



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 338 656**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/5513** (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01) **A61K 31/4745** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01) **A61P 5/48** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01) **A61P 21/00** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04725884 .3**

96 Fecha de presentación : **06.04.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1615647**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.01.2006**

54 Título: **Uso farmacéutico de 1,2,4-triazoles fusionados.**

30 Prioridad: **11.04.2003 DK 2003 00571**  
**02.05.2003 US 467284 P**  
**22.05.2003 DK 2003 00776**  
**02.06.2003 US 475157 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.05.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.05.2010**

73 Titular/es: **High Point Pharmaceuticals, L.L.C.**  
**4170 Mendenhall Oaks Parkway**  
**High Point, North Carolina 27265, US**

72 Inventor/es: **Andersen, Henrik, Sune;**  
**Kampen, Gita, Camilla, Tejlgaard;**  
**Christensen, Inge, Thøger;**  
**Mogensen, John, Patrick y**  
**Larsen, Annette, Rosendal**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Uso farmacéutico de 1,2,4-triazoles fusionados.

5 **Campo de la invención**

La presente invención versa acerca de 1,2,4-triazoles fusionados y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos para tratar trastornos en los que es deseable modular la actividad de la deshidrogenasa 11 $\beta$ -hidroxisteroide de tipo 1 (11 $\beta$ HSD1) conforme a las reivindicaciones.

10 Los presentes compuestos modulan la actividad de la deshidrogenasa 11 $\beta$ -hidroxisteroide de tipo 1 (11 $\beta$ HSD1) y, en consecuencia, son útiles en el tratamiento de enfermedades en las cuales tal modulación resulta beneficiosa, como en el síndrome metabólico.

15 **Antecedentes de la invención**

El síndrome metabólico es un problema global de salud de gran importancia. En EE. UU., la prevalencia en la población adulta se calcula que es de aproximadamente el 25% en la actualidad, y sigue aumentando tanto en EE. UU. como en el ámbito mundial. El síndrome metabólico se caracteriza por una combinación de resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad e hipertensión, lo que conduce a la potenciación de la morbilidad y a la mortalidad de las enfermedades cardiovasculares. Las personas con síndrome metabólico tienen un riesgo incrementado de desarrollar diabetes franca de tipo 2, cuya prevalencia está igualmente aumentando.

25 En la diabetes de tipo 2, la obesidad y la dislipidemia también están muy extendidas, y aproximadamente el 70% de las personas con diabetes de tipo 2 tiene además hipertensión, lo que lleva nuevamente a una mortalidad acrecentada de las enfermedades cardiovasculares.

En el contexto clínico, se conoce desde hace mucho que los glucocorticoides son capaces de inducir todas las características cardinales del síndrome metabólico y de la diabetes de tipo 2.

30 La deshidrogenasa 11 $\beta$ -hidroxisteroide de tipo 1 (11 $\beta$ HSD1) cataliza la generación local de glucocorticoides activos en varios tejidos y órganos, incluyendo predominantemente el tejido hepático y el adiposo, pero también, por ejemplo, el musculoesquelético, el óseo, el pancreático, el endotelio, el tejido ocular y ciertas partes del sistema nervioso central. Así, la 11 $\beta$ HSD1 sirve de regulador local de las acciones de los glucocorticoides en los tejidos y los órganos en los que se expresa (Tannin *et al.*, J. Biol. Chem., 266, 16653 (1991); Bujalska *et al.*, Endocrinology, 140, 3188 (1999); Whorwood *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 86, 2296 (2001); Cooper *et al.*, Bone, 27, 375 (2000); Davani *et al.*, J. Biol. Chem., 275, 34841 (2000); Brem *et al.*, Hypertension, 31, 459 (1998); Rauz *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 42, 2037 (2001); Moisan *et al.*, Endocrinology, 127, 1450 (1990)).

40 El papel de la 11 $\beta$ HSD1 en el síndrome metabólico y en la diabetes de tipo 2 se apoya en varias líneas de evidencia. En los seres humanos, el tratamiento con carbenoxolona inhibidora de la 11 $\beta$ HSD1 no específica mejora la sensibilidad a la insulina en voluntarios delgados sanos y en personas con diabetes de tipo 2. Así mismo, los ratones *knockout* con 11 $\beta$ HSD1 son resistentes a la resistencia a la insulina inducida por la obesidad y el estrés. Además, los ratones *knockout* presentan un perfil lipídico antiaterogénico de descenso en los triglicéridos LMBD y de aumento de colesterol LAD. Por el contrario los ratones que sobreexpresan 11 $\beta$ HSD1 en los adipocitos desarrollan resistencia a la insulina, hiperlipidemia y obesidad visceral, fenotipo que se asemeja al síndrome metabólico humano (Andrews *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 88, 285 (2003); Walker *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 80, 3155 (1995); Morton *et al.*, J. Biol. Chem. 276, 41293 (2001); Kotelevtsev *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 14924 (1997); Masuzaki *et al.*, Science, 294, 2166 (2001)).

