4-(benciloxi)-2-metoxifenil]-2H-tetrazol (1-C). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 12,9 (vs, 1H), 7,37 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,34-7,48 (m, 5H), 6,78 (dd, 1H, $J = 2,3, 8,7$ Hz), 6,70 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 5,15 (s, 2H), 4,05 (s, 3H) ppm.

Etapa C

Se añadió cloruro de oxalilo (3,49 ml, 40 mmol) gota a gota a una solución de N-metil-4-pentilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (1-D) (952 mg, 4,0 mmol) en CH_2Cl_2 seco a temperatura ambiente. Después de remitida la evolución de gas vigorosa, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El CH_2Cl_2 se eliminó cuidadosamente *a vacío* a temperatura ambiente y después a 50° . El residuo jaraboso transparente se disolvió en tolueno (8 ml) y se añadió 5-[4-(benciloxi)-2-metoxifenil]-2H-tetrazol (1-C) (1,13 g, 4,0 mmol). La mezcla se calentó a 120° durante 9 h. La mezcla se enfrió, y el sólido precipitado se filtró, se lavó con tolueno y se secó proporcionando la sal clorhidrato de triazol. La sal se fraccionó entre CH_2Cl_2 y K_2CO_3 acuoso al 10%. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Los extractos de CH_2Cl_2 combinados se secaron (MgSO_4) y se evaporaron *a vacío*. El residuo se cromatografió en gel de sílice con MeOH al 5%/ CH_2Cl_2 dando 3-[4-(benciloxi)-2-metoxifenil]-4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol (1-E). EM: m/z 474 (M+1); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,33-7,47 (m, 6H), 6,65 (dd, 1H, $J = 2,3, 8,5$ Hz), 6,60 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 5,10 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,08 (m, 6H), 1,51 (m, 6H), 1,00-1,35 (m, 8H), 0,89 (t, 3H, $J = 7,2$) ppm.

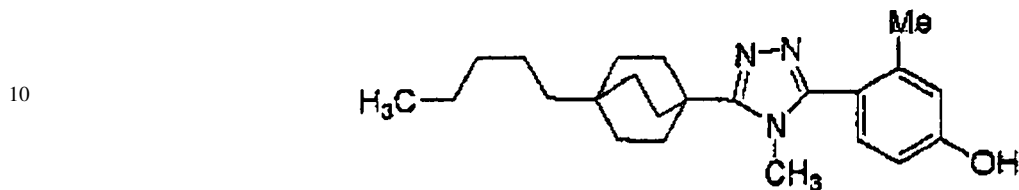
Etapa D

Una solución de 3-[4-(benciloxi)-2-metoxifenil]-4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol (1-E) (272 mg, 0,572 mmol) en MeOH (8 ml) se hidrogenó durante 19 h con catalizador Pd/C al 10% (27 mg) a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se filtró y lavó con MeOH. El MeOH se eliminó *a vacío* proporcionando

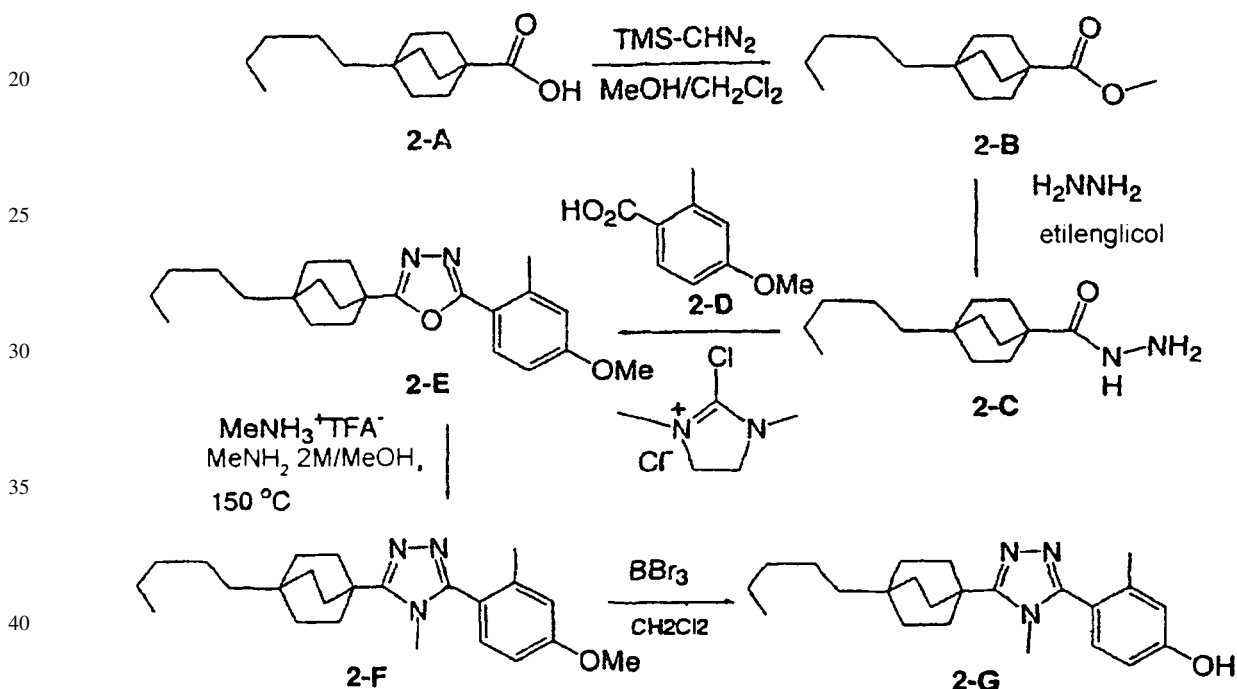
ES 2 293 099 T3

3-metoxi-4-[4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol (1-F). EM: m/z 384 (M+1); RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9,94 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, $J = 8,3$), 6,53 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 6,46 (dd, 1H, $J = 2,2, 8,2$ Hz), 3,72 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 1,95 (m, 6H), 1,44 (m, 6H), 1,07-1,33 (m, 8H), 0,86 (t, 3H, $J = 7,2$).

5 Ejemplo 2



15 3-metil-4-[4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol (2-G)



Etapa A

50 Se añadió lentamente (trimetilsilil)diazometano (2M/hexano, 53 ml, 106 mmol) a una solución de ácido 4-pentilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (2-A) (20,3 g, 90,6 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) y metanol (40 ml) hasta que persistió el color amarillo. Después de agitar durante 10 min. a temperatura ambiente, la solución se concentró a vacío dando 4-pentilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (2-B). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (t, 3H); 1,20 (m, 8H); 1,39 (m, 6H); 1,77 (m, 6H); 3,65 (s, 3H) ppm.

Etapa B

55 Se añadió hidrazina (anhidra, 103 ml, 88,7 mmol) a una solución de 4-pentilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (2-B) en etilenglicol (180 ml) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 17 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (1500 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 600 ml). Los extractos combinados se lavaron dos veces con agua, salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío proporcionando 4-pentilbiciclo[2.2.2]octano-1-carbohidrazida (2-C). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (t, 3H); 1,21 (m, 8H); 1,43 (m, 6H); 1,74 (m, 6H); 3,85 (s amplia, 2H); 6,81 (s amplia, 1H) ppm.

Etapa C

65 Se añadió cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-3-ilo (5,07 g, 30,0 mmol) a una solución de ácido 2-metil-4-metoxibenzoico (2-D) (856 mg, 5,0 mmol) y 4-pentilbiciclo[2.2.2]octano-1-carbohidrazida (2-C) (1,25 g, 5,25 mmol) en cloruro de metileno (60 ml) seguido por trietilamina (8,36 ml, 60 mmol) y la mezcla se agitó temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua, HCl 1N, NaHCO_3 al 10%, salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

(gel de sílice, hexano:acetato de etilo, 9:1) dando 2-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-1,3,4-oxadiazol (2-E). Espectro de Masas: 369 (M+1); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (t, 3H); 1,27 (m, 8H); 1,56 (m, 6H); 2,03 (m, 6H); 2,70 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 6,86 (m, 2H); 7,89 (d, 1H) ppm.

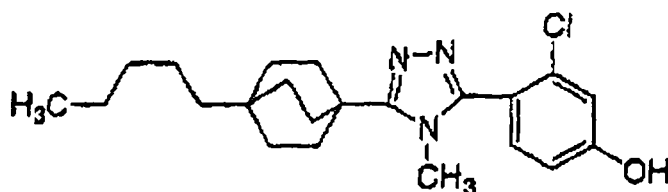
5 Etapa D

Trifluoroacetato de 2-(4-metoxi-2-metilfenil)-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-1,3,4-oxadiazol (2-E) (988 mg, 2,68 mmol), trifluoroacetato de metilamonio (9,72 g, 67 mmol, preparado combinando cantidades equimoleculares de metilamina y ácido trifluoroacético en éter seguido por concentración *a vacío*), y metilamina (2M/MeOH, 33 ml, 67 mmol) se agitaron conjuntamente en una bomba de vidrio a 150°C durante 114 h. La mezcla se concentró *a vacío* y el residuo se fraccionó entre cloruro de metileno y agua. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno y los extractos combinados lavados con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo:hexano, 7:3, después 9:1) dando 3-(4-metoxi-2-metilfenil)-4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol (2-F). Espectro de masas: 382 (M + 1); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (t, 3H); 1,27 (m, 8H); 1,56 (m, 6H); 2,12 (m, 6H); 2,18 (s, 3H); 3,49 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 6,85 (m, 2H); 7,24 (d, 1H) ppm.[^]

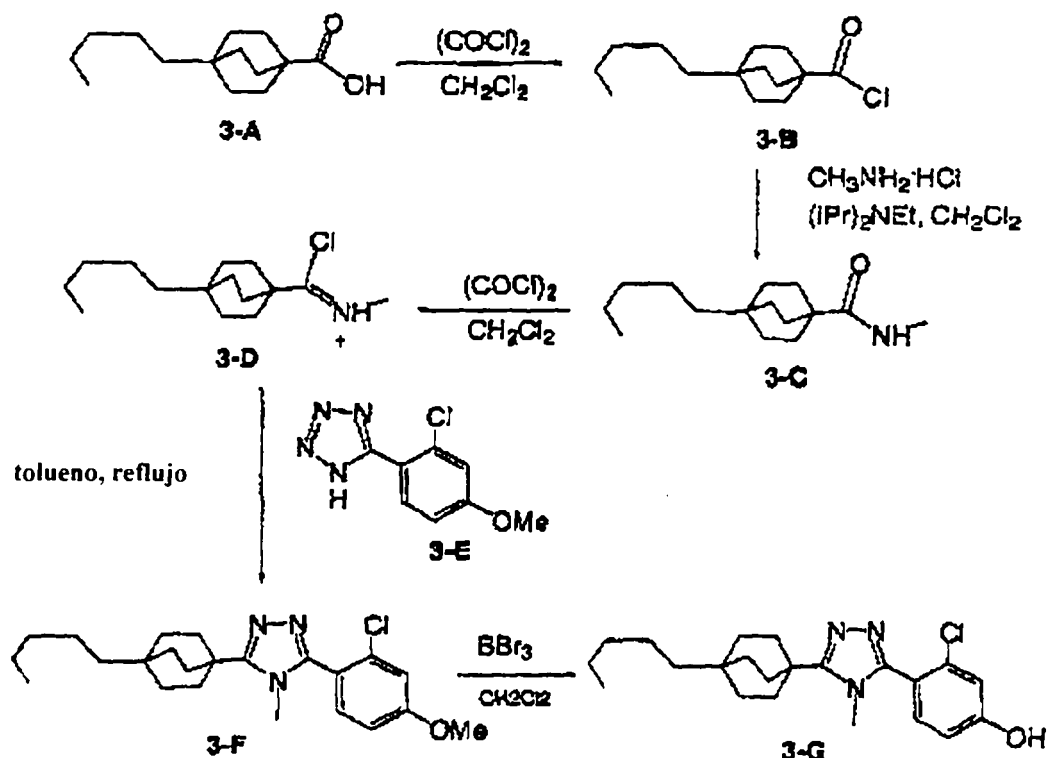
Etapa E

Se añadió tribromuro de boro (1M/CH₂Cl₂, 3,21 ml, 3,21 mmol) a una solución de 3-(4-metoxi-2-metilfenil)-4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol (2-F) (410 mg, 1,07 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se lavó con agua, NaHCO₃ al 10%, se secó (MgSO₄) y se concentró *a vacío*. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, MeOH:cloruro de metileno, 5:95) proporcionando 3-metil-4-[4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol (2-G). Espectro de masas: 393 (M + 1); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (t, 3H); 1,27 (m, 8H); 1,56 (m, 6H); 1,97 (s 3H); 2,12 (m, 6H); 3,50 (s, 3H); 6,65 (m, 2H); 6,98 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 3



3-cloro-4-[4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol (3-G)



ES 2 293 099 T3

Etapa A

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (505 μ l, 5,79 mmol) a una mezcla de ácido 4-pentilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (3-A) en cloruro de metileno (10 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró *a vacío* dando cloruro de 4-pentilbiciclo[2.2.2]octano-1-carbonilo (3-B). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (t, 3H), 1,21 (m, 8H); 1,45 (m, 6H); 1,88 (m, 6H) ppm.

Etapa B

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,44 ml, 11,1 mmol) a una mezcla de ácido 4-pentilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (3-A) (1,09 g, 4,45 mmol) y se añadió clorhidrato de metilamina (1,5 g, 22,3 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de diluir con cloruro de metileno, la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró *a vacío* dando *N*-metil-4-pentilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (3-C). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,91 (t, 3H); 1,22 (m, 8H); 1,43 (m, 6H); 1,77 (m, 6H); 2,82 (d, 3H) ppm.

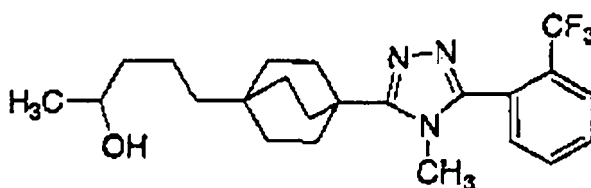
Etapa C

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (846 μ l, 9,7 mmol) a una solución de *N*-metil-4-pentilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (3-C) (230 mg, 0,97 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se eliminaron el disolvente y el reactivo en exceso *a vacío* proporcionando cloruro de *N*-metil-4-pentilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboximidofilo (3-D). Se añadió tolueno (1,5 ml) seguido por 5-(2-cloro-4-metoxifenil)-1H-tetrazol (3-E) (204 mg, 0,97 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se filtró, se lavó con tolueno frío, hexano, se disolvió en cloruro de metileno, se secó (MgSO_4) y se concentró *a vacío* proporcionando 3-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol (3-F). Espectro de masas: 402 ($M + 1$); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,94 (t, 3H); 1,27 (m, 8H); 1,56 (m, 6H); 2,13 (m, 6H); 3,56 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 6,95 (dd, 1H); 7,07 (d, 1H); 7,43 (d, 1H).

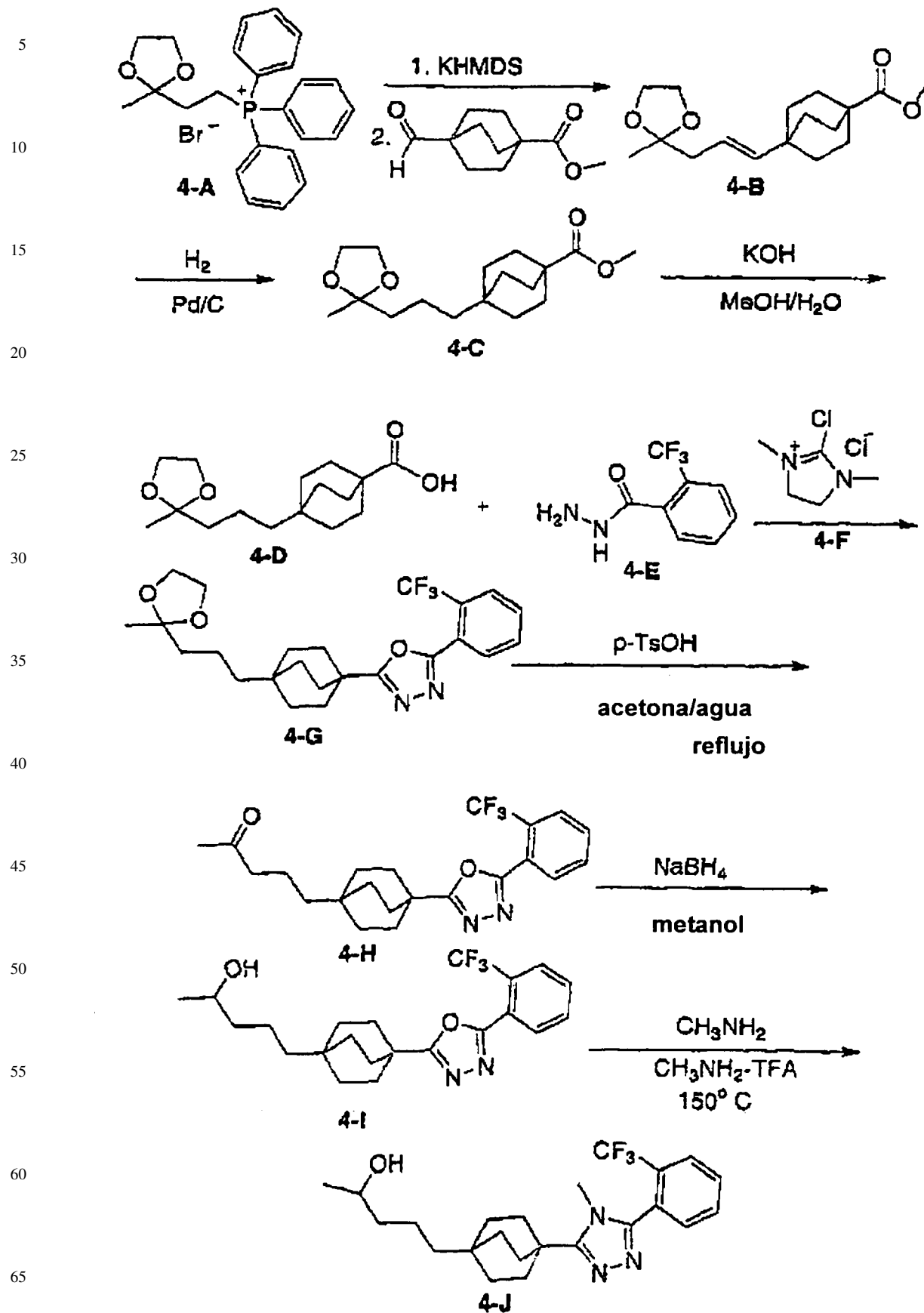
Etapa D

Se añadió tribromuro de boro (135 μ l, 1,43 mmol) gota a gota a una solución de 3-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol (3-F) (287 mg, 0,714 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La solución se lavó con agua, NaHCO_3 al 10%, se secó (MgSO_4) y se concentró *a vacío* y el residuo purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 5%/cloruro de metileno) proporcionando 3-cloro-4-[4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol (3-G). Espectro de masas: 388 ($M + 1$); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,93 (t, 3H); 1,26 (m, 8H); 1,56 (m, 6H); 2,13 (m, 6H); 3,58 (s, 3H); 6,69 (dd, 1H); 6,92 (d, 1H); 7,09 (d 1H) ppm.