50 Los aspectos más mecánicos de la modulación de la 11 $\beta$ HSD1 y, con ella, la modulación de los niveles intracelulares de glucocorticoides activos han sido investigados en varios modelos con roedores y en diferentes sistemas celulares. La 11 $\beta$ HSD1 promueve las características del síndrome metabólico aumentando la expresión hepática de las enzimas limitadoras de la tasa en la gluconeogénesis, concretamente fosfenolpiruvato carboxiquinasa y glucosa-6-fosfatasa, que promueven la diferenciación de los preadipocitos en adipocitos, facilitando así la obesidad, estimulando directa o indirectamente la secreción hepática de LMBD, disminuyendo la captación hepática de las LBD, y aumentando la contractilidad de los vasos (Kotelevtsev *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 14924 (1997); Morton *et al.*, J. Biol. Chem. 276, 41293 (2001); Bujalska *et al.*, Endocrinology, 140, 3188 (1999); Souness *et al.*, Steroids, 67, 195 (2002); Brindley & Salter, Prog. Lipid Res., 30, 349 (1991)).

60 Los documentos WO 01/90090, WO 01/90091, WO 01/90092, WO 01/90093 y WO 01/90094 dan a conocer diversas tiazol-sulfonamidas como inhibidores de la enzima deshidrogenasa 11 $\beta$ -hidroxisteroide de tipo 1 humana, y, además, afirman que dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes, la obesidad, el glaucoma, la osteoporosis, los trastornos cognitivos, los trastornos inmunológicos y la depresión.

65 Ahora los presentes inventores han hallado 1,2,4-triazoles fusionados que modulan la actividad de la 11 $\beta$ HSD1, lo que lleva a concentraciones intracelulares alteradas de glucocorticoides activos. Más específicamente, los presentes compuestos inhiben la actividad de la 11 $\beta$ HSD1, lo que lleva a concentraciones intracelulares menores de los

glucocorticoides activos. Así, los presentes compuestos pueden ser usados para tratar trastornos en los que resulta deseable un nivel menor de glucocorticoides intracelulares activos, tal como, por ejemplo, el síndrome metabólico, la diabetes de tipo 2, la tolerancia alterada a la glucosa (TGA), la glucosa en ayunas alterada (GAA), la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión, complicaciones diabéticas tardías, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis, miopatía, atrofia muscular, osteoporosis, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos y los efectos adversos del tratamiento o la terapia con agonistas de los receptores de glucocorticoides.

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos, composiciones farmacéuticas y el uso de compuestos que modulan la actividad de la 11 $\beta$ HSD1 conforme a las reivindicaciones.

## Definiciones

En las siguientes fórmulas estructurales y a lo largo de la presente memoria, los términos siguientes tienen el significado indicado:

El término “halo” incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “trihalometilo” incluye trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo y triyodometilo.

El término “trihalometoxi” incluye trifluorometoxi, triclorometoxi, tribromometoxi y triyodometoxi.

El término “alquilo” incluye grupos de hidrocarburos alifáticos de metileno y saturados de cadena lineal C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y grupos de hidrocarburos saturados ramificados C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, esta definición incluirá metilo (Me), etilo (Et), propilo (Pr), butilo (Bu), pentilo, hexilo, isopropilo (i-Pr), isobutilo (i-Bu), *tert*-butilo (t-Bu), *sec*-butilo (*s*-Bu), isopentilo, neopentilo.

El término “alqueno” incluye grupos de hidrocarburos alifáticos insaturados de cadena lineal C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y grupos de hidrocarburos alifáticos insaturados ramificados C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, esta definición incluirá etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, metilpropenilo, metilbutenilo.

El término “alquino” incluye grupos de hidrocarburos alifáticos insaturados de cadena lineal C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y grupos de hidrocarburos alifáticos insaturados ramificados C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, esta definición incluirá etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilbutinilo.

La expresión “sistema de anillos cíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o parcialmente saturados” representa aziridinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo e indolinilo.

La expresión “sistema de anillos cíclicos saturados o parcialmente saturados” representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononenilo, ciclodecenilo, tetrahidrofurano o tetrahidropirano.

La expresión “sistema de anillos aromáticos saturados o parcialmente saturados” representa ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononenilo, ciclodecenilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, fenilo, piridilo o pirimidinilo.

El término “cicloalquilo” (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, biciclo[3.2.1]octilo, espiro[4.5]decilo, norpinilo, norbonilo, norcarilo, adamantilo) representa un grupo mono, bi, tri o espirocarbocíclico saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono.

El término “cicloalquilalquilo” (por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, adamantilmetilo) representa un grupo cicloalquilo tal como se define más arriba unido por medio de un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono, o un grupo alquilo sustituido tal como se define más arriba.

El término “cicloalqueno” (por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclononenilo, ciclodecenilo) representa un grupo mono, bi, tri o espirocarbocíclico parcialmente saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono.

El término “hetcicloalquilo” (tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano) representa un grupo mono, bi, tri o espirocarbocíclico saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono y uno o dos heteroátomos o grupos adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, SO o SO<sub>2</sub>.

El término “alquiloxi” (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, aliloxi, ciclohexiloxi) representa un grupo alquilo, tal como se define más arriba, que tiene el número especificado de átomos de carbono unido por medio de un puente de oxígeno.

## ES 2 338 656 T3

El término “alquiloxialquilo” (por ejemplo, metiloximetilo) representa un grupo alquilo, tal como se define más arriba, unido por medio de un grupo “alquilo”.

5 El término “ariloxi” (por ejemplo, fenoxi, naftiloxi) representa un grupo arilo, tal como se define más abajo, unido por medio de un puente de oxígeno.

El término “ariloxihetarilo” (por ejemplo, 2-fenoxi-piridilo) representa un grupo ariloxi, tal como se define más abajo, unido por medio de un grupo “hetarilo”.

10 El término “hetariloxi” (por ejemplo, 2-piridiloxi) representa un grupo hetarilo, tal como se define más abajo, unido por medio de un puente de oxígeno.

El término “arilalquilo” (por ejemplo, fenetiloxi, naftilmetiloxi) representa un grupo arilalquilo, tal como se define más abajo, unido por medio de un puente de oxígeno.

15 El término “hetarilalquilo” (por ejemplo, 2-piridilmetiloxi) representa un grupo hetarilalquilo, tal como se define más abajo, unido por medio de un puente de oxígeno.

20 El término “ariltio” (por ejemplo, bencentiol, naftiltiol) representa un grupo arilo, tal como se define más abajo, unido por medio de un puente de azufre.

El término “ariltioalquilo” (por ejemplo, metilsulfanilo benceno, etilsulfanilo naftaleno) representa un grupo ariltio, tal como se define más abajo, unido por medio de un grupo alquilo, que tiene el número indicado de átomos de carbono.

25 El término “hetariltioalquilo” (por ejemplo, 2-metilsulfanilo-piridina, 1-etilsulfanilo-isoquinolina) representa un grupo hetariltio, tal como se define más abajo, unido por medio de un grupo alquilo, que tiene el número indicado de átomos de carbono.

30 El término “ariloxialquilo” (por ejemplo, fenoximetilo, naftiloxietilo) representa un grupo ariloxi, tal como se define más arriba, unido por medio de un grupo “alquilo”, que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término “ariloxiarilo” (por ejemplo, 1-fenoxi-naftaleno, feniloxifenilo) representa un grupo ariloxi, tal como se define más arriba, unido por medio de un grupo “arilo”, tal como se define más abajo.

35 El término “hetariloxiarilo” (por ejemplo, 1-fenoxi-isoquinolilo, 2-fenoxipiridilo) representa un grupo hetariloxi, tal como se define más arriba, unido por medio de un grupo “arilo”, tal como se define más abajo.

40 El término “hetariloxihetarilo” (por ejemplo, 1-(2-piridiloxi-isoquinolina), 2-(imidazol-2-iloxipiridina)) representa un grupo hetariloxi, tal como se define más arriba, unido por medio de un grupo “hetarilo”, tal como se define más abajo.

45 El término “arilalquiloalquilo” (por ejemplo, etoximetil-benceno, 2-metoximetilnaftaleno) representa un grupo arilalquilo, tal como se define más arriba, unido por medio de un grupo “alquilo” que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término “hetariloxialquilo” (por ejemplo, 2-piridiloximetilo, 2-quinoliloxietilo) representa un grupo hetariloxi, tal como se define más arriba, unido por medio de un grupo “alquilo” que tiene el número indicado de átomos de carbono.

50 El término “hetarilalquiloalquilo” (por ejemplo, 4-metoximetil-pirimidina, 2-metoximetilquinolina) representa un grupo hetarilalquilo, tal como se define más arriba, unido por medio de un grupo “alquilo” que tiene el número indicado de átomos de carbono.

55 El término “arilalquilo” (por ejemplo, bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-(1-naftil)etilo) representa un grupo arilo, tal como se define más abajo, unido por medio de un grupo alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono.

60 Los términos “hetarilalquilo” y “hetaralquilo” (por ejemplo, (2-furil)metilo, (3-furil)metilo, (2-tienil)metilo, (3-tienil)metilo, (2-piridil)metilo, 1-metil-1-(2-pirimidil)etilo) representa un grupo hetarilo, tal como se define más abajo, unido por medio de un grupo alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono o un grupo alquilo sustituido, tal como se define más arriba.

65 El término “alquilcarbonilo” (por ejemplo, octilcarbonilo, pentilcarbonilo, 3-hexenilcarbonilo) representa un grupo alquilo, tal como se define más arriba, que tiene el número indicado de átomos de carbono unido por medio de un grupo carbonilo.