Ejemplo 4



5-(4-{1-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1-H-1,2,4-triazol-3-il}biciclo[2.2.2]oct-1-il)pentan-2-ol (4-J)



ES 2 293 099 T3

Etapa A

Se agitó bromuro de [2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil](trifenil)fosfonio (4-A, *síntesis*: 532 (1986)) (5,99 g, 12,7 mmol) en THF seco (200 ml). Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (20,4 ml, solución 2M en tolueno, 10,2 mmol). La reacción se dejó agitar durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió después a -78°C. Se añadió 4-formilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo a -78°C mediante cánula. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda una noche. Se redujo el volumen mediante evaporación de THF *a vacío*. Se añadieron 100 ml de agua. La mezcla se estratificó después con 100 ml de éter dietílico. El éter se extrajo y se secó (MgSO₄). El producto se purificó (4-[(1*E*)-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)prop-1-enil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (4-B)) mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con mezcla de acetato de etilo-hexano 10/90.

Etapa B

Se agitó 4-[(1*E*)-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)proa-1-henil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (4-B) (1,1 g) en etanol (75 ml). Se añadió una paletada de punta de espátula de Pd al 10% en carbono (150 mg). Se añadió un balón de hidrógeno y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Se filtró el paladio-en-carbono y el etanol se retiró *a vacío* proporcionando 4-[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (4-C).

Etapa C

Se agitó 4-[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propia]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (4-C) (1,0 g, 3,38 mmol) en una solución de metanol al 90% y agua al 10% (50 ml). Se añadió exceso de hidróxido de potasio (2,0 g). La mezcla se sometió a reflujo durante toda una noche. La mezcla enfriada se acidificó con ácido clorhídrico 1N (100 ml) y después se lavó dos veces con acetato de etilo (100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄). Se eliminó acetato de etilo *a vacío* produciendo ácido 4-[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico puro (4-D).

Etapa D

Se combinó ácido 4-[3-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)propil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (4-D) (0,200 g, 0,708 mmol) con hidracida 2-(trifluorometil)benzoica (4-E) (0,173 g, 0,847 mmol) y se azeotropó dos veces con tolueno. La mezcla se agitó después en cloruro de metileno (10 ml). Se añadió cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (4-F) (0,718 g, 4,25 mmol) seguido por 1,184 ml de trietilamina. La reacción se dejó agitar durante 2 horas. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua. El oxadiazol resultante, 2-{4-[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propia]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol (4-G) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con mezcla de acetato de etilo-hexano 50/50.

Etapa E

Se agitó 2-{4-[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol (4-G) (0,158 g) en una mezcla de acetona al 90%/agua al 10% (20 ml). Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (10 mg) a la solución. La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. El volumen se redujo mediante evaporación de acetona *a vacío*. La mezcla se estratificó después con acetato de etilo (25 ml) y se saturó con solución de bicarbonato de sodio (25 ml). La fase de acetato de etilo se extrajo y se secó (MgSO₄). El disolvente se eliminó *a vacío* proporcionando 5-(4-{5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[2.2.2]oct-1-il)pentan-2-ona pura (4-H).

Etapa F

Se agitó 5-(4-{5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[2.2.2]oct-1-il)pentan-2-ona (4-H) (0,072 g) en metanol (2 ml) a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (20 mg). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente. La mezcla se estratificó después con acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). La fase de acetato de etilo se extrajo y secó (MgSO₄). El disolvente se eliminó *a vacío* proporcionando 5-(4-{5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[2.2.2]oct-1-il)pentan-2-ol puro (4-I).

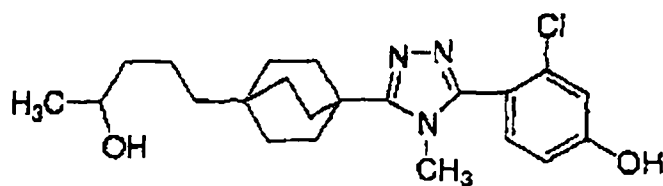
Etapa G

Se situó 5-(4-{5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[2.2.2]oct-1-il)pentan-2-ol (4-I) (50 mg) en un vial sellado en una solución de metilamina 2M en metanol (2,5 ml). Se añadió una paletada pequeña de espátula de sal TFA de metilamina y el vial se selló. El vial sellado se calentó a 150°C durante 3 días. La reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml), se lavó con agua (15 ml), y se secó (MgSO₄). Se eliminó acetato de etilo *a vacío*. El producto, 5-(4-{1-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1-*H*-1,2,4-triazol-3-il}biciclo[2.2.2]oct-1-il)pentan-2-ol (4-J), se purificó mediante HPLC de fase reversa preparativa en una columna de gel de sílice C-18 usando un gradiente de acetonitrilo-agua tamponado con ácido trifluoroacético al 0,1%. El efluente que contiene el triazol puro se hizo básico con NaHCO₃ al 10%, se evaporó *a vacío* eliminando la mayoría del acetonitrilo, y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y evaporó, y el residuo se secó *a vacío* proporcionando el compuesto deseado. EM (ESI⁺) = 422,5 (M+1); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,21 (2H, m), 1,23 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,29 (2H, m), 1,57 (6H, m), 2,13 (6H, m), 3,47 (3H, s), 3,85 (1H, m), 7,51 (1H, m), 7,70 (2H, m), 7,85 (1H, m) ppm.

Ejemplo 5

5

10

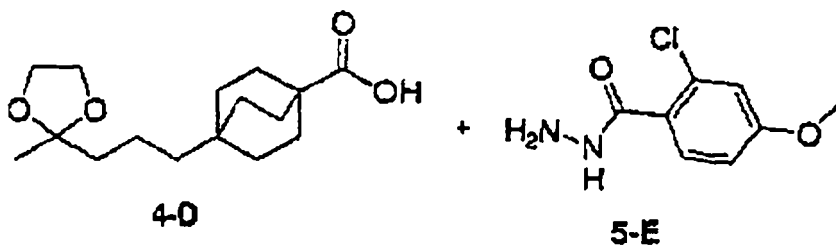


15

3-cloro-4-{5-[4-(4-hidroxi metil) biciclo[2.2.2] oct-1-il)-1-metil-1-H-1,2,4-triazol-3-il} fenol (5-K)

20

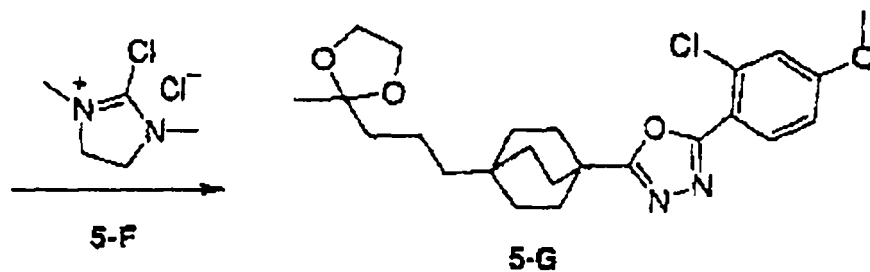
25



30

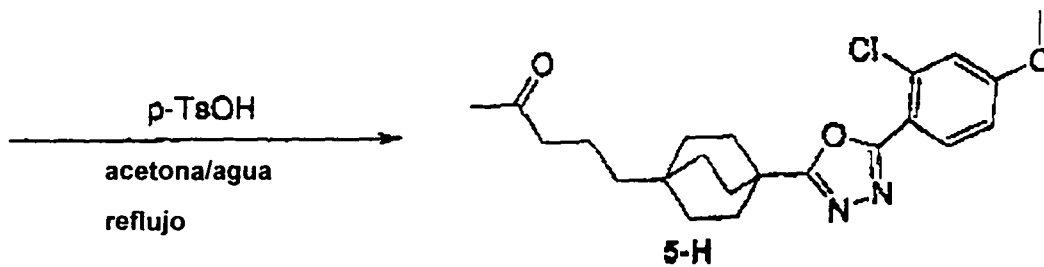
35

40



45

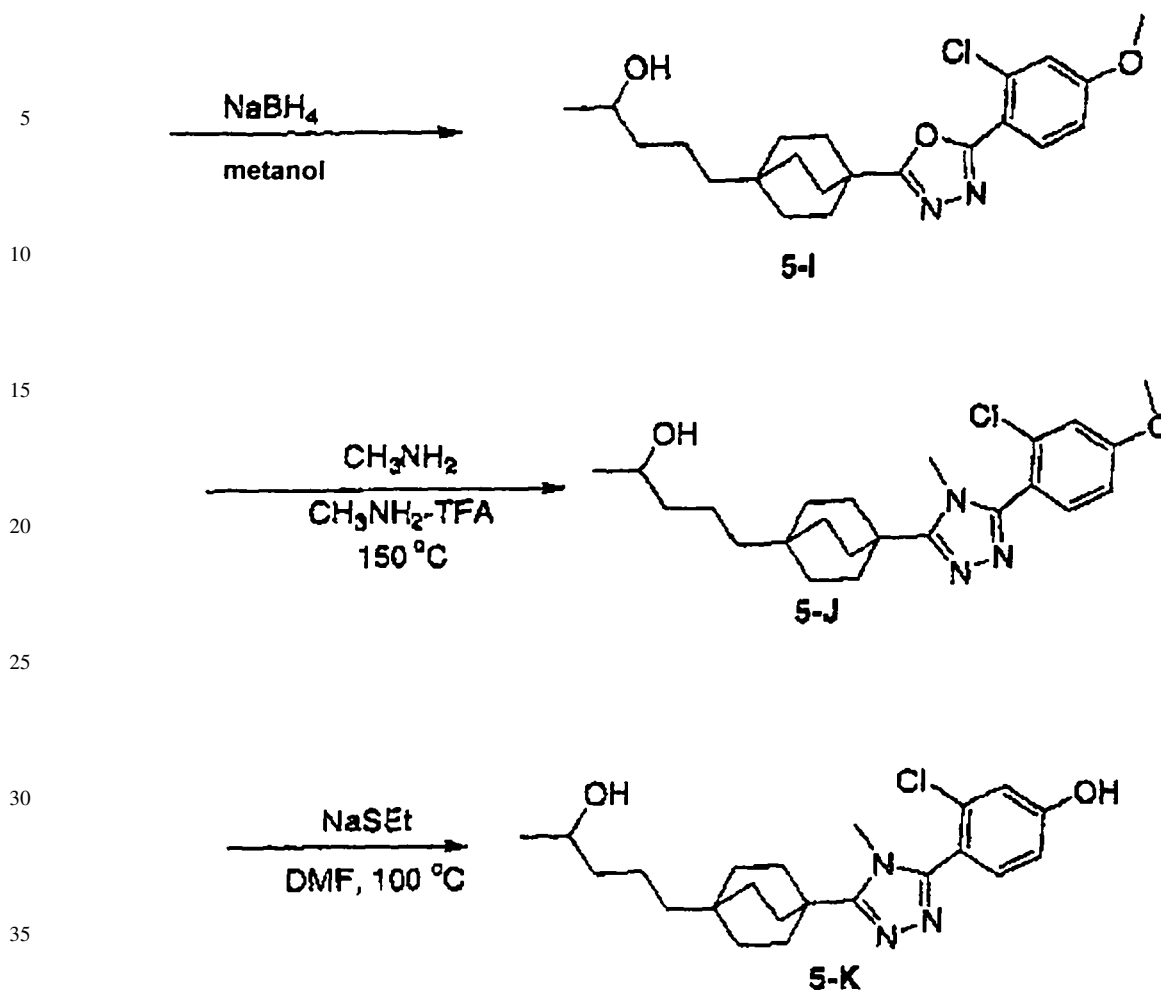
50



55

60

65



Etapa A

Se combinó ácido 4-[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (4-D) (300 g, 1,06 mmol) con 2-cloro-4-metoxibenzohidrazida (4-E) (255 g, 1,275 mmol) y se azeotropó dos veces con tolueno. La mezcla se agitó después en cloruro de metileno seco (15 ml). Se añadió cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (5-F) (1,075 g, 6,36 mmol) seguido por 1,77 ml de trietilamina. La reacción se dejó agitar durante 2 horas. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua. El oxadiazol resultante, 2,2-(cloro-4-metoxifenil)-(5-{4-[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol (5-G) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con mezcla de acetato de etilo-hexano 50/50.

Etapa B

Se agitó 2-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-4-[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-1,3,4-oxadiazol (5-G) (0,200 g) en una mezcla de acetona al 90%/agua al 10% (20 ml). Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (15 mg) a la solución. La reacción se dejó agitar durante 1 hora. El volumen se redujo mediante evaporación de acetona *a vacío*. La mezcla se estratificó después con acetato de etilo (25 ml) y se saturó con solución de bicarbonato de sodio (25 ml). La fase de acetato de etilo se extrajo y secó (MgSO₄). Se eliminó disolvente *a vacío* proporcionando 5-{4-[5-(2-cloro-4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pentan-2-ona pura (5-H).

Etapa C

Se agitó 5-{4-[5-(2-cloro-4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[2.2.2] oct-1-il}pentan-2-ona (5-H) (0,150 g, 0,373 mmol) en metanol (5 ml) a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (0,0169 g, 0,448 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente. La mezcla se estratificó después con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase de acetato de etilo se extrajo y secó (MgSO₄). Se eliminó disolvente *a vacío* proporcionando 5-{4-[5-(2-cloro-4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pentan-2-ol (5-I).

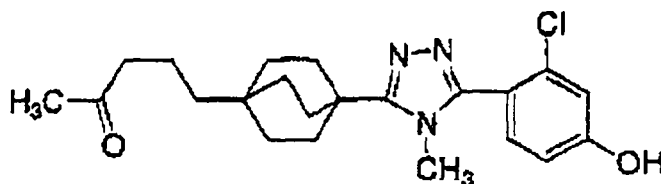
Etapa D

Se situó 5-(4-{5-[2-(cloro-4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pentan-2-ol (5-I) (50 mg) en un vial sellado en una solución de metilamina 2M en metanol (2,5 ml). Se añadió una paletada pequeña de espátula de sal TFA de metilamina y el vial se selló. El vial sellado se calentó a 150°C durante 24 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml), se lavó con agua (15 ml), y se secó (MgSO₄). Se eliminó acetato de etilo *a vacío*. El producto, 5-{4-[5-(2-cloro-4-metoxifenil)-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-3-il]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pentan-2-ol (5-J), se purificó mediante TLC preparativa con metanol al 5%/acetato de etilo al 95%.

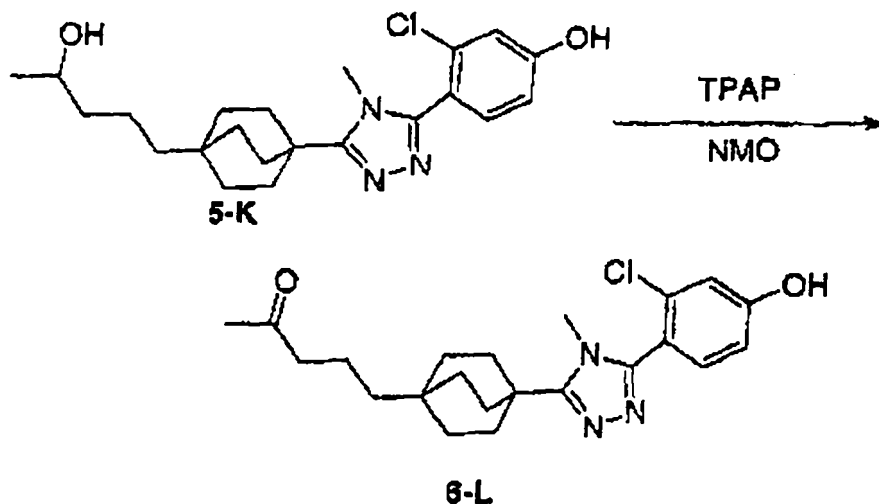
Etapa E

Se situó 5-{4-[5-(2-cloro-4-metoxifenil)-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-3-il]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pentan-2-ol (5-J) (0,036 g, 0,086 mmol) en un vial pequeño con 0,5 ml de DMF. Se añadió etanotiolato de sodio (0,0218 g, 0,260 mmol) a la solución. El vial se selló y se calentó a 100°C durante 1,5 horas. La reacción incompleta requirió otros 1,5 equivalentes de etanotiolato de sodio (0,011 g). El vial se reselló y calentó a 100°C durante h. El producto, 3-cloro-4-{5-[4-(4-hidroxpentil)biciclo[2.2.2]oct-1-il]-1-metil-1-*H*-1,2,4-triazol-3-il}fenol (5-K) se purificó mediante HPLC en fase reversa en una columna de gel de sílice C-18 usando un gradiente de acetonitrilo-agua tamponado con ácido trifluoroacético al 0,1%. El efluente que contiene el triazol puro se hizo básico con NaHCO₃ al 10%, se evaporó a *vacío* eliminando la mayoría del acetonitrilo, y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y evaporó, y el residuo se secó a *vacío* proporcionando el compuesto deseado. EM (ESI⁺) = 404,4 (M+1).

Ejemplo 6

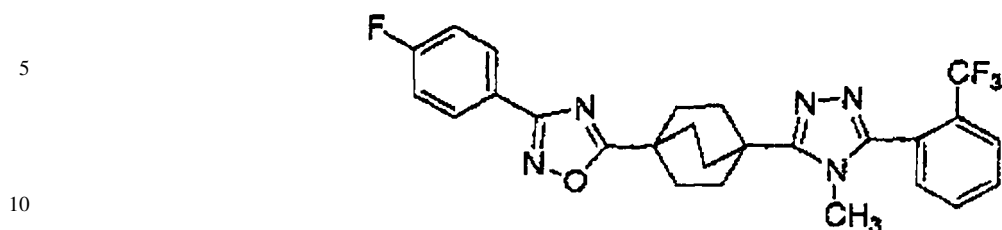


5-{4-[5-(2-cloro-4-hidroxifenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pentan-2-ona (6-L)

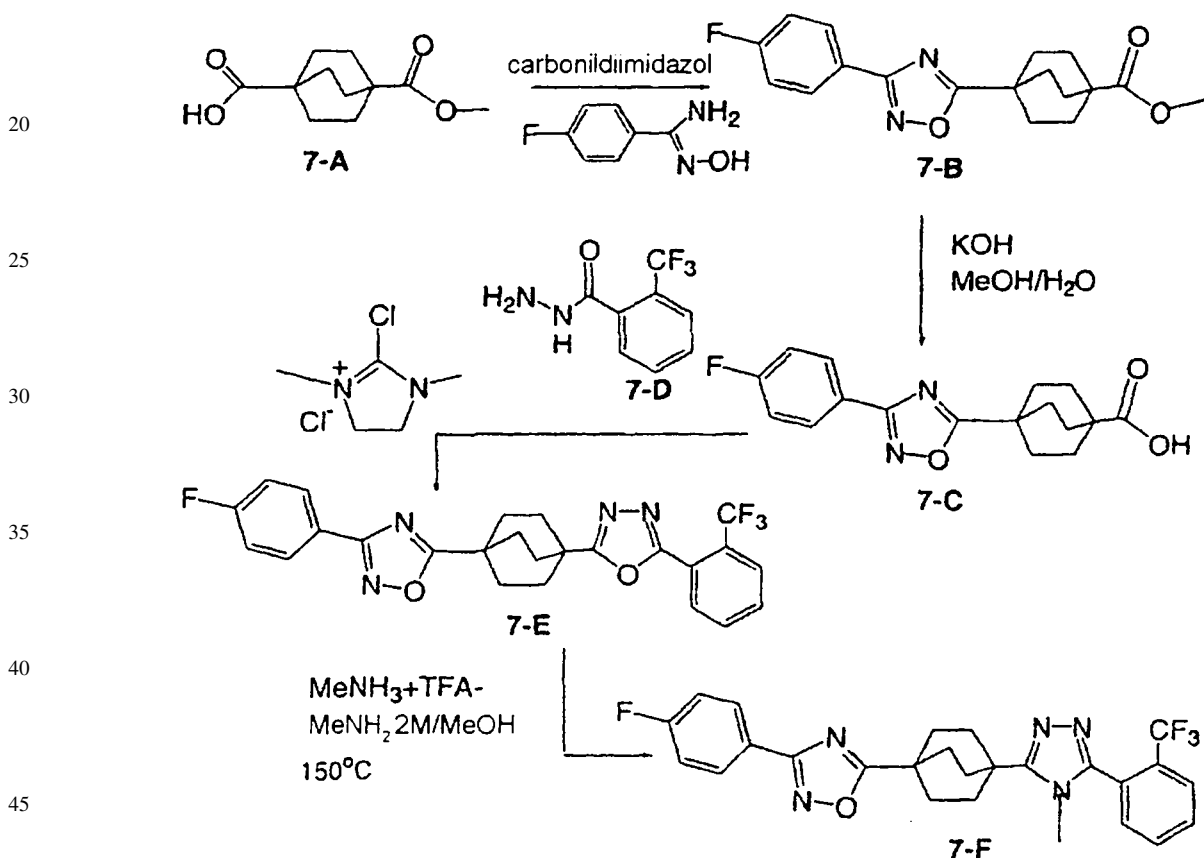


Se agitó 3-cloro-4-{5-[4-(4-hidroxpentil)biciclo[2.2.2]oct-1-il]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}fenol (5-K) (0,0035 g, 0,00869 mmol) en 0,5 ml de cloruro de metileno sobre filtros de 4 Å activados. Se añadió N-óxido de N-metilmorfolina (0,0015 g, 0,013 mmol). La mezcla se dejó bajo N₂ durante 15 min. Se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (0,00112 g, 0,00956 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 2 h. La mezcla se filtró a través de agente filtrador de celite. El producto, 5-{4-[5-(2-cloro-4-hidroxifenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pentan-2-ona (6-L), se purificó mediante HPLC en fase reversa preparativa en una columna en gel de sílice de C-18 usando un gradiente de acetonitrilo-agua tamponado con ácido trifluoroacético al 0,1%. El efluente que contiene el triazol puro se hizo básico con NaHCO₃ al 10%, se evaporó a *vacío* retirando la mayoría del acetonitrilo, y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y evaporó, y el residuo se secó a *vacío* proporcionando el compuesto deseado. EM (ESI⁺) = 402,3 (M+1).

Ejemplo 7



15 3-(4-fluorofenil)-5-[4-[4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]biciclo[2.2.2]oct-1-il]-1,2,4-oxadiazol (7-F)q2



Etapa A

50 A una suspensión de ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (7-A) (0,906 g, 4,27 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,04 g, 6,41 mmol). La reacción se volvió una solución transparente instantáneamente con desarrollo de gas. Después de que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió 4-fluorobenzamidoxima (1,98 g, 12,8 mmol). La agitación continuó durante toda una noche.

55 La mezcla se concentró después y el residuo se sometió a reflujo en tolueno durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo como eluyente (7/1) dando ácido 4-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (7-B) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,96-1,99 (m, 6H), 2,08-2,14 (m, 6H), 3,71 (s, 3H), 7,16-7,20 (m, 2H), 8,08-8,10 (m, 2H) ppm. ESI-EM *m/z* (M + H) 349,2.

Etapa B

60 El éster (7-B) (1,01 g, 3,06 mmol) se trató con KOH (0,52 g, 9,18 mmol) en metanol/agua (95/5, 20 ml). Después de ello se calentó a 60°C durante 12 h, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con HCl 1N y un sólido blanco precipitó fuera. Se recogió el ácido 4-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico sólido (7-C) y adicionalmente se secó mediante coevaporación con tolueno. ESI-EM *m/z* (M + H) 317,2.

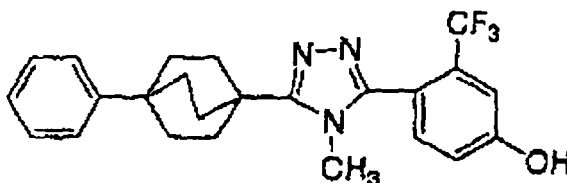
Etapa C

Una mezcla del ácido (7-C) (138,9 mg, 0,439 mmol) e hidrazida 2-(trifluorometil)benzoica (7-D) (89,7 mg, 0,439 mmol) se coevaporó primero con tolueno tres veces. Se añadió diclorometano (7 ml) a la mezcla como disolvente. A la suspensión resultante se añadió cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (743 mg, 4,39 mmol) seguido por trietilamina (1,2 ml, 8,78 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 48 h asegurando la completación de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó después con diclorometano, se lavó con agua, HCl 1N, bicarbonato de sodio saturado, y finalmente salmuera. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo (3/1) como eluyente dando 3-(4-fluorofenil)-5-(4-{5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1,2,4-oxadiazol (7-E) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2,25 (s, 12H), 7,21 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,11-8,15 (m, 3H) ppm. ESI-EM *m/z* (M + H) 485,2.

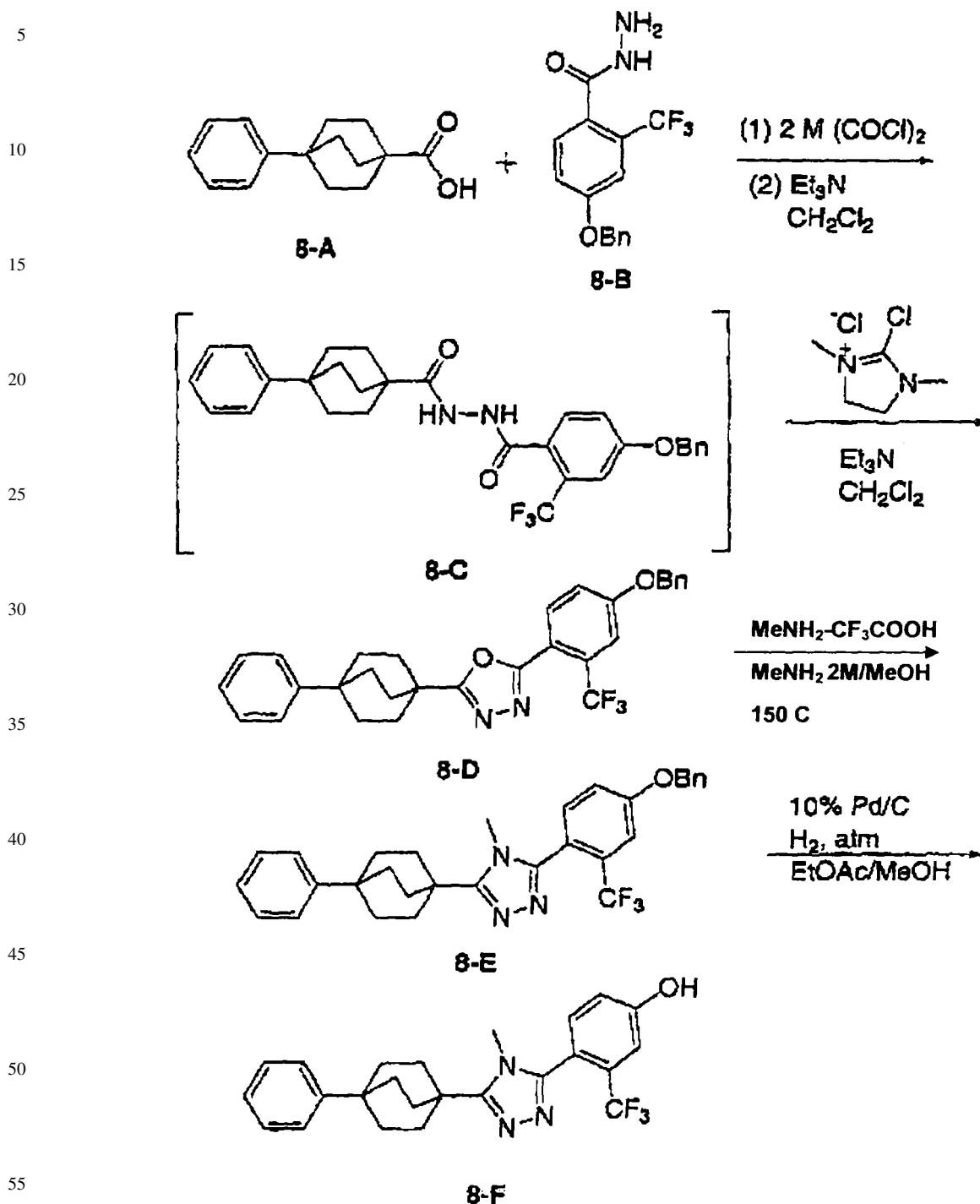
Etapa D

Se calentó una mezcla de 1,2,4-oxadiazol anterior (7-E) (115,2 mg, 0,238 mmol) y la sal de ácido trifluoroacético de metilamina (1,73 g, 11,9 mmol) en una solución 2M de metilamina en metanol (4 ml) a 150°C en un tubo sellado durante 48 horas. La mezcla se concentró después, y el residuo se llevó en diclorometano, se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio. Los compuestos orgánicos se concentraron y el residuo se purificó usando HPLC en fase reversa con acetonitrilo/agua (40-80%) tamponada con TFA como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se neutralizaron con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y se liofilizaron a partir de acetonitrilo/agua proporcionando 3-(4-fluorofenil)-5-(4-{4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1,2,4-oxadiazol (7-F). RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,25-2,35 (m, 12H), 3,53 (s, 3H), 7,21 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 8,13 (m, 2H). ESI-EM *m/z* (M + H) 498,2.

Ejemplo 8



4-[4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-3-(trifluorometilfenil)fenol (8-F)



60 Preparación de ácido 4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (8-A)

Referencia bibliográfica:

65 **Champman, N. B. Sotheeswaran, S., y Toyne, K. J., *J. Org. Chem.*, 35: 917-923 (1970).**

ES 2 293 099 T3

Etapa A

A una solución agitada magnéticamente de ácido 4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (8-A) (70 mg, 0,30 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de oxalilo 2 M en cloruro de metileno (0,61 ml, 1,22 mmol). Se añadieron dos gotas de DMF catalítico para catalizar la reacción. La reacción se agitó durante 30 minutos y se retiraron el disolvente y el reactivo *a vacío*. Se añadió cloruro de metileno (1 ml) al residuo, seguido por hidrazida 4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)benzoica (8-B) (141 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,46 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche proporcionando intermedio 8-C, N'-[4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carbohidrazida, la cual no se aisló. Se añadieron después al producto en bruto (8-C) cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio cloruro (257 mg, 1,52 mmol), más trietilamina (0,42 ml, 3,04 mmol), y cloruro de metileno (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó después con cloruro de metileno (30 ml) y se lavó con agua (30 ml) dos veces y con salmuera (30 ml) una vez. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con cloruro de metileno (25 ml) una vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó *a vacío*. El residuo se cromatógrafió en sílice con acetato de etilo al 10% en hexanos como eluyente dando 2-[4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-fenilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-1,3,4-oxadiazol (8-D). EM: *m/z* 505 (M+1).

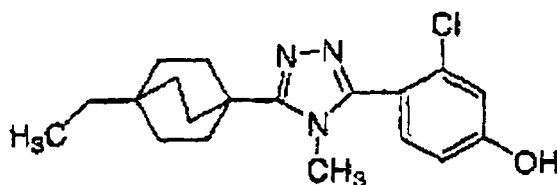
Etapa B

La sal trifluoroacetato de metilamina (380 mg, 2,61 mmol) y 2-[4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-fenilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-1,3,4-oxadiazol (8-D) se suspendió en una solución 2 M de metilamina en metanol (1,3 ml, 2,61 mmol) y se calentó a 150°C durante toda una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se fraccionó entre acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó *a vacío*. El residuo se disolvió después en metanol (8 ml) y se purificó mediante cromatografía en fase reversa usando elución de gradiente con acetonitrilo al 10% (TFA al 0,1%)/agua (TFA al 0,1%) a acetonitrilo al 100% (TFA al 0,1%) durante 10 minutos (20 ml/minuto). Las fracciones que contienen producto se fraccionaron entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml) y cloruro de metileno (15 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (15 ml) tres veces, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró *a vacío* proporcionando 3-[4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-5-(4-fenilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol (8-E). EM: *m/z* 518 (M+1).

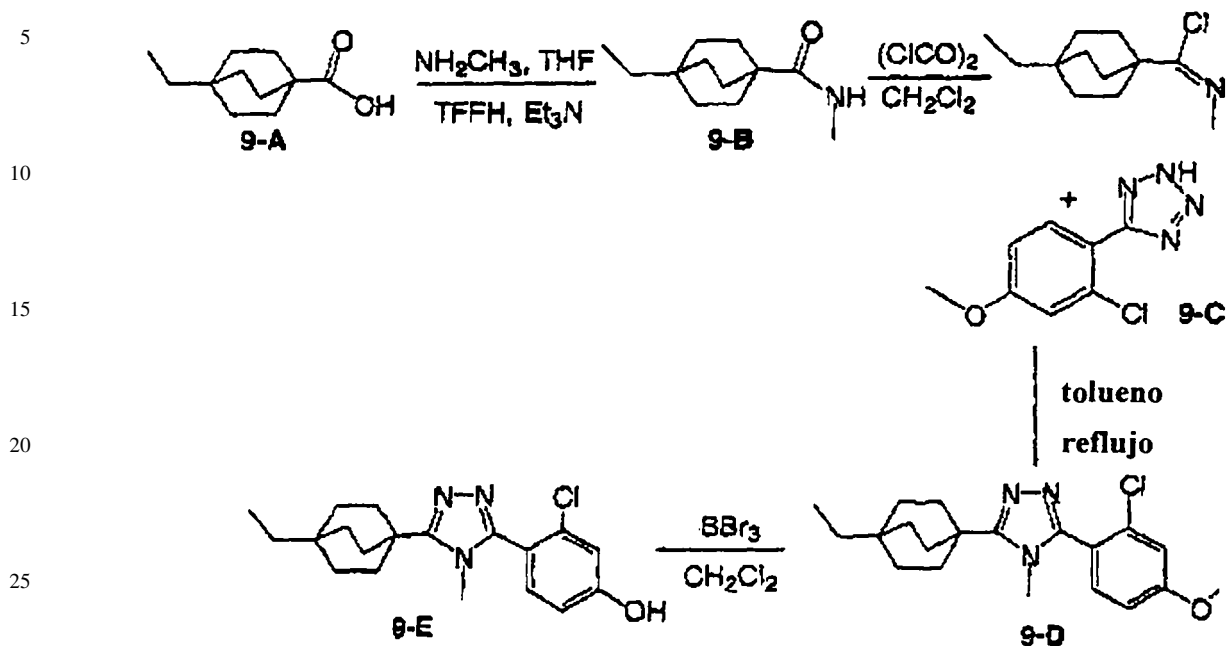
Etapa C

Se disolvió el 3-[4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-5-(4-fenilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol (8-E) (27 mg, 0,05 mmol) en acetato de etilo/metanol (1:1,4 ml) al cual se añadió paladio-en-carbono al 10% (4 mg). La reacción se situó después bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 3 horas a temperatura y presión ambiente. Después de evacuación apropiada de la atmósfera de hidrógeno, se filtró el paladio a través de un filtro coadyuvante con metanol (40 ml). El filtrado se recogió y el disolvente se eliminó *a vacío* proporcionando 4-[4-metil-5-(4-fenilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-3-(trifluorometil)fenol (8-F). EM: *m/z* 428 (M+1); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,92 (6H, m), 2,11 (6H, m), 3,41 (3H, s), 7,17 (2H, m), 7,24 (1H, m), 7,31 (2H, m), 7,38 (3H, m) ppm.

Ejemplo 9



3-cloro-4-[5-(4-etilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol (9-E)



Etapa A

A una solución agitada de 4-etil-1-carboxilbicyclo[2.2.2]octano (Champman, N. B. y col. J. Org. Chem., 1970, 35, 917) (45 mg, 0,26 mmol) en 1 ml de DMF desgasificado se añadieron metilamina (2M en THF, 1 ml, 2 mmol), trietilamina (0,075 ml, 0,53 mmol) y TFFH (70 mg, 0,26 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó con HCl acuoso 1N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo aceitoso marrón se cargó sobre una columna de gel de sílice ultrarrápida y se eluyó con un gradiente que varía del 10 al 40% de acetato de etilo en hexanos. Se aisló 4-etil-N-metilbicyclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (9-B) como un aceite incoloro, transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,80 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,18 (2H, c, J=7,2 Hz), 1,42 (6H, m), 1,76 (6H, m), 2,81 (3H, d, J=6,1 Hz).

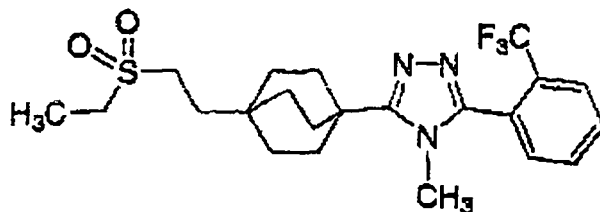
Etapa B

A una solución agitada de 9-B (45 mg, 0,23 mmol) en 0,25 ml de CH₂Cl₂ seco se añadió cloruro de oxalilo (2M en CH₂Cl₂, 0,29 ml, 0,58 mmol) y 1 gota de DMF seco. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se evaporó. El residuo amarillo se redisolvió en tolueno seco y se añadió 5-(2-cloro-4-metoxifenil)-2H-tetrazol (9-C). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo atmósfera inerte y se agitó durante 1,5 horas adicionales antes de enfriarse a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con tolueno, después se redisolvió en cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución de salmuera. La fase orgánica se secó, después se evaporó. El residuo amarillento se purificó en un lecho corto de gel de sílice ultrarrápido, eluyendo con un gradiente que varía del 0% al 3% de metanol en cloruro de metileno. Se aisló 3-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-(4-etilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol (9-D) como un polvo blanco. EM (ESI⁺) = 360,3 (M+1); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,82 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,22 (2H, c, J=7,0 Hz), 1,52 (6H, m), 2,10 (6H, m), 3,55 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,92 (1H, dd, J=8,4 Hz, J=2,8 Hz), 7,04 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,4 Hz).