El término “arilcarbonilo” (por ejemplo, benzoilo) representa un grupo arilo, tal como se define más abajo, unido por medio de un grupo carbonilo.

## ES 2 338 656 T3

El término “hetarilcarbonilo” (por ejemplo, 2-tiofenilcarbonilo, 3-metoxi-antrilcarbonilo, oxazolilcarbonilo y similares) representa un grupo hetarilo, tal como se define más abajo, unido por medio de un grupo carbonilo.

El término “carbonilalquilo” (por ejemplo, acetilo) representa un grupo carbonilo unido por medio de un grupo alquilo, tal como se define más arriba, que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término “alquilcarbonilalquilo” (por ejemplo, propan-2-ona, 4,4-dimetil-pentan-2-ona) representa un grupo alquilcarbonilo, tal como se define más arriba, unido por medio de un grupo alquilo tal como se define más arriba, que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término “arilcarbonilalquilo” (por ejemplo, 1-fenil-propan-1-ona, 1-(3-cloro-fenil)-2-metil-butan-1-ona) representa un grupo arilcarbonilo, tal como se define más arriba, unido por medio de un grupo alquilo tal como se define más arriba, que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término “hetarilcarbonilalquilo” (por ejemplo, 1-piridin-2-il-propan-1-ona, 1-(1-*H*-imidazol-2-il)-propan-1-ona) representa un grupo hetarilcarbonilo, tal como se define más arriba, unido por medio de un grupo alquilo tal como se define más arriba, que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término “arilalquilcarbonilo” (por ejemplo, fenilpropilcarbonilo, feniletilcarbonilo) representa un grupo arilalquilo, tal como se define más arriba, que tiene el número indicado de átomos de carbono unido por medio de un grupo carbonilo.

El término “hetarilalquilcarbonilo” (por ejemplo, imidazolilpentilcarbonilo) representa un grupo hetarilalquilo, tal como se define más arriba, en el que el grupo alquilo está, a su vez, unido por medio de un carbonilo.

El término “alquilcarboxi” (por ejemplo, heptilcarboxi, ciclopropilcarboxi, 3-pentenilcarboxi) representa un grupo alquilcarbonilo, tal como se define más arriba, en el que el grupo carbonilo está, a su vez, unido por medio de un puente de oxígeno.

El término “arilcarboxi” (por ejemplo, ácido benzoico) representa un grupo arilcarbonilo, tal como se define más arriba, en el que el carbonilo está, a su vez, unido por medio de un puente de oxígeno.

El término “arilalquilcarboxi” (por ejemplo, bencilcarboxi, fenilpropilcarboxi) representa un grupo arilalquilcarbonilo, tal como se define más arriba, en el que el carbonilo está, a su vez, unido por medio de un puente de oxígeno.

El término “arilalquilcarboxialquilo” (por ejemplo, bencilcarboximetilo, fenilpropilcarboxipropilo) representa un grupo arilalquilcarboxi, tal como se define más arriba, en el que el grupo carboxi está, a su vez, unido por medio de un grupo alquilo tal como se define más arriba que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término “hetarilcarboxi” (por ejemplo, ácido piridina-2-carboxílico) representa un grupo hetarilcarbonilo, tal como se define más arriba, en el que el carbonilo está, a su vez, unido por medio de un puente de oxígeno.

El término “hetarilalquilcarboxi” (por ejemplo, ácido (1-*H*-imidazol-2-il)-acético, ácido 3-pirimidin-2-il-propiónico) representa un grupo hetarilalquilcarbonilo, tal como se define más arriba, en el que el carbonilo está, a su vez, unido por medio de un puente de oxígeno.

El término “arilo” incluye un sistema de anillos aromáticos carbocíclicos que es monocíclico, bicíclico o policíclico, como el fenilo, el bifenilo, el naftilo, el antraceno, el fenantreno, el fluoreno, el indenilo, el pentalenilo, el azuleno, el bifenileno y similares. También se entiende que arilo incluye los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas aromáticos carbocíclicos enumerados arriba. Ejemplos de tales derivados parcialmente hidrogenados son 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo.

El término “aril1” incluye fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenantreno y fluoreno.

El término “aril2” incluye fenilo, bifenilo, naftilo y antraceno.