Etapa C

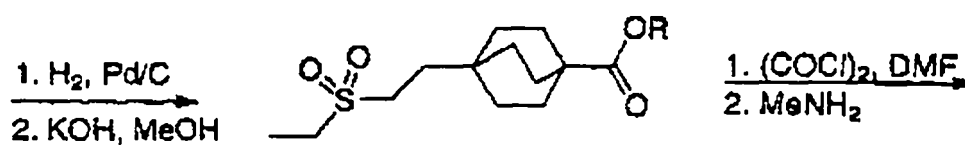
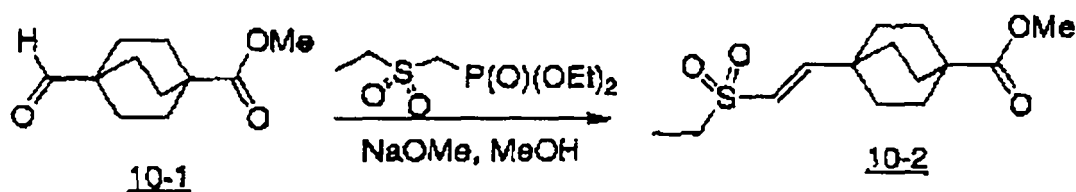
Se disolvió triazol 9-D (30 mg, 0,08 mmol) en 0,5 ml de cloruro de metileno seco, se situó bajo una atmósfera inerte, y se enfrió a 0°C. Se añadió a una solución BBR³ (1 M en CH₂Cl₂, 0,25 ml, 0,25 mmol) y el baño enfriador se retiró inmediatamente. La reacción se agitó durante 2 horas después se diluyó con 20 ml de cloruro de metileno y se lavó con NaOH acuoso 1 N y salmuera. El residuo se cromatografió mediante HPLC en fase reversa, eluyendo con un gradiente del 0 al 100% de acetonitrilo en agua. El producto, 3-cloro-4-[5-(4-etilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol (9-E), se aisló como un polvo blanco. EM (ESI⁺) = 346,2 (M+1); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,25 (2H, c, J=7,5 Hz), 1,55 (6H, m), 2,13 (6H, m), 3,58 (3H, s), 6,68 (1H, dd, J=8,4 Hz, J=2,6 Hz), 6,91 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,10 (1H, d, J=8,4 Hz).

Ejemplo 10

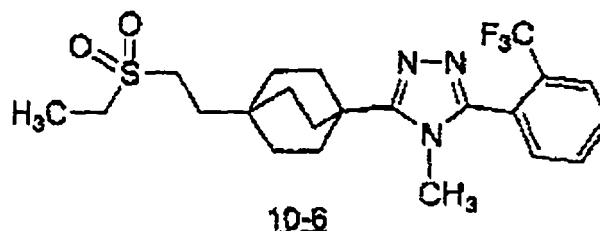
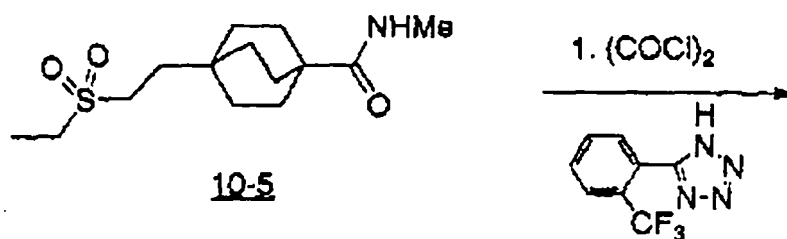


3-{4-[2-(etilsulfonyl)etil]bicyclo[2.2.2]oct-1-il}-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol (10-6)

Esquema 10



10-3, R = Me
10-4, R = H



Etapa A

Dietil(etilsulfonometano)fosfonato (1,12 g, 4,6 mmol) (Popoff, I. C. y col. J. Org. Chem. 34: 1128-30 (1969)) y 4-carbometoxibicyclo[2.2.2]octano-1-carboxaldehído (10-1) (0,82 g, 4,2 mmol) (Adcock, W., Kok, G. B. J. Org. Chem. 50: 1079-1087 (1985)) se disolvieron en 8 ml de metanol absoluto. La mezcla se situó bajo atmósfera de nitrógeno, se enfrió en un baño de hielo, y se trató con solución 0,5 M de metóxido de sodio en metanol (8,8 ml, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo bajo reflujo durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo presión disminuida, después se trató con 2 ml de agua y se dejó asentarse en el refrigerador durante toda una noche. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con una pequeña cantidad de MeOH/agua 1:1 fría. El sólido blanco resultante se recogió y se secó bajo vacío dando la sulfona insaturada 10-2. EM (ESI⁺) = 287 (M+1).

ES 2 293 099 T3

Etapa B

Se disolvió sulfona 10-2 (880 mg, 3,08 mmol) en una mezcla 1:2 de acetato de etilo/metanol (30 ml), se situó bajo atmósfera de nitrógeno, después se trató con Pd/C al 10% (800 mg). La reacción se situó bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó vigorosamente durante 90 min. La solución resultante se filtró a través de celite, se lavó con metanol y acetato de etilo y se evaporó dando 4-[2-(etilsulfonyl)etil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (10-3) como un sólido blanco.

Etapa C

Se disolvió éster 10-3 (880 mg, 3 mmol) en solución de agua al 10%/metanol (100 ml) y se trató con 1 g de hidróxido de potasio. La reacción se calentó a 60°C durante 1 h después a 45°C durante toda una noche. La mezcla se concentró a vacío después se acidificó a pH 2 con HCl 1M y se extrajo con tres partes de cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron dando ácido 4-[2-(etilsulfonyl)etil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (10-4).

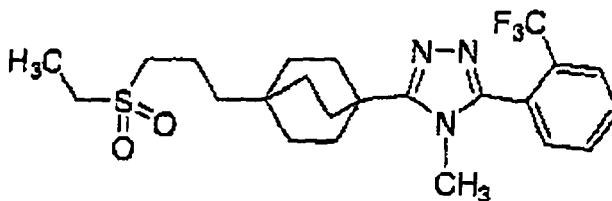
Etapa D

Se disolvió ácido carboxílico 10-4 (810 mg, 2,96 mmol) en 12 ml de cloruro de metileno anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, se trató con cloruro de oxalilo (2M en cloruro de metileno, 4,4 ml, 8,8 mmol) y subsiguientemente con 5 gotas de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos, después se evaporó y situó bajo vacío durante 20 minutos. Se disolvió el cloruro ácido en cloruro de metileno anhidro (12 ml), se enfrió en un baño de hielo, y después se trató gota a gota con una solución de metilamina (2M en THF, 8,9 ml, 17,8 mmol). Tras adición de la amina, se retiró el baño enfriador y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con 200 ml de cloruro de metileno y se lavó con HCl acuoso 1N, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 3,5% de metanol en cloruro de metileno dando 4-[2-(etilsulfonyl)etil]-N-metilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida 10-5 como un sólido blanco. EM (ESI⁺) = 288 (M+1).

Etapa E

Se disolvió metilamida 10-5 (220 mg, 0,77 mmol) en cloruro de metileno anhidro (2 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (2M en cloruro de metileno, 0,77 ml, 1,54 mmol) y DMF (2 gotas). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se eliminó el disolvente mediante evaporación bajo presión disminuida. El residuo se redisolvió en tolueno anhidro (2 ml) y se trató con 5[2-(trifluorometil)fenil]1H-tetrazol (214 mg, 1 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y se lavó el precipitado color crema dando 300 mg de producto en bruto como la sal de HCl. La sal se llevó en cloruro de metileno/HCl 1N y la fase acuosa se lavó con dos porciones adicionales de cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron y evaporaron y el residuo se cromatografió mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida. La elución se llevó a cabo con un gradiente que varía de metanol al 0% a metanol al 5%/cloruro de metileno. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron dando 3-{4-[2-(etilsulfonyl)etil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol (10-6) como un polvo blanco. EM (ESI⁺) = 456,2 (M+1); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,63 (6H, m), 1,78 (2H, m), 2,19 (6H, m), 2,96 (2H, m), 3,05 (2H, c, J=7,2 Hz), 3,50 (3H, s), 7,56 (1H, m), 7,72 (2H, m), 7,87 (1H, m) ppm.

Ejemplo 11



Esquema 11

5

10

15

20

25

30

35

40

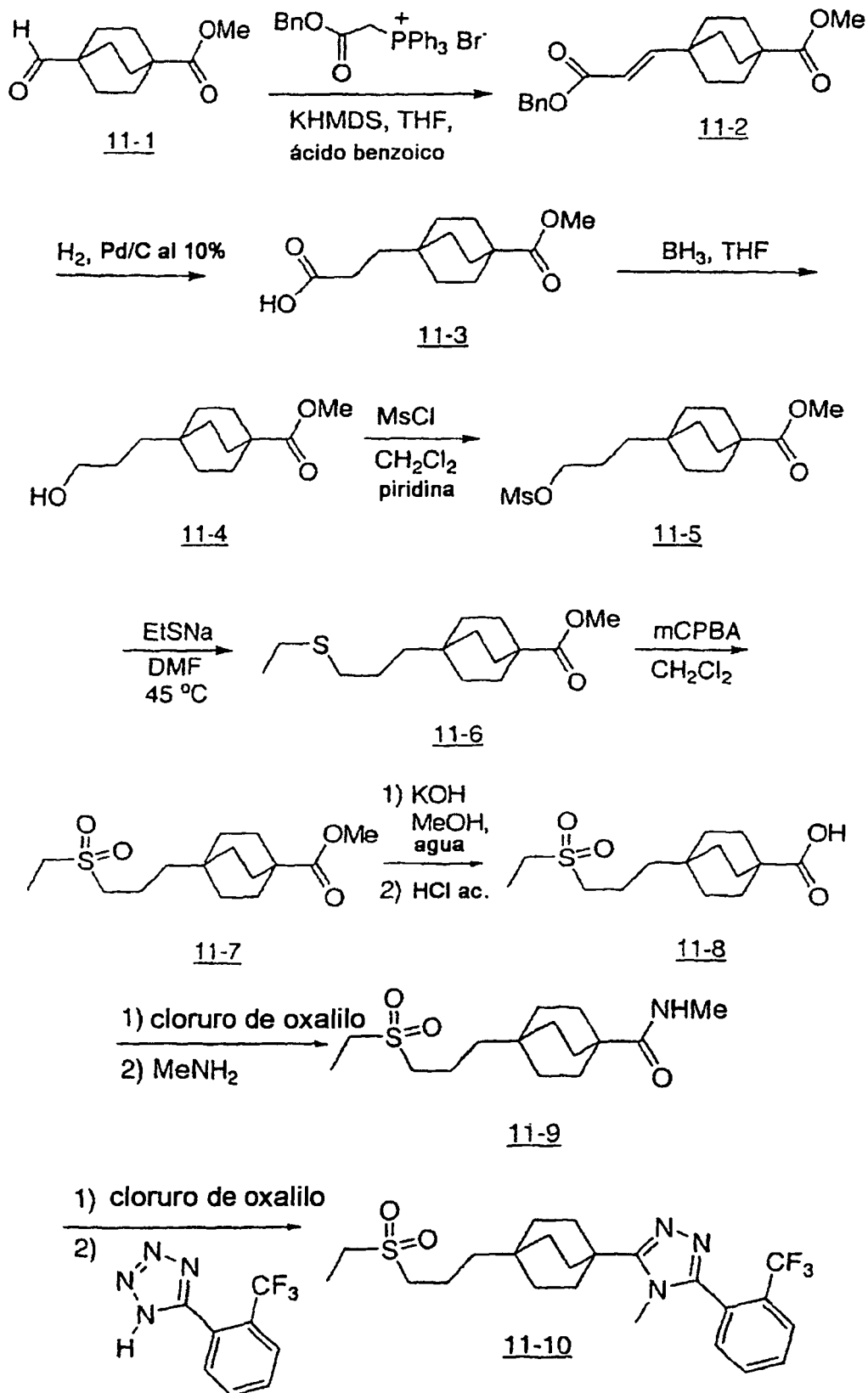
45

50

55

60

65



ES 2 293 099 T3

Etapa A

Se azeotropó bromuro de (benciloxicarbonilmetil)trifenilfosfonio (4,6 g, 9,4 mmol) dos veces con tolueno, y después se suspendió en 30 ml de THF seco. Se añadió hexametildisilazida de potasio (0,5 M en tolueno, 16,8 ml, 8,4 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la solución amarilla se dejó agitar durante 1 hora, tiempo después del cual llegó a ser blanco lechoso. Una solución de 4-carbometoxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxaldehído (11-1) (0,50 g, 2,55 mmol) (Adcock, W., Kok, G. B. J. *Org. Chem.* 50: 1079-1087 (1985)) y se preparó y añadió gota a gota ácido benzoico (0,015 g, 0,13 mmol) en 2 ml de THF seco mediante jeringuilla a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 90°C y se dejó agitar a temperatura de reflujo, tiempo después del cual se diluyó la mezcla con 200 ml de acetato de etilo y se lavó consecutivamente con partes de 50 ml de HCl 1 N (dos veces), bicarbonato de sodio saturado acuoso, y salmuera. La fase orgánica se secó usando sulfato de magnesio, y el disolvente se retiró bajo presión reducida. Se cromatografió en residuo en sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 5% al 10% en hexano proporcionando 4-[(1E)-3-(benciloxi)-3-oxoprop-1-en-1-il]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (11-2) como un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,4 (5H, m), 6,94 (1H, d, J = 17 Hz), 5,77 (1H, d, J = 17 Hz), 5,21 (2H, s), 3,69 (3H, s), 1,86 (6H, m), 1,63 (6H, m) ppm.

Etapa B

Se disolvió diéster 11-2 (0,625 g, 1,90 mmol) en una mezcla 1:1 de acetato de etilo/metanol (30 ml), situada bajo atmósfera de nitrógeno, después se trató con Pd/C al 10% (500 mg) y ácido acético 0,1 ml. La reacción se situó bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó vigorosamente durante 2 horas. La solución resultante se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se fraccionó entre 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de solución de NaOH 1N. La fase acuosa se separó y neutralizó, después se extrajo tres veces con 50 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró bajo presión reducida proporcionando ácido 3-[4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]oct-1-il]propanoico (11-3). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,62 (3H, s), 2,20 (2H, t ancho, J = 9 Hz), 1,75 (6H, m), 1,47 (2H, t ancho, J = 9 Hz), 1,38 (6H, m) ppm.

Etapa C

Se disolvió ácido carboxílico 11-3 (400 mg, 1,67 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) y se añadió gota a gota borano (solución 1 M en THF, 2,17 ml, 1,3 J.C.) a temperatura ambiente. Después de 2 h se añadió la reacción a 50 ml de HCl 1 N y después se extrajo tres veces con 50 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente bajo presión reducida proporcionando 4-(3-hidroxipropil) biciclo [2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (11-4) el cual se usó sin purificación en la etapa siguiente. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 3,66 (3H, s), 3,62 (2H, t, J = 6,5 Hz), 1,78 (6H, m), 1,50 (2H, m), 1,41 (2H, m), 1,17 (2H, m) ppm.

Etapa D

Se disolvió hidroxíéster 11-4 (430 mg, 1,9 mmol) en 2,5 ml de cloruro de metileno anhidro, tratado con piridina (0,5 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,368 ml, 4,8 mmol) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con HCl acuoso 1N, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El 4-{3-[(metilsulfonil)oxi]propil}biciclo-[2.2.2] octano-1-carboxilato de metilo (11-5) en bruto así proporcionado se usó sin purificación en la siguiente reacción. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,22 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,68 (3H, s), 3,04 (3H, s), 1,82 (6H, m), 1,70 (2H, m), 1,44 (6H, m), 1,24 (2H, m) ppm.

Etapa E

Se disolvió mesilato 11-5 (3,30 g, 10,9 mmol) en DMF (20 ml) y se trató con etanotiolato de sodio (1,82 g, 21,7 mmol). La solución se agitó a 45°C durante 3 h, después la mezcla se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó dos veces con HCl acuoso 1N después con bicarbonato de sodio acuoso, y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó proporcionando 4-[3-(etiltio)propil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (11-6) como un aceite en bruto el cual se usó sin purificación en la etapa siguiente.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,68 ppm (3H, s), 2,56 (2H, c, J = 7 Hz), 2,51 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,80 (6H, m), 1,52 (2H, m), 1,42 (6H, m), 1,28 (2H, t, J = 7 Hz), 1,02 (2H, m).

Etapa F

Se disolvió sulfuro 11-6 (3,0 g, 11 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) y se trató con ácido m-cloroperbenzoico (75%, 6,2 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después la mezcla se diluyó con 100 ml de cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, después dos veces con bisulfito de sodio acuoso saturado, después dos veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó proporcionando 4-[3-(etilsulfonil)propil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (11-6) como un aceite en bruto el cual se usó sin purificación en la etapa siguiente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,68 ppm (3H, s), 2,56 (2H, c, J = 7 Hz), 2,51 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,80 (6H, m), 1,52 (2H, m), 1,42 (6H, m), 1,28 (2H, t, J = 7 Hz), 1,02 (2H, m) ppm.

ES 2 293 099 T3

Etapa G

Se disolvió sulfona 11-7 (3,1 g, 10 mmol) en MeOH/agua 9:1 (50 ml) y se trató con hidróxido de potasio (3 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche, después la mezcla se acidificó con HCl 1 N y se extrajo cuatro veces con 50 ml de cloruro de metileno. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó proporcionando 4-[3-(etilsulfonil)propil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (11-8) el cual se usó sin purificación en la etapa siguiente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 2,94 (2H, dd, J = 7,5 Hz), 1,84 (8H, m), 1,45 (8H,m), 1,30 (2H, m) ppm.

10

Etapa H

Se disolvió ácido carboxílico 11-8 (3,0 mg, 11 mmol) en 50 ml de cloruro de metileno anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, se trató con cloruro de oxalilo (2M en cloruro de metileno, 16,2 ml, 32,4 mmol) y subsiguientemente con 5 gotas de DMF. La reacción se trató a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos, después se evaporó y situó bajo vacío durante 20 minutos. Se disolvió el cloruro ácido en cloruro de metileno anhidro (12 ml), se enfrió en un baño de hielo, y después se trató gota a gota con una solución de metilamina (2M en THF, 27 ml, 54 mmol). Tras adición de la metilamina, se retiró el baño enfriador y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con 200 ml de cloruro de metileno y se lavó con HCl acuoso 1N, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 3% de metanol en acetato de etilo dando 4-[3-(etilsulfonil)propil]-N-metilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida 11-9 como un sólido blanco. EM (ESI⁺) = 302 (M+1).

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 5,56 (1H, s a), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 2,94 (2H, dd, J = 7,5 Hz), 2,82 (3H, d, J = 4 Hz), 1,80 (8H, m), 1,45 (9H, m), 1,28 (2H, m) ppm.

Etapa I

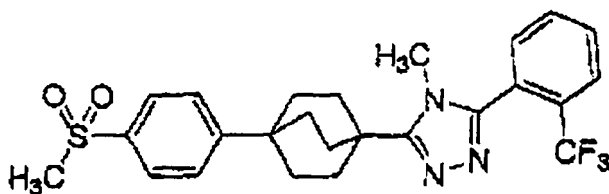
30

Se disolvió metilamida 11-9 (0,470 mg, 1,56 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (2M en cloruro de metileno, 1,56 ml, 3,12 mmol) y DMF (2 gotas). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se eliminó el disolvente mediante evaporación bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en tolueno anhidro (7 ml) y se trató con 5[2-(trifluorometil)fenil]1H-tetrazol (368 mg, 1,72 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y se lavó el precipitado color crema dando 300 mg de producto en bruto como la sal de HCl. La sal se llevó en cloruro de metileno /HCl 1N y la fase acuosa se lavó con dos porciones adicionales de cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron y evaporaron y el residuo se cromatógrafió mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida. La elución se llevó a cabo con un gradiente que varía de metanol del 0 al 5%/cloruro de metileno. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron dando 3-{4-[3-(etilsulfonil)propil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol (11-10) como un sólido blanco. EM (ESI⁺) = 470,4 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (1H, m), 7,72 (2H, m), 7,56 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,05 (2H, c, J=7,2 Hz), 2,96 (2H, m), 2,18 (6H, m), 1,86 (2H, m), 1,62 (6H, m), 1,46 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,36 (2H, m) ppm.

45

Ejemplo 12

50

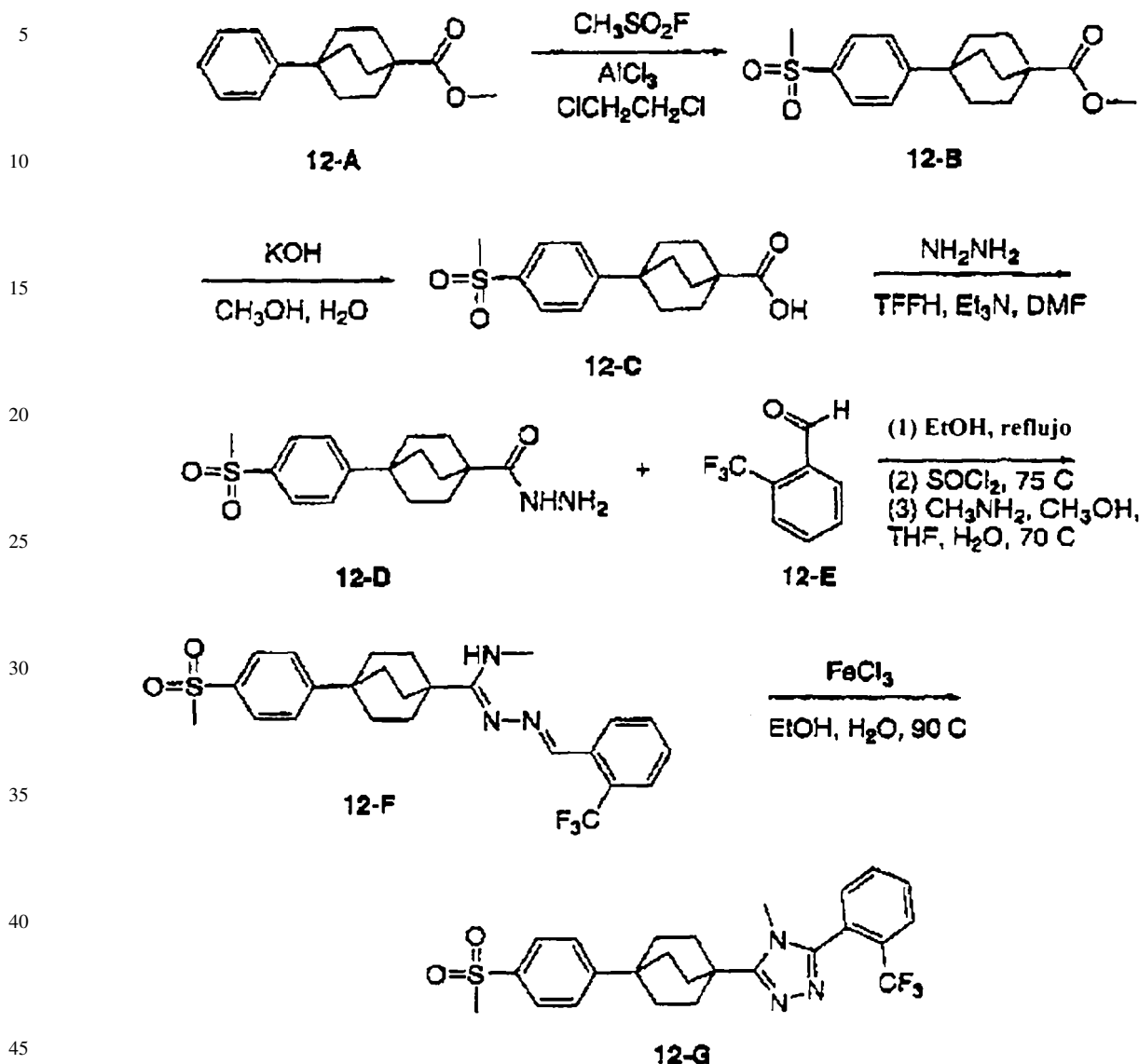


55

60

65

4-metil-3-[4-[4-(metilsulfonyl)fenil]biciclo[2.2.2]oct-1-il]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol (12-G)



Etapa A

50

A una solución agitada de 4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo 12-A (Chapman, N. B. y col. J. Org. Chem., 1970, 35, 917) (4,80 g, 19,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml, 1M) se añadió fluoruro de metanosulfonylo (4,05 ml, 58,9 mmol) seguido por tricloruro de aluminio (9,17 g, 68,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda una noche bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente seguido por adición de otra parte de fluoruro de metanosulfonylo (4,05 ml, 58,9 mmol) y tricloruro de aluminio (9,17 g, 68,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 300 ml de diclorometano y 200 ml de agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con dos partes de 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron *a vacío*. El producto en bruto se cromatografió en columna de gel de sílice ultrarrápido de fase normal, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-50%/hexanos proporcionando 1,4 g de 12-B (>95% puro). El material se recrystalizó a partir de EtOAc proporcionando compuesto 12-B. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,93 (6H, m), 1,99 (6H, m), 3,08 (3H, s), 3,73 (3H, s), 7,55 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,1 Hz) ppm.

Etapa B

65

Se preparó ácido carboxílico 12-C en rendimiento cuantitativo mediante hidrólisis de éster 12-B (1,1 g, 3,4 mmol) usando los procedimientos descritos en ejemplo 11, etapa G. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,98 (6H, m), 2,04 (6H, m), 3,11 (3H, s), 7,58 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,92 (2H, d, J = 7,9 Hz) ppm.

ES 2 293 099 T3

Etapa C

Se convirtió ácido carboxílico 12-C (0,99 g, 3,2 mmol) a hidrazida 12-D usando hidrazina (0,124 ml, 4 mmol) y el procedimiento de acoplamiento estándar análogo a 9, etapa A. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente MeOH 0-2%/CH₂Cl₂ proporcionando un polvo blanco. EM (ESI⁺) = 323,2 (M+1).

Etapa D

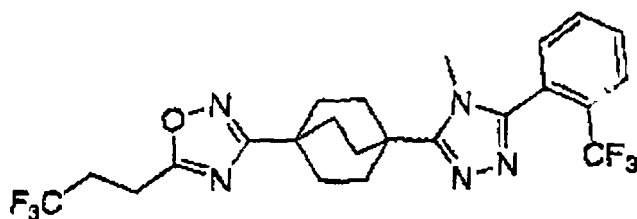
A una suspensión de 12-D (0,67 g, 2,1 mmol) en EtOH (11 ml) se añadió aldehído 12-E (0,36 g, 2,1 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. El disolvente se eliminó a *vacío* y el residuo sólido se calentó en cloruro de tionilo (2,9 ml, 40 mmol) durante 2 horas a 75°C después se quitó a sequedad. Este residuo se trató con metilamina (THF 2M, 2 ml) y metilamina (acuosa al 40%, 1 ml) durante 18 horas a 70°C. Los volátiles se retiraron a *vacío* y el sólido se cromatografió en una columna de gel de sílice ultrarrápida que usa un gradiente de acetona 10-25%/hexanos proporcionando compuesto 12-F. EM (ESI⁺) = 492,3 (M+1).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (razón 3:2 de 2 isómeros): isómero principal: δ 2,00 (6H, m), 2,14 (6H, m), 3,10 (3H, s), 3,28 (3H, d, *J* = 5,1 Hz), 5,71 (1H, sa), 7,47 (1H, m), 7,59 (3H, m), 7,72 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,92 (2H, m), 8,26 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 8,70 (1H, sa) ppm; isómero secundario: δ 2,00 (6H, m), 2,32 (6H, m), 2,98 (3H, d, *J* = 4,7 Hz), 3,10 (3H, s), 4,70 (1H, sa), 7,47 (1H, m), 7,59 (4H, m), 7,92 (2H, m), 8,30 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 8,56 (1H, sa) ppm.

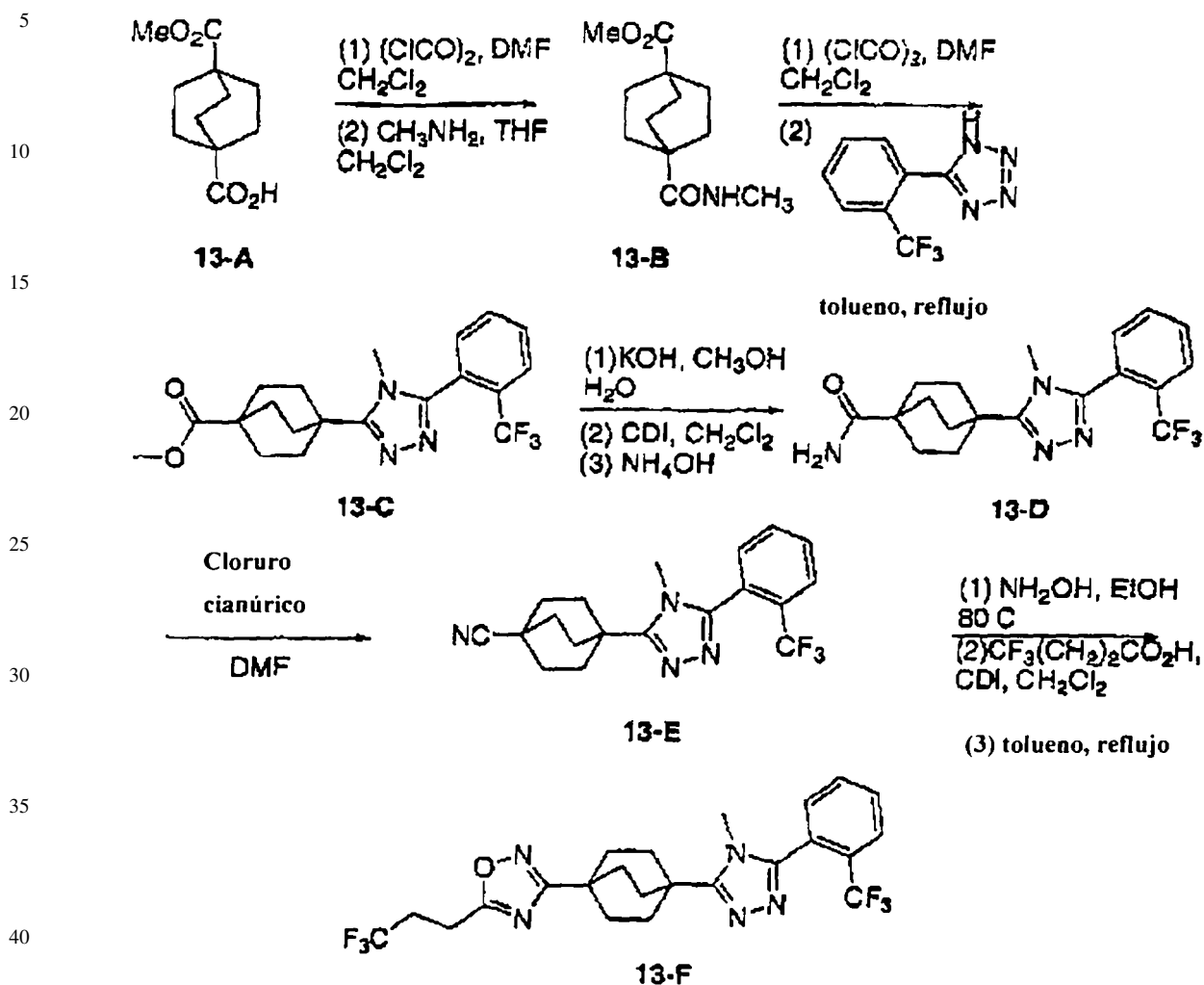
Etapa E

Se calentó una solución de 12-F (0,58 g, 1,2 mmol) en EtOH (5 ml) a 40°C se trató después con una solución de cloruro férrico (0,4 g, 2,4 mmol) en agua (1 ml). La mezcla resultante se calentó a 90° durante 18 h. Se añadió otra parte de cloruro férrico (0,4 g, 2,4 mmol) y se calentó la reacción a 90°C durante 24 h. Los volátiles se eliminaron a *vacío* y el sólido se redisolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de EDTA y salmuera después se secó (MgSO₄) y quitó. El producto en bruto se purificó y aisló usando las condiciones descritas para purificación de 4-J (ejemplo 4, etapa G) proporcionando compuesto 12-G. EM (ESI⁺) = 490,3 (M+1); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,06 (6H, m), 2,31 (6H, m), 3,08 (3H, s), 3,52 (3H, s), 7,52 (1H, m), 7,59 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,71 (2H, m), 7,86 (1H, m), 7,92 (2H, d, *J* = 8,6 Hz) ppm.

Ejemplo 13



3-(4-{4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]biciclo[2.2.2]oct-1-il]-5-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,4-oxadiazol (13-F)



45 Etapa A

50 Ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico 13-A (Chapman, N. B. y col. J. Org. Chem., 1970, 35, 917) (4,0 g, 18,9 mmol) se convirtió a 4-[(metilamino)carbonyl]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo 13-B usando los procedimientos descritos en el ejemplo 10, etapas C y D. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente del 0-5% de MeOH/CH₂Cl₂ proporcionando un sólido blanco. EM (ESI⁺) = 226,2 (M+1).

55 Etapa B

60 Se convirtió 4-[(metilamino)carbonyl]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo 13-B (2,76 g, 12,3 mmol) a 1, 2, 4-triazol 13-C usando los procedimientos descritos en ejemplo 10, etapa E. El producto, el cual precipitó aparte de la mezcla de reacción como la sal de HCl, se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó dos veces con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, se secó (MgSO₄) y se quitó proporcionando un sólido blanco. EM (ESI⁺) = 394,2 (M+1).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,00 (6H, m), 2,18 (6H, m), 3,48 (3H, s), 3,72 (3H, s), 7,51 (1H, m), 7,71 (2H, m), 7,85 (1H, m) ppm.

ES 2 293 099 T3

Etapa C

Una solución de éster metílico 13-C (1,19 g, 3,0 mmol) en H₂O al 5%/MeOH (30 ml) se trató con KOH (0,51 g, 9,0 mmol) a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla resultante se concentró abajo, se diluyó con agua (150 ml), se lavó con EtOAc y se acidificó con HCl acuoso (1 N) a pH = 3. El precipitado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de agua y éter y se secó a vacío proporcionando un sólido rosa (0,87 g, 76%). Una parte del sólido (0,67 g, 1,77 mmol) se suspendió en CH₂Cl₂ (15 ml) y se trató con carbonildiimidazol (0,57 g, 3,54 mmol) a temperatura ambiente y atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h, se añadió hidróxido de amonio concentrado (40 ml) y la reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla en bruto se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con 3 partes de CH₂Cl₂ (70 ml). Los lavados orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se quitaron proporcionando compuesto 13-D como un polvo blanco. EM (ESI⁺) = 379,3 (M+1).

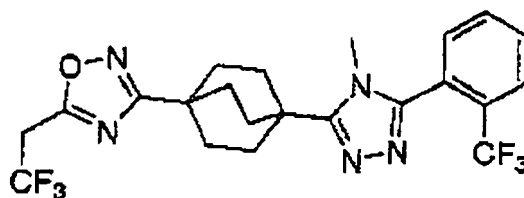
Etapa D

Una solución de carboxamida 13-D (0,64 g, 1,7 mmol) y cloruro cianúrico (0,47 g, 2,53 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h, se eliminó DMF *a vacío* y el sólido se redisolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se quitó dando el nitrilo 13-E como un sólido amarillo pálido. EM (ESI⁺) = 361,3 (M+1); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,15 (6H, m), 2,22 (6H, m), 3,47 (3H, s), 7,51 (1H, m), 7,72 (2H, m), 7,87 (1H, m) ppm.

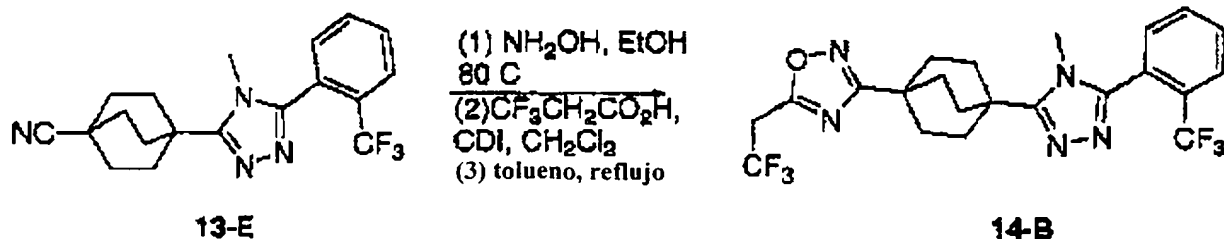
Etapa E

Una solución de nitrilo 13-E (0,56 g, 1,6 mmol) e hidroxilamina (acuosa al 50%, 4 ml) en etanol (40 ml) se calentó a 80°C durante 18 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *a vacío*. El sólido se suspendió en tolueno, el disolvente se retiró *a vacío*, y el sólido se secó bajo presión reducida. Una parte del polvo blanco resultante (0,050 g, 0,13 mmol) se añadió a una solución preagitada de ácido 4,4,4-trifluorobutírico (0,072 g, 0,51 mmol) y carbonildiimidazol (0,082 g, 0,51 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, después se concentró abajo. El sólido se resuspendió en tolueno y se sometió a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 h. El producto en bruto se purificó y aisló usando las condiciones descritas para purificación de 4-J (ejemplo 4, etapa G) proporcionando compuesto 13-F como un polvo blanco. EM (ESI⁺) = 500,2 (M+1); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,12 (6H, m), 2,30 (6H, m), 2,73 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,54 (3H, s), 7,61 (1H, m), 7,74 (2H, m), 7,87 (1H, m) ppm.