El término “hetarilo” incluye pirrolilo (2-pirrolilo), pirazolilo (3-pirazolilo), imidazolilo (1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), triazolilo (1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxazolilo (2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), tiazolilo (2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), tiofenilo (2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 4-tiofenilo, 5-tiofenilo), furanilo (2-furanilo, 3-furanilo, 4-furanilo, 5-furanilo), piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo), 5-tetrazolilo, pirimidinilo (2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), pirazinilo, piridazinilo (3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo), quinolilo (2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), isoquinolilo (1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), benzo[b]furanilo (2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), 2,3-dihidro-benzo[b]furanilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo)), benzo[b]tiofenilo (2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-ben-

zo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo, 7-benzo[b]tiofenilo), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo)), 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofenilo (2-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofenilo), 3-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofenilo), 4-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofenilo), 5-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofenilo), 6-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofenilo), 7-(4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofenilo)), tieno [2,3-b]tiofenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridilo (4-(4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridilo), 5-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridilo), 6-(4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridilo), 7-(4,5,7,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridilo)), indolilo (1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), isoindolilo (1-isoindolilo, 2-isoindolilo, 3-isoindolilo, 4-isoindolilo, 5-isoindolilo, 6-isoindolilo, 7-isoindolilo), 1,3-dihidro-isoindolilo (1-(1,3-dihidro-isoindolilo), 2-(1,3-dihidro-isoindolilo), 3-(1,3-dihidro-isoindolilo), 4-(1,3-dihidro-isoindolilo), 5-(1,3-dihidro-isoindolilo), 6-(1,3-dihidro-isoindolilo), 7-(1,3-dihidro-isoindolilo)), indazol (1-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), bencimidazolilo (1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo, 6-bencimidazolilo, 7-bencimidazolilo, 8-bencimidazolilo), benzoxazolilo (1-benz-oxazolilo, 2-benzoxazolilo), benzotiazolilo (1-benzotiazolilo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), benzo-[1,2,5]oxadiazolilo, (4-benzo[1,2,5]oxadiazol, 5-benzo[1,2,5]oxadiazol), carbazolilo (1-carbazolilo, 2-carbazolilo, 3-carbazolilo, 4-carbazolilo), piperidinilo (2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo), pirrolidinilo (1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo).

Algunos de los términos definidos anteriores pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales, y, ante tal incidencia, cada término será definido con independencia del otro.

La expresión “opcionalmente sustituido”, tal como se usa en el presente documento, significa que los grupos en cuestión están sin sustituir o sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión son sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes.

El término “tratamiento” se define como la gestión y el cuidado de un paciente con el fin de combatir o aliviar la enfermedad, la afección o el trastorno, y el término incluye la administración del compuesto activo para prevenir el inicio de los síntomas o las complicaciones, o para aliviar los síntomas o las complicaciones, o para eliminar la enfermedad, la afección o el trastorno.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se define como lo adecuado para la administración a seres humanos sin acontecimientos adversos.

### Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la presente invención es un 1,2,4-triazol fusionado seleccionado del grupo constituido por

- 3-(2-bromo-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 3'-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 3-(4-cloro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 3-(3-cloro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 3-(3,4-dicloro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 3-(2-cloro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 3-(3-bromo-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 3-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 3-(4-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 3-(4-bromo-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 3-(2-fenoximetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-9-ona;
- 3-(5-bromo-piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 3-(5-hex-1-inil-piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 3-(6-cloro-piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;
- 3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina;

3-piridin-3-il-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3-(2-benciloximetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-5,9-metano[1,2,4]triazolo[4.3-*a*]azepina; o

- 5 una sal de las mismas con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, o cualquier isómero óptico o mezcla de isómeros ópticos, incluyendo una mezcla racémica, o cualquier forma tautomérica, para su uso en el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis del síndrome metabólico, de la diabetes de tipo 2, de la resistencia a la insulina, la tolerancia alterada a la glucosa (TGA), la glucosa en ayunas alterada (GAA), la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión, complicaciones diabéticas tardías, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis, miopatía, atrofia muscular, osteoporosis y los efectos adversos del tratamiento o la terapia con agonistas de los receptores de glucocorticoides.

- Otro aspecto de la presente invención es el uso de un 1,2,4-triazol fusionado, un profármaco del mismo o una sal del mismo con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, o cualquier isómero óptico o mezcla de isómeros ópticos, incluyendo una mezcla racémica, o cualquier forma tautomérica, tal como se define más arriba, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualquier trastorno y enfermedad descritos más arriba.

- Los compuestos usados conforme a la presente invención tienen centros asimétricos y pueden darse como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereoisómeros individuales, estando incluidas en la presente invención todas las formas isoméricas, así como las mezclas de las mismas.

- La presente invención también abarca el uso de sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Tales sales incluyen sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, sales de adición básica farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, amoniaco y sales amoniacaes alquiladas. Las sales de adición ácida incluyen sales de ácidos inorgánicos al igual que de ácidos orgánicos. Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y similares. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetileno salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, acetatos, benzoatos, hidroxinaftoatos, glicerofosfatos, cetoglutaratos y similares. Ejemplos adicionales de sales orgánicas o inorgánicas de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en J. Pharm. Sci., 66, 2 (1977), que se incorpora en el presente documento por referencia. Ejemplos de sales metálicas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, bario, calcio, magnesio, cinc, calcio y similares. Ejemplos de aminas y de aminas orgánicas incluyen el amoniaco, la metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, butilamina, tetrametilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, etilenodiamina, colina, N,N'-dibencilenodiamina, N-bencilfeniletilamina, N-metil-D-glucamina, guanidina y similares. Ejemplos de aminoácidos catiónicos incluyen la lisina, la arginina, la histidina y similares.