Ejemplo 14



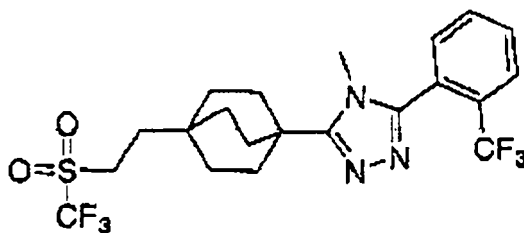
3-(4-{4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]biciclo[2.2.2]oct-1-il]-5-(3,3,3-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol (14-B)



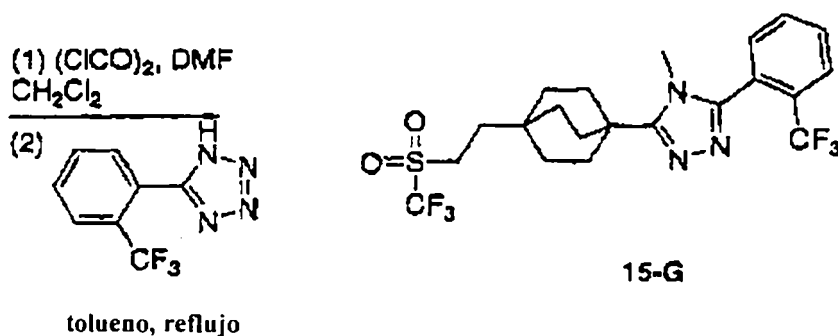
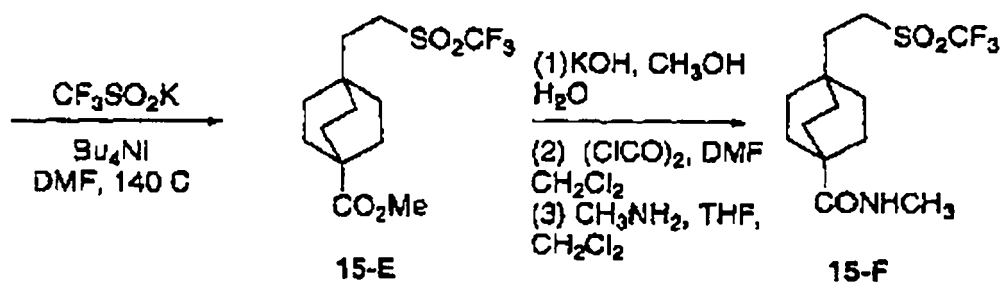
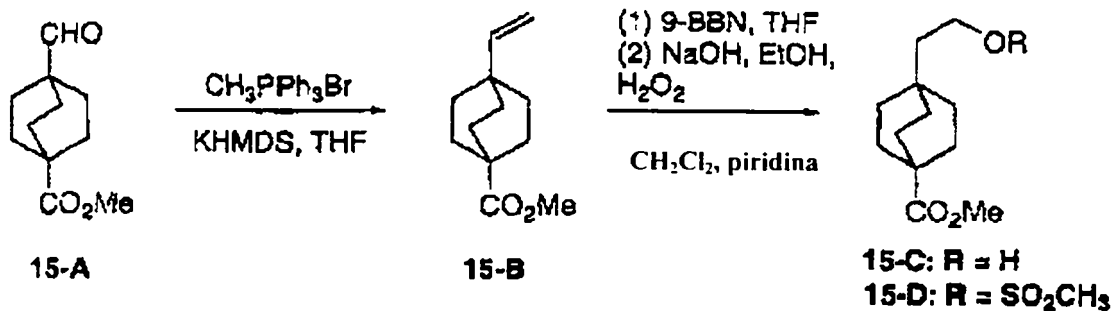
Etapa A

Se preparó triazol 14-B de nitrilo 13-E (0,053 g, 0,14 mmol) y ácido 3,3,3-trifluorometilpropiónico (0,036 ml, 0,41 mmol) usando el procedimiento descrito en ejemplo 13, Etapa E. Se aisló 3-(4-{4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]biciclo[2.2.2]oct-1-il]-5-(3,3,3-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol (14-B) como un polvo blanco. EM (ESI⁺) = 486,2 (M+1); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,14 (6H, m), 2,31 (6H, m), 3,53 (3H, s), 3,81 (2H, c, J = 9,5 Hz), 7,57 (1H, m), 7,73 (2H, m), 7,87 (1H, m) ppm.

Ejemplo 15



15 4-metil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-{2-[(trifluorometil)sulfonyl]etil}biciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol (15-G)



Etapa A

A una solución saturada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (9,1 g, 12,8 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se añadió hexametildisilazida de potasio (0,5 M en tolueno, 48,6 ml), gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h, después se enfrió de nuevo a 0°C y se trató con 4-formilbicyclo[2.2.2] octano-1-carboxilato de metilo 15-A (Chapman, N. B. y col. J. Org. Chem., 1970, 35, 917) (2,5 g, 12,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas después se diluyó con EtOAc (350 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso (1 N), bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El sólido resultante se purificó mediante gel de sílice de cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0-4%/hexanos. Se aisló el 4-vinilbicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo 15-B como un aceite incoloro, transparente.

ES 2 293 099 T3

Etapa B

5 A una solución agitada de olefina 15-B (1,6 g, 8,3 mmol) en THF (20 ml) se añadió 9-BBN (0,5 M en THF, 49 ml), gota a gota. La solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h, después se trató secuencialmente con etanol (14,5 ml), NaOH acuoso (5N, 5 ml), y peróxido de hidrógeno (acuoso al 30%, 9,7 ml). La mezcla de reacción se acidificó a pH = 2 con HCl acuoso (1N) y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se quitaron. El alcohol resultante 15-C se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 30-50%/hexanos y se aisló como un sólido incoloro, transparente.

10

Etapa C

15 Una solución de alcohol 15-C (1,5 g, 7,1 mmol) en CH₂Cl₂ (7,5 ml), piridina (1,5 ml) se enfrió a 0°C y se trató con cloruro de metanosulfonilo (1,65 ml, 21,3 mmol), gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después se agitó durante 3 h. Se añadió EtOAc (300 ml) y la fase orgánica se lavó tres veces con HCl acuoso (1 N), bicarbonato de sodio acuoso saturado dos veces, y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se quitó proporcionando 4-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo 15-D como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,52 (6H, m), 1,66 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,84 (6H, m), 3,04 (3H, s), 3,69 (3H, s), 4,29 (2H, t, J = 7,2 Hz) ppm.

20

Etapa D

25 Se calentó una solución de 15-D (0,25 g, 0,86 mmol), trifluorometanosulfinato de potasio (0,3 g, 1,72 mmol), y yoduro de tetrabutilamonio (0,15 g, 0,4 mmol) en DMF (5 ml) a 140°C durante 5 h. bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió después a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó dos veces con HCl acuoso (1N) y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se quitó, y se cromatografió en gel de sílice ultrarrápido, eluyendo con un gradiente de EtOAc del 5-20%/hexanos. La trifluorometilsulfona 15-E resultante se aisló como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,50 (6H, m), 1,78 (2H, m), 1,82 (6H, m), 3,17 (2H, m), 3,67 (3H, s) ppm.

30

Etapa E

35 Se convirtió éster metílico 15-E (0,035 g, 0,11 mmol) a la metilamida 15-F usando los procedimientos descritos en ejemplo 10, etapas C y D. La N-metil-4-{2-[(trifluorometil)sulfonil]etil}biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida se aisló como un sólido blanco; EM (ESI⁺) = 328,2 (M+1).

Etapa F

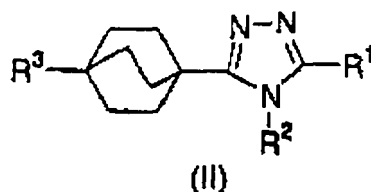
40 Se convirtió metilamida 15-F (0,030 g, 0,092 mmol) a triazol 15-G usando los procedimientos destacados en ejemplo 10, etapa E. Se aisló 4-metil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-{2-[(trifluorometil)sulfonil]etil}biciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol (15-G) como un polvo blanco; EM (ESI⁺) = 496,4 (M+1).

Ejemplos 16-150

45

Siguiendo procedimientos similares a aquellos anteriormente descritos, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula II:

50


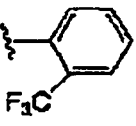

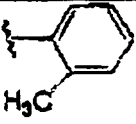

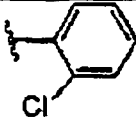

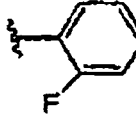

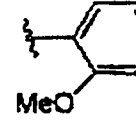

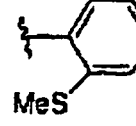

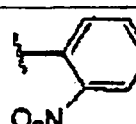

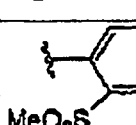

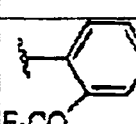

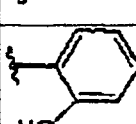

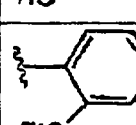

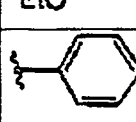


55


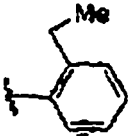

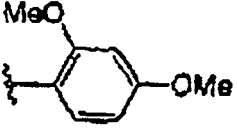

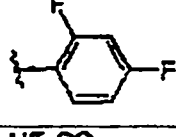

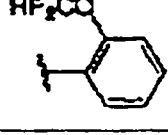

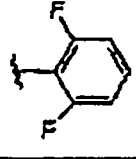

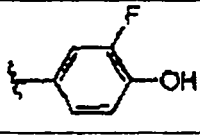

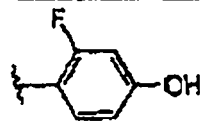

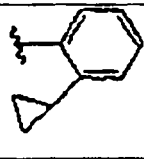

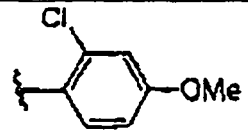

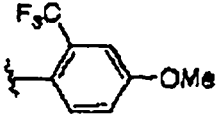

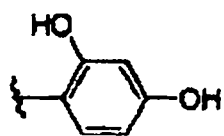
60

Ej. #	R ³	R ²	R ¹	Ícr. parental m/z
16		CH ₃		338


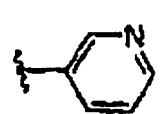

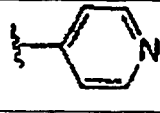

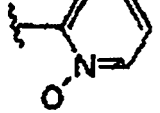

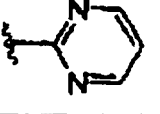

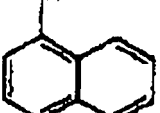

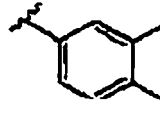

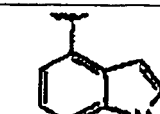

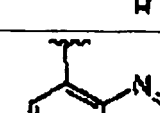
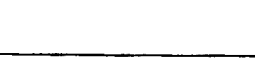
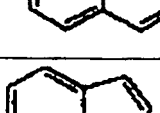


65

5	17		CH ₃		406
10	18		CH ₃		352
15	19		CH ₃		372
20	20		CH ₃		356
25	21		CH ₃		368
30	22		CH ₃		384
35	23		CH ₃		383
40	24		CH ₃		416
45	25		CH ₃		422
50	26		CH ₃		354
55	27		CH ₃		382
60	28		CH ₃		422

29		CH ₃		368
30		CH ₃		354
31		CH ₃		496
32		CH ₃		417
33		CH ₃		372
34		CH ₃		372
35		CH ₃		352
36		CH ₃		398
37		CH ₃		382
38		CH ₃		400
39		CH ₃		368
40		CH ₃		356

5	41		CH ₃		366
10	42		CH ₃		398
15	43		CH ₃		374
20	44		CH ₃		404
25	45		CH ₃		374
30	46		CH ₃		372
35	47		CH ₃		372
40	48		CH ₃		378
45	49		CH ₃		402
50	50		CH ₃		436
55	51		CH ₃		370
60					

52		CH ₃		422
53		CH ₃		366
54		CH ₃		431
55		CH ₃		382
57		CH ₃		414
58		CH ₃		418
59		CH ₃		474
60		CH ₃		430
61		CH ₃		353
62		CH ₃		363
63		CH ₃		366
64		CH ₃		339

65		CH ₃		339
66		CH ₃		339
67		CH ₃		355
68		CH ₃		340
69		CH ₃		388
70		CH ₃		388
72		CH ₃		377
73		CH ₃		389
74		CH ₃		377
75		CH ₃		380

5

10

15

20

25

30

35

40

45


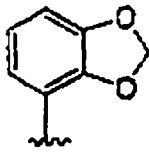

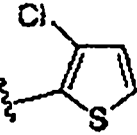

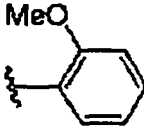

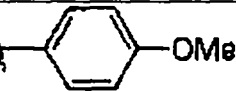

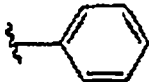

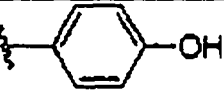

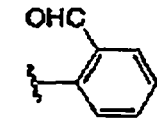

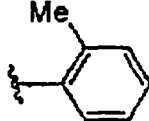


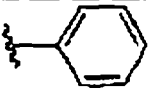
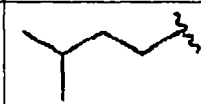
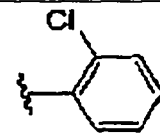
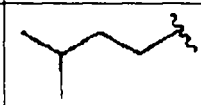
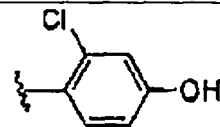

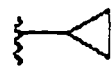
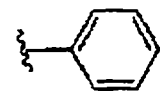
50

55


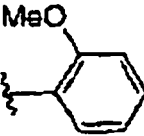
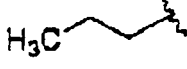
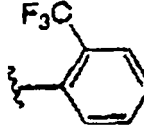
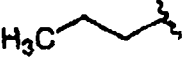
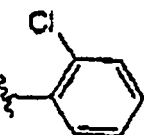

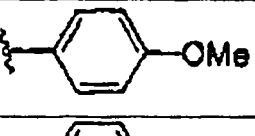

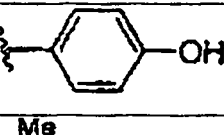

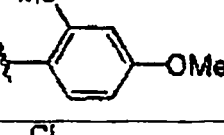
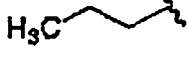
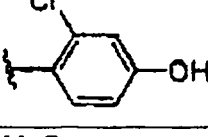

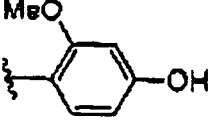

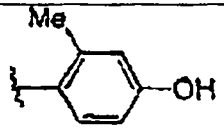

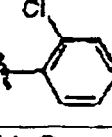

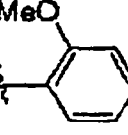
60

65

ES 2 293 099 T3

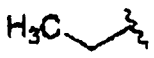
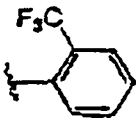
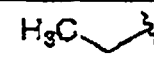
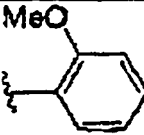

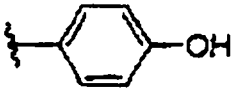
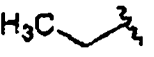
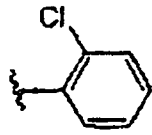
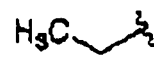
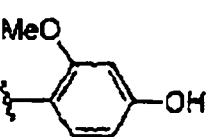

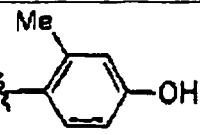

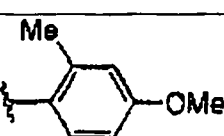

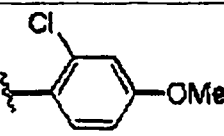

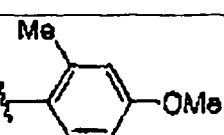

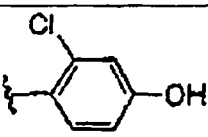

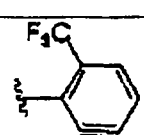
77		CH ₃		382
78		CH ₃		378
79		CH ₂ CH ₃		382
80		CH ₂ CH ₃		382
81		CH ₂ CH ₃		352
82		CH ₂ CH ₃		368
83		CH ₂ CH ₃		380
84		CH ₂ CH ₃		366
85				364
86		CH ₃		373
87		CH ₃		389
88				365

ES 2 293 099 T3


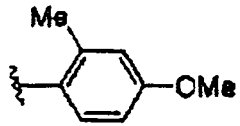

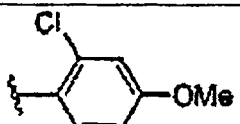
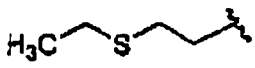
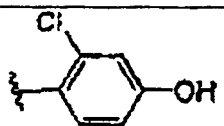
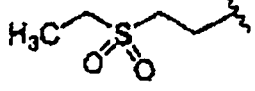
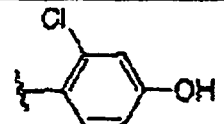
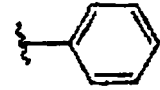
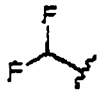
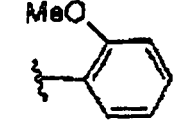
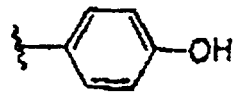
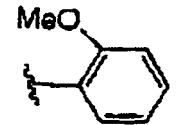
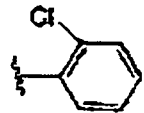
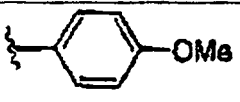
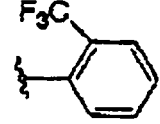
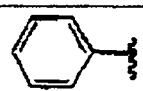

5	89		CH ₃		340
10	90		CH ₃		378
15	91		CH ₃		345
20	92		CH ₃		340
25	93		CH ₃		326
30	94		CH ₃		354
35	95		CH ₃		361
40	96		CH ₃		356
45	97		CH ₃		340
50	98		CH ₃		343
55	99		CH ₃		338

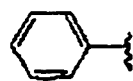
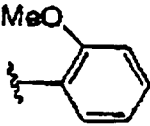
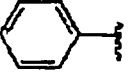
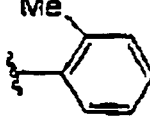
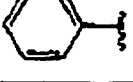

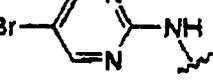
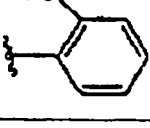
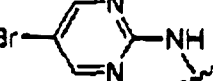
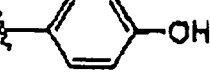
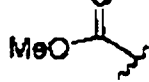
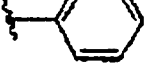
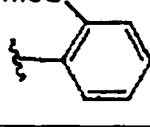
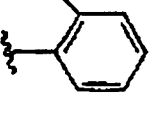

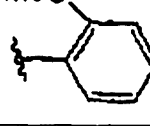
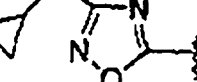
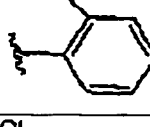
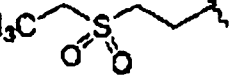
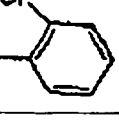
60

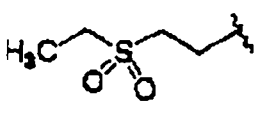
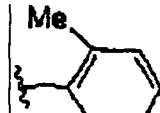
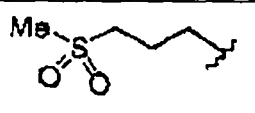

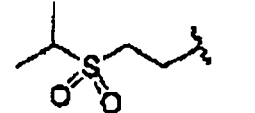
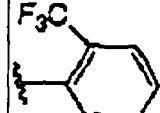
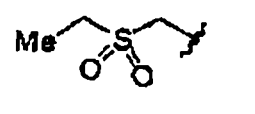
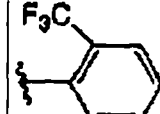
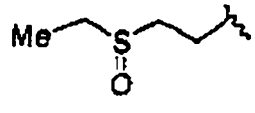
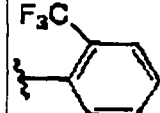
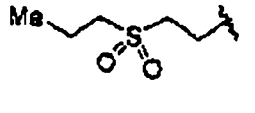
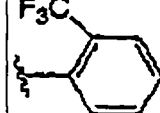
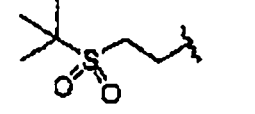
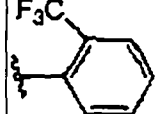
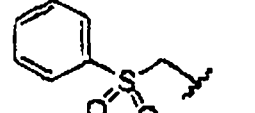
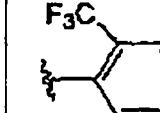
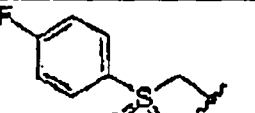
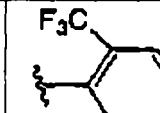
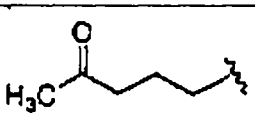
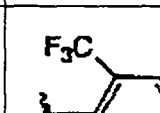
65