- Además, algunos de los compuestos usados en la presente invención pueden formar solvatos con el agua o con disolventes orgánicos comunes. Tales solvatos están abarcados dentro del ámbito de la invención.

- Las sales farmacéuticamente aceptables se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención con 1 a 4 equivalentes de una base como el hidróxido sódico, el metóxido sódico, el hidruro sódico, el *tert*-butóxido potásico, el hidróxido cálcico, el hidróxido de magnesio y similares en disolventes como el éter, el THF, el metanol, el *tert*-butanol, el dioxano, el isopropanol, el etanol, etc. Pueden usarse mezclas de disolventes. Pueden usarse también las bases orgánicas como la lisina, la arginina, la dietanolamina, la colina, la guanidina y sus derivados, etc. Alternativamente, siempre que sean aplicables, se preparan sales de adición ácida mediante tratamiento con ácidos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido metanosulfónico, el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido maleico, el ácido salicílico, el ácido hidroarinaftoico, el ácido ascórbico, el ácido palmítico, el ácido succínico, el ácido benzoico, el ácido bencenosulfónico, el ácido tartárico y similares en disolventes como el acetato de etilo, el éter, alcoholes, acetona, THF, dioxano, etc. Pueden también usarse mezclas de disolventes.

- Los estereoisómeros de los compuestos usados en la presente invención pueden prepararse usando reactivos en su forma enantiómera única en el procedimiento siempre que sea posible, o efectuando la reacción en presencia de reactivos o catalizadores en su forma enantiómera única o resolviendo la mezcla de estereoisómeros mediante procedimientos convencionales. Algunos de los procedimientos preferidos incluyen el uso de resolución microbiana, resolución enzimática, resolución de las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales como el ácido mandélico, el ácido canforsulfónico, el ácido tartárico, el ácido láctico y similares siempre que sean aplicables o bases quirales como la brucina, la (R) o (S)-feniletilamina, los alcaloides de cincona y sus derivados, y similares. Los procedimientos comúnmente usados están compilados por Jaques *et al.* en "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981). Más específicamente, el compuesto puede convertirse en una mezcla 1:1 de amidas diastereoméricas mediante tratamientos con aminas quirales, aminoácidos, aminoalcoholes derivados de aminoácidos; pueden emplearse condiciones convencionales de reacción para convertir un ácido en una amida; los diastereómeros pueden separarse o bien mediante cristalización fraccional o por cromatografía, y los estereoisómeros del compuesto de la fórmula I pueden prepararse hidrolizando la amida diastereomérica pura.

Pueden prepararse polimorfos diversos de los compuestos mediante la cristalización de dichos compuestos en condiciones diferentes. Por ejemplo, usando para la recristalización diferentes disolventes usados comúnmente o sus mezclas; cristalizaciones a diferentes temperaturas; diversos modos de enfriamiento, que oscilan entre un enfriamiento muy rápido a uno muy lento durante las cristalizaciones. También pueden obtenerse polimorfos calentando o deritiendo el compuesto seguido por un enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos puede determinarse mediante espectroscopia RMN con sonda de sólidos, espectroscopia IR, calorimetría de exploración diferencial, difracción de rayos X en el polvo u otras técnicas semejantes.

Es un problema bien conocido en el descubrimiento de fármacos que los compuestos como los inhibidores de enzimas pueden ser muy potentes y selectivos en los ensayos bioquímicos, pero inactivos *in vivo*. Esta falta de lo que se denomina biodisponibilidad puede atribuirse a varios factores diferentes, como una ausencia de absorción, o una absorción deficiente, en el intestino, el metabolismo de primer paso en el hígado y/o captación deficiente en las células. Aunque los factores que determinan la biodisponibilidad no se entienden por completo, hay muchos ejemplos en la bibliografía científica -bien conocidos para las personas expertas en la técnica- sobre cómo modificar los compuestos que son potentes y selectivos en los ensayos bioquímicos pero que muestran una actividad reducida o nula *in vivo* para convertirlos en fármacos que son biológicamente activos.

Está dentro del ámbito de la revelación modificar los compuestos de la presente invención, a los que se denomina el "compuesto original" uniéndoles grupos químicos que mejoran la biodisponibilidad de dichos compuestos de tal forma que se facilite la captación en las células o en los mamíferos.

Ejemplos de dichas modificaciones incluyen el cambio de uno o más grupos carboxi por ésteres (por ejemplo, ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres de butilo, acetoximetilo, pivaloiloimetilo u otros ésteres de aciloimetilo). Los compuestos usados en la invención, compuestos originales modificados mediante la unión de grupos químicos, son denominados "compuestos modificados".

Los compuestos conforme a la presente invención alteran y, más específicamente, reducen el nivel de los glucocorticoides intracelulares activos y, en consecuencia, son útiles para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de trastornos y enfermedades en los que tal modulación o reducción es beneficiosa conforme a las reivindicaciones.

En consecuencia, los presentes compuestos pueden ser aplicables para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis del síndrome metabólico, de la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la hipertensión, la obesidad, la diabetes de tipo 2, la tolerancia alterada a la glucosa (TGA), la glucosa en ayunas alterada (GAA), complicaciones diabéticas tardías, incluyendo las enfermedades cardiovasculares, la arteriosclerosis, la aterosclerosis, la miopatía, la atrofia muscular, la osteoporosis y los efectos adversos del tratamiento con agonistas de los receptores de glucocorticoides.

En consecuencia, en un aspecto adicional, la invención versa acerca del uso de un compuesto conforme a la invención en una composición farmacéutica.

La presente invención también versa acerca de composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un compuesto conforme a la invención junto con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables para su uso conforme a las reivindicaciones.

Preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de dosis unitaria que comprende entre aproximadamente 0,05 mg/día y 2000 mg/día, preferentemente entre aproximadamente 1 mg/día y aproximadamente 500 mg/día de un compuesto conforme a la invención.

En otra realización, el paciente es tratado con un compuesto conforme a la invención durante al menos aproximadamente 1 semana, durante al menos aproximadamente 2 semanas, durante al menos aproximadamente 4 semanas, durante al menos aproximadamente 2 meses o durante al menos aproximadamente 4 meses.

En aún otra realización, la composición farmacéutica es para la administración oral, nasal, transdérmica, pulmonar o parenteral.

Además, la presente invención versa acerca del uso de un compuesto conforme a la invención para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de trastornos y enfermedades en los que una modulación o una inhibición de la actividad de la 11 $\beta$ HSD1 son beneficiosas conforme a las reivindicaciones.

En una realización preferida de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualquier enfermedad o afección que se vea influenciada, tal como se han mencionado más arriba, por los niveles intracelulares de glucocorticoides.

Así, en una realización preferida, los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de afecciones y trastornos en los que es deseable un nivel disminuido de glucocorticoides intracelulares activos, tales como las afecciones y las enfermedades mencionadas anteriormente.



## ES 2 338 656 T3

En aún otra realización preferida de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis del síndrome metabólico, que incluye la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la hipertensión y la obesidad.

5 En aún otra realización preferida de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de la diabetes de tipo 2, la tolerancia alterada a la glucosa (TGA) y la glucosa en ayunas alterada (GAA).

10 En aún otra realización preferida de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para la demora o la prevención de la progresión de la TGA a diabetes de tipo 2.

En aún otra realización preferida de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para la demora o la prevención de la progresión del síndrome metabólico a diabetes de tipo 2.

15 En aún otra realización preferida de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de las complicaciones diabéticas tardías, incluyendo las enfermedades cardiovasculares, la arteriosclerosis y la aterosclerosis.

20 En aún otra realización preferida de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de los efectos adversos del tratamiento o la terapia con agonistas de los receptores de glucocorticoides.

25 En otra realización de la presente invención, la vía de administración puede ser cualquier vía que transporte de manera efectiva un compuesto conforme a la invención al sitio de acción apropiado o deseado, como las vías oral, nasal, bucal, transdérmica, pulmonar o parenteral.

30 En otro aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una o más sustancias activas adicionales en cualquier proporción adecuada. Tales sustancias activas adicionales pueden ser seleccionadas, por ejemplo, de agentes antiobesidad, antidiabéticos, agentes modificadores del metabolismo de lípidos, agentes antihipertensivos, agonistas de los receptores de los glucocorticoides, agentes para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones resultantes de la diabetes o asociados con la misma, y agentes para el tratamiento y/o la prevención de las complicaciones y los trastornos resultantes de la obesidad o asociados con ella.

35 Así, en un aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos pueden ser administrados en combinación con uno o más agentes antiobesidad o agentes reguladores del apetito.

40 Tales agentes puede seleccionarse del grupo constituido por agonistas CART (transcritos regulados por la cocaína y las anfetaminas), antagonistas NPY (neuropéptidos Y), agonistas MC4 (melanocortina 4), antagonistas de la orexina, agonistas TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas CRF (factor liberador de la corticotropina), antagonistas CRF BP (proteína de enlace del factor liberador de la corticotropina), agonistas de la urocortina, agonistas  $\beta 3$ , agonistas MSH (hormona estimuladora de los melanocitos), antagonistas MCH (hormona concentradora de los melanocitos), agonistas CCK (colecistoquinina), inhibidores de la recaptación de la serotonina, inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgicos, agonistas 5HT (serotonina), agonistas de la bombesina, antagonistas de la galanina, hormona del crecimiento, compuestos liberadores de la hormona del crecimiento, agonistas TRH (hormona liberadora de la tireotropina), moduladores UCP 2 o 3 (proteína desacopladora 2 o 3), agonistas de la leptina, agonistas DA (bromocriptina, dorexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores PPAR (receptor activado de proliferación de peroxisomas), moduladores RXR (receptor retinoide X), agonistas TR  $\beta$ , inhibidores AGRP (proteína relacionada con el agutí), antagonistas de la histamina H3, antagonistas de los opioides (como la naltrexona), exendina-4, GLP-1 y factor neurotrófico ciliar.