100		CH ₃		364
101		CH ₃		326
102		CH ₃		312
103		CH ₃		331
104		CH ₃		342
105		CH ₃		326
106		CH ₃		340
107		CH ₃		361
108		CH ₃		356
109		CH ₃		365
110		CH ₃		382

ES 2 293 099 T3

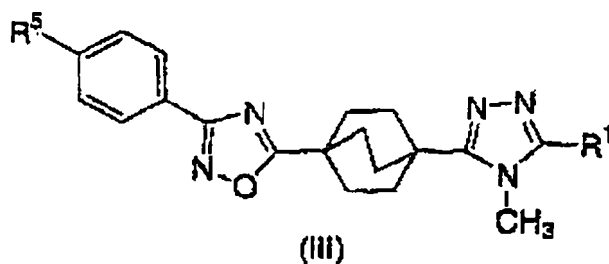
111		CH ₃		358
112		CH ₃		379
113		CH ₃		407
114		CH ₃		438
115	CH ₃	CH ₃		282
116		CH ₃		348
117	H	CH ₃		284
118	H	CH ₃		298
119	H	CH ₃		302
120	H	CH ₃		298
121	H	CH ₃		336
122		CH ₃		344

123		CH ₃		374
124		CH ₃		358
125		CH ₃		360
126		CH ₃		471
127		CH ₃		456
128		CH ₃		326
129	CbzNH-	CH ₃		428
130	NH ₂	CH ₃		313
131		CH ₃		450
132		CH ₃		421
133		CH ₃		422

5	134		CH ₃		402
10	135		CH ₃		456
15	136		CH ₃		470
20	137		CH ₃		442
25	138		CH ₃		440
30	139		CH ₃		470
35	140		CH ₃		484
40	141		CH ₃		490
45	142		CH ₃		508
50	143		CH ₃		420

60 Además siguiendo procedimiento similar a aquellos anteriormente descritos, se prepararon también los siguientes compuestos de fórmula III:

65



Ej. #	R5	R1	Ión parental <i>m/z</i>
144	Cl		477
145	Cl		515
146	Cl		480
147	Cl		511
148	Cl		497
149	F		476

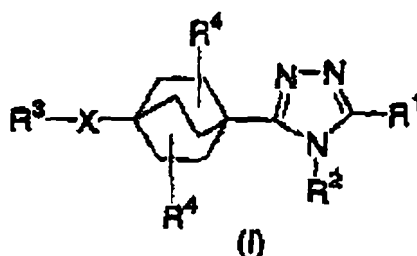
Ejemplo de una formulación farmacéutica

Como una realización específica de una composición oral de un compuesto de la invención actual, 50 mg de cualesquiera de los ejemplos 1-15 se formularon con suficiente lactosa dividida finamente proporcionando un total de lactosa finamente dividida proporcionando una cantidad total de 580 a 590 mg para rellenar una cápsula de gelatina dura de tamaño O.

Mientras que la invención se ha descrito e ilustrado en referencia a realizaciones específicas de la misma, aquellos expertos en la técnica apreciarán que se pueden hacer diversos cambios, modificaciones, y sustituciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, dosificaciones efectivas distintas de las dosis preferidas como se han expuesto anteriormente en el presente documento pueden ser aplicables como una consecuencia de variaciones en la responsividad de los seres humanos que se están tratando para una afección particular. Asimismo, la respuesta farmacológica observada puede variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si están presentes transportadores farmacéuticos, así como el tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con los objetos y prácticas de la invención actual. Se desea por lo tanto que la invención se limite sólo por el alcance de las reivindicaciones que siguen y que tales reivindicaciones se interpreten tan ampliamente como sea razonable.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural I

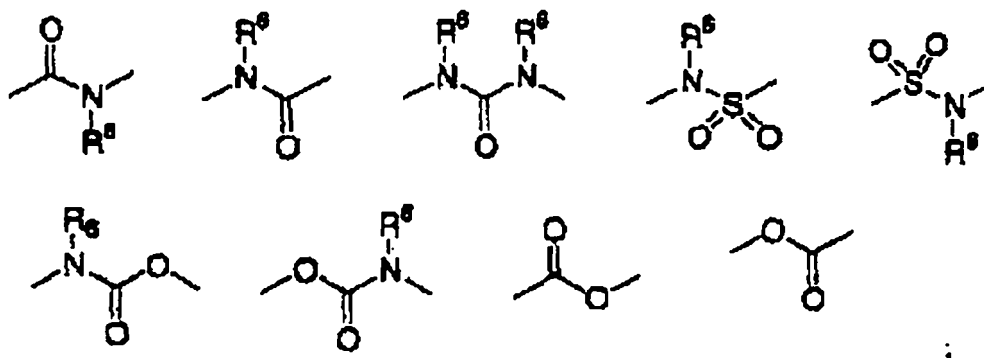


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

cada p es independientemente 0, 1, o 2;

cada n es independientemente 0, 1, o 2;

X se selecciona del grupo constituido por una enlace simple, O, S(O)_p, NR⁶,



R¹ se selecciona del grupo constituido por

arilcarbonilo,

(CH₂)_n-arilo, y

(CH₂)_n-heteroarilo;

en el cual arilo y heteroarilo están insustituídos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R⁵;

R² se selecciona del grupo constituido por

hidrógeno,

alquilo C₁₋₈,

alqueno C₂₋₆, y

(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆,

en la cual alquilo, alqueno, y cicloalquilo están insustituídos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁸ y oxo;

cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo constituido por

hidrógeno,

ES 2 293 099 T3

halógeno,

hidroxi,

5 oxo,

alquilo C₁₋₃, y

alcoxi C₁₋₃;

10

R³ se selecciona del grupo constituido por

hidrógeno,

15

alquilo C₁₋₁₀;

alqueno C₂₋₁₀,

20

(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆,

(CH₂)_n-arilo, y

(CH₂)_n-heteroarilo,

25

(CH₂)_n-heterociclilo;

en los cuales arilheterociclilo y heterociclilo están insustituídos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵ y alquilo, alqueno, y cicloalquilo están sustituidos o insustituidos con de uno a cinco grupos independientemente seleccionados de R⁸ y oxo;

30

R⁵ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por

hidrógeno,

35

formilo,

alquilo C₁₋₆,

40

(CH₂)_n-arilo,

(CH₂)_n-heteroarilo,

(CH₂)_n-heterociclilo,

45

(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇,

halógeno,

50

OR⁷,

(CH₂)_nN(R⁷)₂,

ciano,

55

(CH₂)_nCO₂R⁷,

NO₂,

60

(CH₂)_nNR⁷SO₂R⁶,

(CH₂)_nN(R⁷)₂,

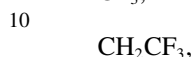
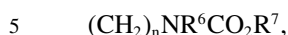
(CH₂)_nS(O)_pR⁶,

65

(CH₂)_nSO₂OR⁷,

(CH₂)_nNR⁷C(O)N(R⁷)₂,

ES 2 293 099 T3



20 en los que ariloheteroarilo, cicloalquilo, y heterociclilo están sustituidos o insustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, y alcoxi C₁₋₄; y en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH₂) en R⁵ y R⁸ está insustituido o sustituido con de uno a dos grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄, o dos sustituyentes cuando en el mismo átomo de carbono de metileno (CH₂) se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual están anclados para formar un grupo ciclopropilo

25

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo constituido por

alquilo C₁₋₈,

30

(CH₂)_n-arilo,

(CH₂)_n-heteroarilo, y

35

(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇,

40 en los que alquilo y cicloalquilo están insustituidos o sustituidos, con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, hidroxilo, amino, y arilo y heteroarilo están insustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo C₁₋₄, y alcoxi C₁₋₄;

40

o dos grupos R⁶ conjuntamente con el átomo de carbono al cual están anclados forman un sistema de anillo mono o bicíclico de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, y N; alquilo C₁₋₄; y

45

cada R⁷ es hidrógeno o R⁶.

50 2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R² es ciclopropilo, alquilo C₁₋₃ o alqueno C₂₋₃ y R¹ es fenilo o naftilo en el cual fenilo y naftilo están sustituidos o insustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵.

55 3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R⁵ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃, y alquilsulfonilo C₁₋₃.

4. El compuesto de la reivindicación en el que R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que X es un enlace simple;

60

R¹ es fenilo o naftilo en el cual fenilo y naftilo están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R⁵;

R² es ciclopropilo, alquilo C₁₋₃, o alqueno C₂₋₃; y

65

R³ es alquilo C₁₋₆ insustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R⁸ y oxo.

ES 2 293 099 T3

6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que R^5 se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alquiltio C_{1-3} , y alquilsulfonilo C_{1-3} .

7. El compuesto de la reivindicación 6 en el que R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno.

8. El compuesto de la reivindicación 5 en el que R^8 se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , y fenilo insustituido o sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente de halógeno y trifluorometilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8 en el que R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno.

10. El compuesto de la reivindicación 5 en el que R^5 se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alquiltio C_{1-3} , y alquilsulfonilo C_{1-3} , y R^8 se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , y fenilo insustituido o sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente de halógeno y trifluorometilo.

11. El compuesto de la reivindicación 10 en el que R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 1 en el que

X es un enlace simple;

R^1 es fenilo o naftilo en el cual fenilo y naftilo están insustituidos o sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^5 ;

R^2 es ciclopropilo, alquilo C_{1-3} , o alqueno C_{2-3} ; y

R^3 es fenilo o heteroarilo en el que fenilo o heteroarilo están sustituidos o insustituidos con uno con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^5 .

13. El compuesto de la reivindicación 12 en el que R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno.

14. El compuesto de la reivindicación 12 en el que R^3 es fenilo insustituido o sustituido con uno con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^5 .

15. El compuesto de la reivindicación 14 en el que R^5 se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alquiltio C_{1-3} , y alquilsulfonilo C_{1-3} .

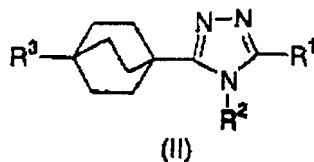
16. El compuesto de la reivindicación 15 en el que R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno.

17. El compuesto de la reivindicación 12 en el que R^3 es fenilo insustituido o sustituido con uno con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de R^5 .

18. El compuesto de la reivindicación 17 en el que R^5 es fenilo insustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, y alcoxi C_{1-4} .

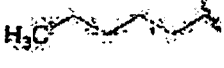



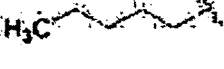

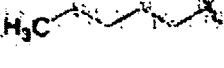
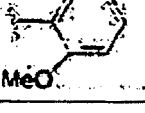

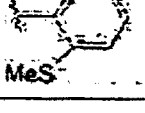
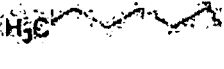
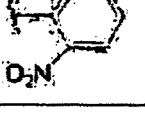

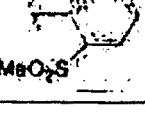

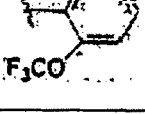

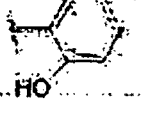

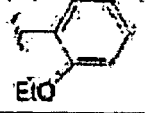
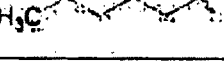
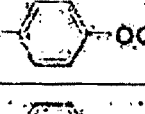
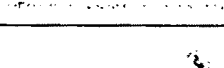
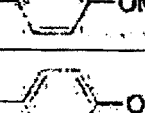

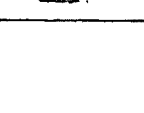
19. El compuesto de la reivindicación 18 en el que R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno.

20. Un compuesto de fórmula estructural II seleccionado del grupo constituido por:



<u>R^3</u>	<u>R^2</u>	<u>R^1</u>
	CH_3	

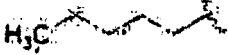
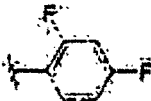
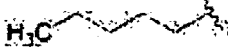
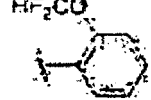
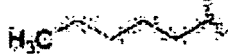


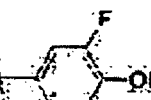
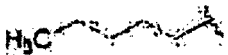

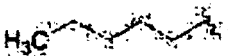

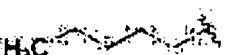
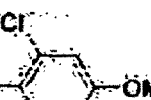
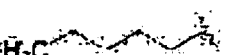






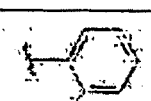

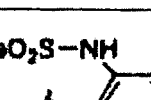
ES 2 293 099 T3

	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R¹</u>
5		CH ₃	
10		CH ₃	
15		CH ₃	
20		CH ₃	
25		CH ₃	
30		CH ₃	
35		CH ₃	
40		CH ₃	
45		CH ₃	
50		CH ₃	
55		CH ₃	
60		CH ₃	
65		CH ₃	


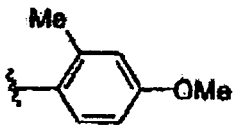

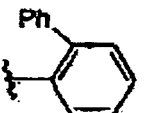
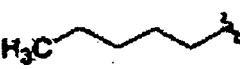
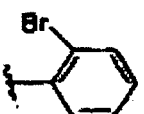

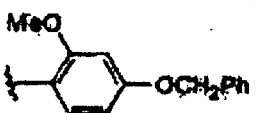

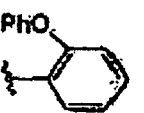

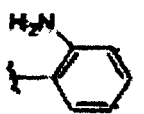

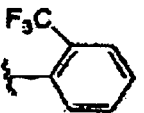

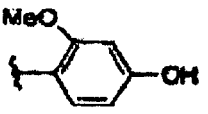

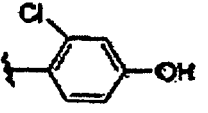

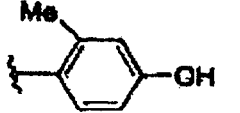

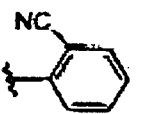
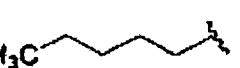
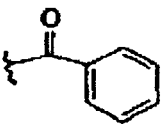
ES 2 293 099 T3

	R^3	R^2	R^1
5		CH ₃	
10		CH ₃	
15		CH ₃	
20		CH ₃	
25		CH ₃	
30		CH ₃	
35		CH ₃	
40		CH ₃	
45		CH ₃	
50		CH ₃	
55		CH ₃	
60		CH ₃	
65			




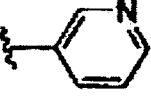

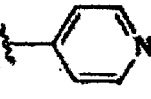

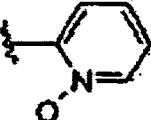

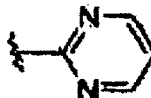

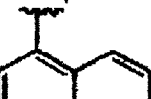

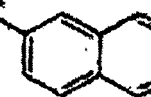
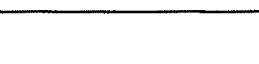
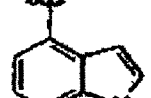

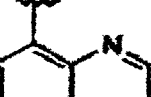

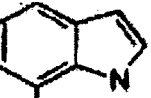

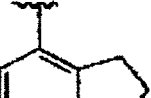

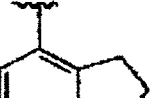
ES 2 293 099 T3

	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R¹</u>
5		CH ₃	
10		CH ₃	
15		CH ₃	
20		CH ₃	
25		CH ₃	
30		CH ₃	
35		CH ₃	
40		CH ₃	
45		CH ₃	
50		CH ₃	
55		CH ₃	
60		CH ₃	

65

	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R¹</u>
5		CH ₃	
10		CH ₃	
15		CH ₃	
20		CH ₃	
25		CH ₃	
30		CH ₃	
35		CH ₃	
40		CH ₃	
45		CH ₃	
50		CH ₃	
55		CH ₃	
60		CH ₃	

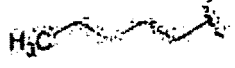
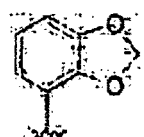
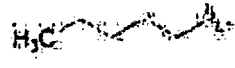
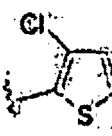

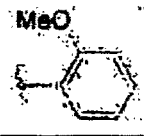

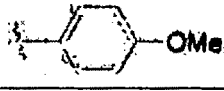
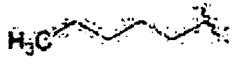
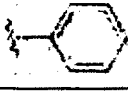


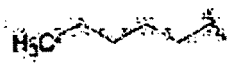
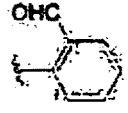
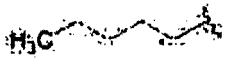
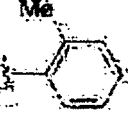
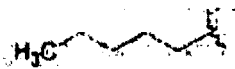
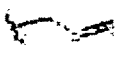

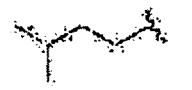
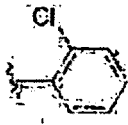
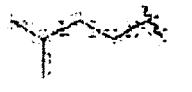
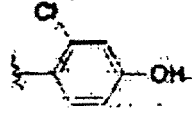




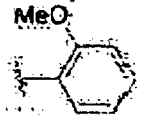
65

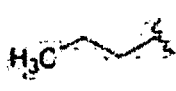
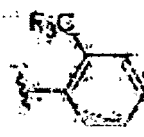
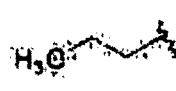
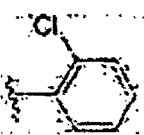
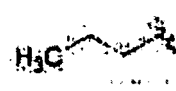
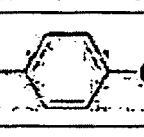
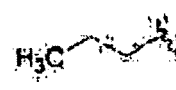
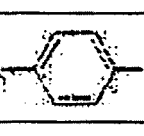
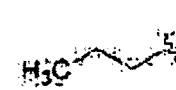
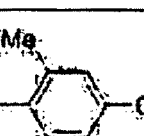

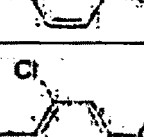
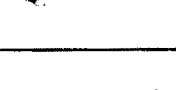
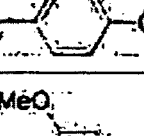

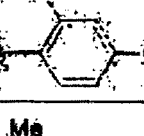
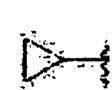
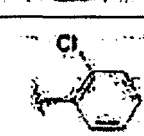
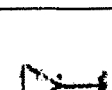
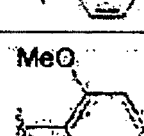

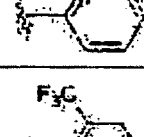
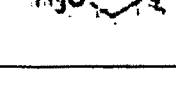
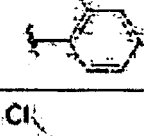
	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R¹</u>
5		CH ₃	
10		CH ₃	
15		CH ₃	
20		CH ₃	
25		CH ₃	
30		CH ₃	
35		CH ₃	
40		CH ₃	
45		CH ₃	
50		CH ₃	
55		CH ₃	
60		CH ₃	

65

ES 2 293 099 T3





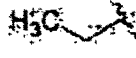
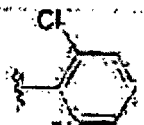

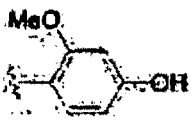
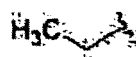
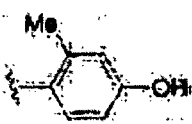

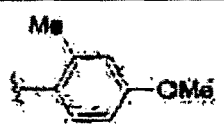

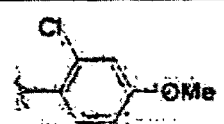

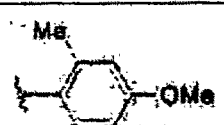

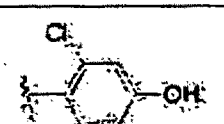

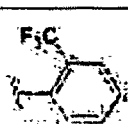

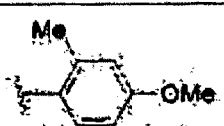

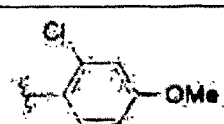
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R¹</u>
	CH ₃	
	CH ₃	
	CH ₂ CH ₃	
	CH ₂ CH ₃	
	CH ₂ CH ₃	
	CH ₂ CH ₃	
	CH ₂ CH ₃	
	CH ₂ CH ₃	
		
	CH ₃	
	CH ₃	
		
	CH ₃	

	R^3	R^2	R^1
5		CH ₃	
10		CH ₃	
15		CH ₃	
20		CH ₃	
25		CH ₃	
30		CH ₃	
35		CH ₃	
40		CH ₃	
45		CH ₃	
50		CH ₃	
55		CH ₃	
60		CH ₃	

65

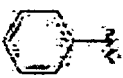
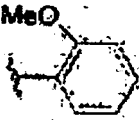

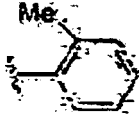
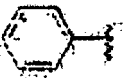



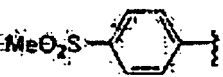
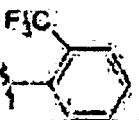
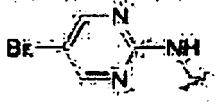
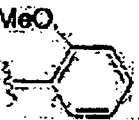
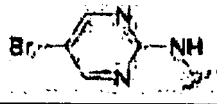

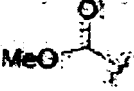

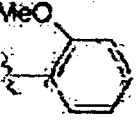
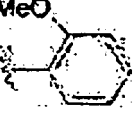
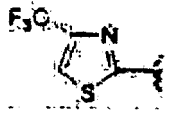
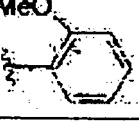

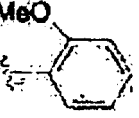
ES 2 293 099 T3

	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R¹</u>
5		CH ₃	
10		CH ₃	
15		CH ₃	
20		CH ₃	
25		CH ₃	
30		CH ₃	
35		CH ₃	
40		CH ₃	
45		CH ₃	
50		CH ₃	
55		CH ₃	
60		CH ₃	

65

ES 2 293 099 T3

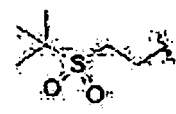
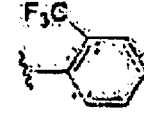
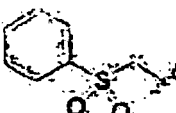
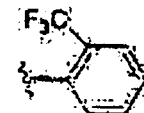
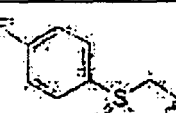
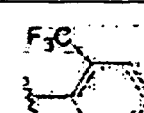
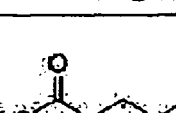

	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R¹</u>
5		CH ₃	
10		CH ₃	
15		CH ₃	
20		CH ₃	
25		CH ₃	
30	CH ₃	CH ₃	
35		CH ₃	
40	H	CH ₃	
45	H	CH ₃	
50	H	CH ₃	
55	H	CH ₃	
60	H	CH ₃	
65		CH ₃	

	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R¹</u>
5		CH ₃	
10		CH ₃	
15		CH ₃	
20		CH ₃	
25		CH ₃	
30		CH ₃	
35		CH ₃	
40		CH ₃	
45	CbzNH-	CH ₃	
50	NH ₂	CH ₃	
55		CH ₃	
60		CH ₃	

65

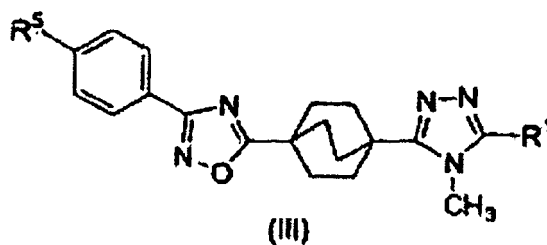
	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R¹</u>
5		CH ₃	
10		CH ₃	
15		CH ₃	
20		CH ₃	
25		CH ₃	
30		CH ₃	
35		CH ₃	
40		CH ₃	
45		CH ₃	
50		CH ₃	
55		CH ₃	
60		CH ₃	

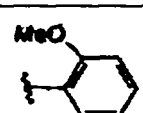
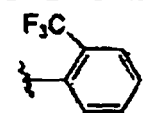
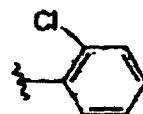
65

R^3	R^2	R^1
	CH ₃	
	CH ₃	
	CH ₃	
	CH ₃	

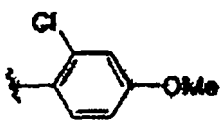
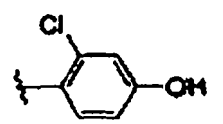
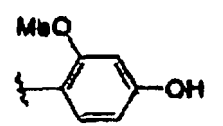
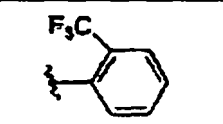
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto de fórmula estructural III seleccionado del grupo constituido por



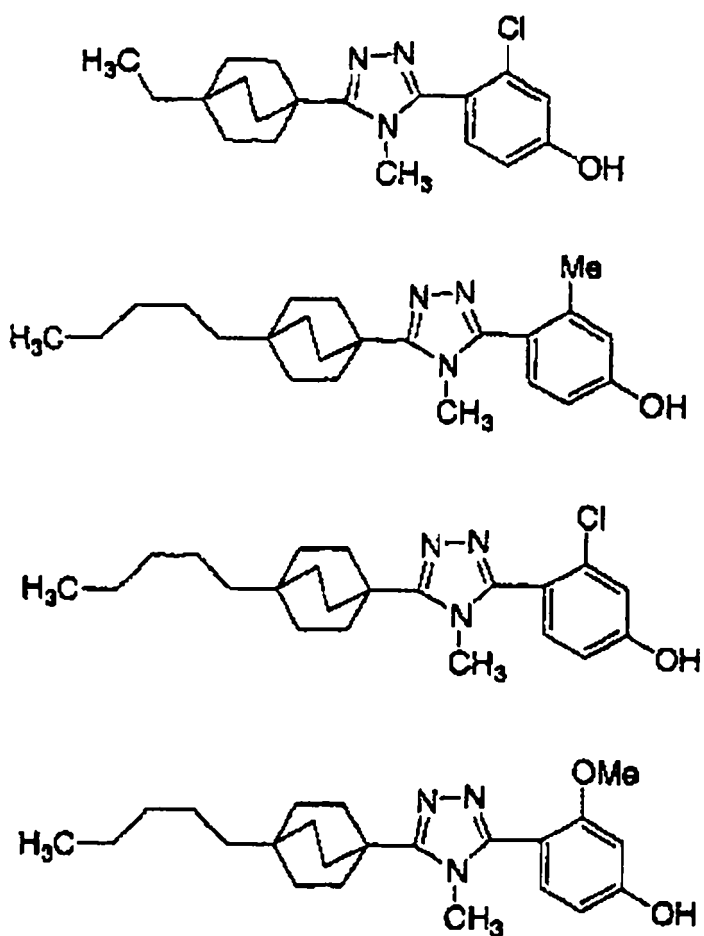
R^5	R^1
Cl	
Cl	
Cl	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

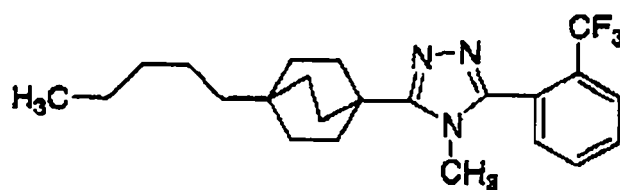
R ⁶	R ¹
Cl	
Cl	
F	
F	

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

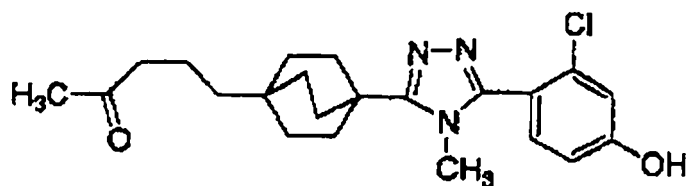
22. El compuesto de la reivindicación 20 seleccionado del grupo constituido por



5

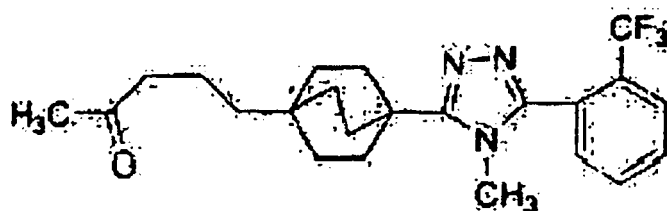


10



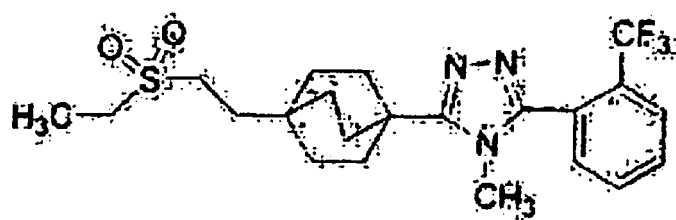
15

20



25

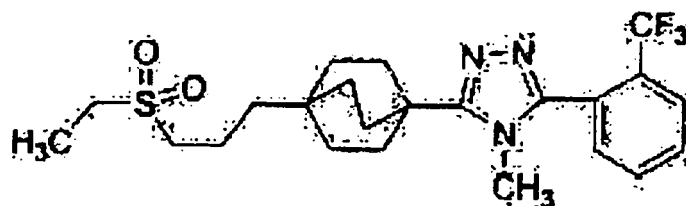
30



35

40

45



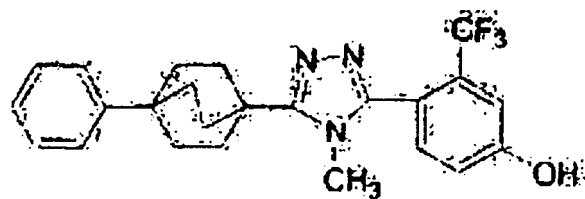
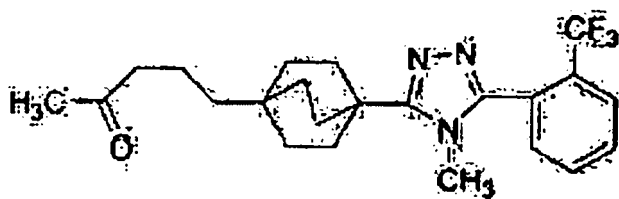
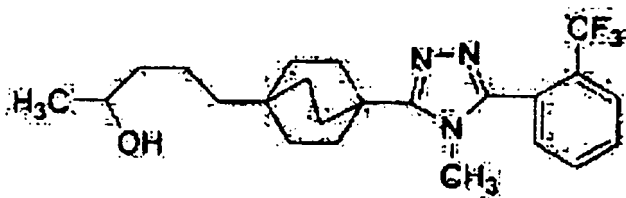
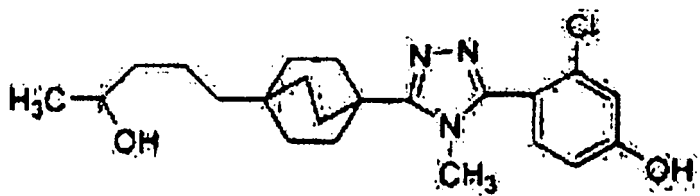
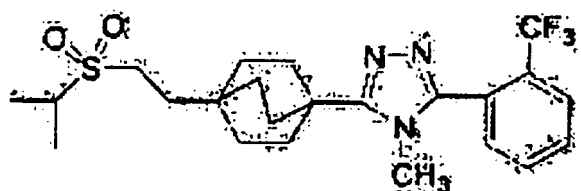
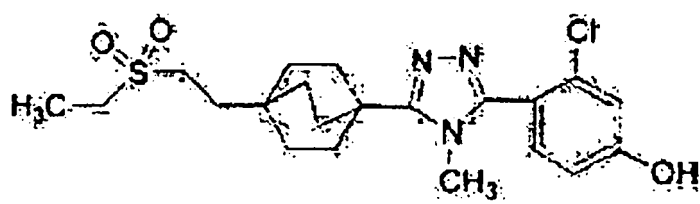
50

55

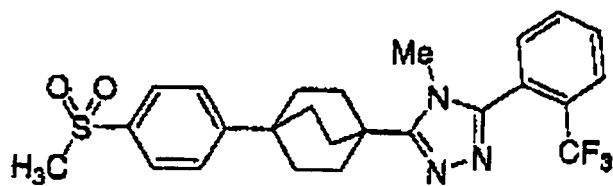
60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

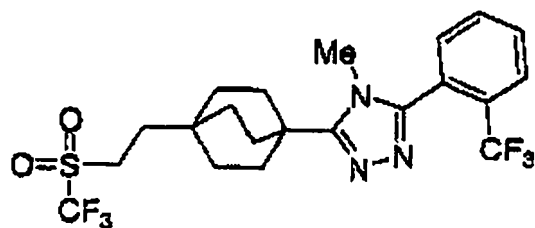


5



10 y

15

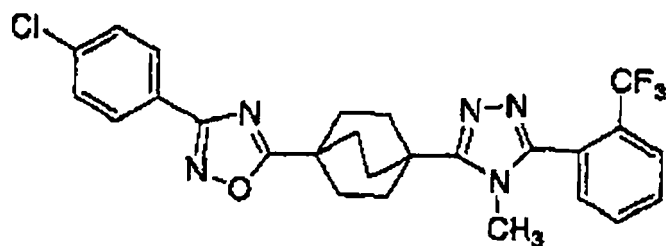


20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto de la reivindicación 21 el cual es

25

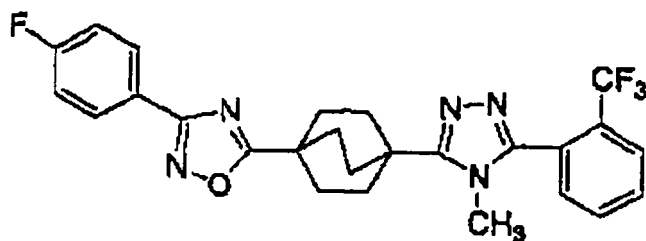


30

35

o

40



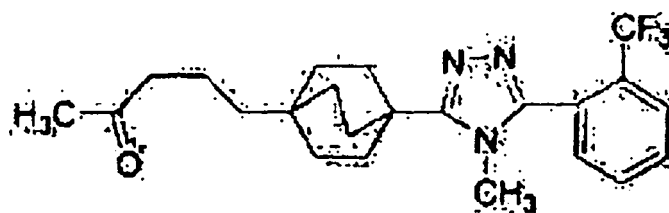
45

50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 22 el cual es

55



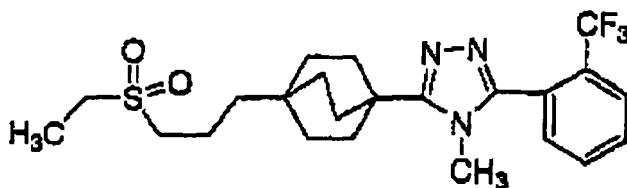
60

65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El compuesto de la reivindicación 22 el cual es

5

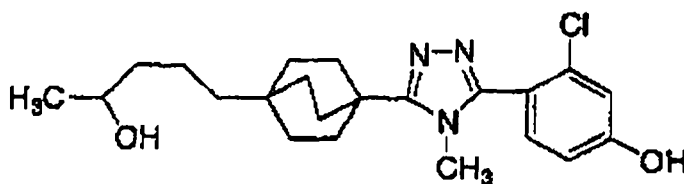


10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. El compuesto de la reivindicación 22 el cual es

15



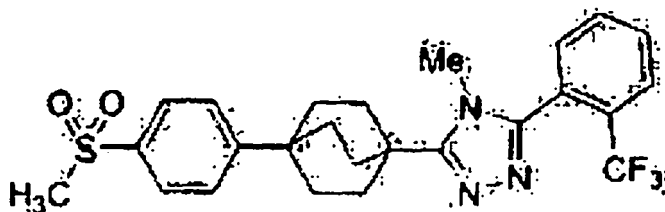
20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

27. El compuesto de la reivindicación 22 el cual es

30



35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación previa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con cualquier transportador farmacéuticamente aceptable.

45

29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

50

30. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para tratar, retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar una afección seleccionada del grupo constituido por: (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles altos de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X, (21) hipertensión, (22) diabetes y otras afecciones y trastornos en los que resistencia a insulina es un componente.

55

31. El uso de acuerdo con la reivindicación 30 en el que la afección es diabetes no insulino-dependiente.

60

32. El uso de acuerdo con la reivindicación 30 en el que el trastorno lipídico se selecciona del grupo constituido por dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, LDL bajo y HDL alto.

65

33. Una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

(a) inhibidores de DP-IV;

65

(b) agentes sensibilizantes a insulina seleccionados del grupo constituido por (i) agonistas de PPAR, y (ii) biguanidas;

ES 2 293 099 T3

- (c) insulina y sustancias que reproducen el efecto de insulina;
- (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina;
- 5 (e) inhibidores de α -glucosidasa;
- (f) antagonistas de receptor de glucagón;
- (g) GLP-1, sustancias que reproducen el efecto de GLP-1, y agonistas de receptor de GLP-1;
- 10 (h) GIP, sustancias que reproducen el efecto de GIP, y agonistas del receptor de GIP;
- (i) PACAP, sustancias que reproducen el efecto de PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP;
- 15 (j) agentes que disminuyen el colesterol seleccionados del grupo constituido por (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) nicotinilalcohol, ácido nicotínico y sales de los mismos, (iv) agonistas de PPAR α , (v) agonistas duales de PPAR α/γ , (vi) inhibidores de absorción de colesterol, (vii) acilCoA: inhibidores de colesterol aciltransferasa, y (vi) antioxidantes;
- 20 (k) agonistas de PPAR δ ;
- (l) compuestos antiobesidad;
- (m) inhibidores del transportador de ácidos biliares;
- 25 (n) agentes antiinflamatorios, excluyendo glucocorticoides;
- (o) inhibidores de proteintirosina fosfatasa 1B (PTP-1B); y
- 30 (p) antihipertensivos incluyendo aquellos que actúan en sistemas de angiotensina y renina, tales como enzimas convertoras de angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina II o inhibidores de renina, tales como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartán, cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán, y valsartán;
- 35 para administración simultánea, separada o secuencial.
34. Una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de HMG-CoA reductasa.
- 40 35. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 34 en la que HMG-CoA reductasa es una estatina.
36. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 35 en la que la estatina se selecciona del grupo constituido por lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y rivastatina.
- 45 37. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 36 en la que la estatina es simvastatina.
38. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 34-36 que comprende adicionalmente un inhibidor de absorción de colesterol.
- 50 39. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 38 en la que el inhibidor de absorción de colesterol es ezetimibc.

55

60

65