55 En una realización de la presente invención, el agente antiobesidad es la leptina, dexanfetamina o anfetamina, fenfluramina o dexfenfluramina, sibutramina, orlistato, macindol o fertermina.

60 Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen la insulina, y los análogos y derivados de la insulina, como los dados a conocer en el documento EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo la insulina humana N<sup>6B29</sup>-tetradecanoilo des (B30), en EP 214 826 y EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo la insulina humana Asp<sup>B28</sup>, en US 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo la insulina humana Lys<sup>B28</sup> Pro<sup>B29</sup>, en EP 368 187 (Aventis), por ejemplo Lantus, GLP-1 (péptido similar al glucagón de tipo 1) y derivados del GLP-1 como los dados a conocer en la patente WO 98/08871, otorgada a Novo Nordisk A/S, así como agentes hipoglicémicos oralmente activos.

65 Preferentemente, los agentes hipoglucémicos orales activos comprenden sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de la glucosidasa, antagonistas del glucagón como los dados a conocer en la patente WO 99/01423, otorgada a Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc., agonistas GLP-1, abridores del canal de potasio como los dados a conocer en las patentes WO 97/26265 y WO 99/03861, otorgadas a Novo Nordisk A/S, inhibidores DPP-IV (dipeptidilo peptidasa-IV), inhibidores de enzimas hepáticas involucradas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o de la glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos modificadores del metabolismo de los

5 lípidos, como los agentes antihiperlipidémicos y los agentes antilipidémicos, como los moduladores PPAR $\alpha$ , los moduladores PPAR $\delta$ , los inhibidores de la absorción del colesterol, los inhibidores HSL (lipasa sensible a las hormonas) y los inhibidores HMG CoA (estatinas), el ácido nicotínico, fibratos, intercambiadores aniónicos, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, resinas de ácidos biliares, agonistas RXR y agentes que actúan en el canal de potasio dependiente de la ATP de las células  $\beta$ .

10 En una realización, los presentes compuestos son administrados en combinación con insulina o un análogo o derivado de la insulina, como la insulina humana N<sup>6B29</sup>-tetradecanoilo des (B30), la insulina humana Asp<sup>B28</sup>, la insulina humana Lys<sup>B28</sup> Pro<sup>B29</sup>, Lantus® o una preparación mixta que comprende una o más de estas.

10 En una realización adicional, los presentes compuestos se administran en combinación con una sulfonilurea, por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipicida o glicacida.

15 En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con una biguanida, por ejemplo la metformina.

En otra realización adicional, los presentes compuestos se administran en combinación con una meglitinida, por ejemplo repaglinida o senaglinida.

20 En otra realización adicional, los presentes compuestos se administran en combinación con una tiazolidinodiona, por ejemplo troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos dados a conocer en el documento WO 97/41097, como la 5-[[4-[3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinil]metoxi]fenil-metil]tiazolidina-2,4-diona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente la sal de potasio.

25 En otra realización adicional, los presentes compuestos pueden ser administrados en combinación con los sensibilizadores a la insulina dados a conocer en el documento WO 99/19313, tales como el ácido (-) 3-[4-[2-fenoxacin-10-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropánico o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preferentemente la sal de arginina.

30 En otra realización adicional, los presentes compuestos se administran en combinación con un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, por ejemplo el miglitol o la acarbosa.

En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente que actúa en el canal de potasio dependiente de la ATP de las células  $\beta$ , por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipicida, glicacida o repaglinida.

35 Además, los presentes compuestos pueden ser administrados en combinación con nateglinida.

En otra realización adicional, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente antihiperlipidémico o un agente antilipidémico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, genfibrozil, fenofibrato, bezafibrato, tesaglitazar, EML-4156, LY-818, MK-767, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, acipimox, probucol, ezetimiba o dextrotirosina.

40 En otra realización adicional, los presentes compuestos se administran en combinación con más de uno de los compuestos anteriormente mencionados, por ejemplo en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, replaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina, insulina y lovastatina, etc.

45 Además, los presentes compuestos pueden ser administrados en combinación con uno o más agentes antihipertensivos. Ejemplos de agentes antihipertensivos son los  $\beta$  bloqueadores, como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol, metoprolol, bisoprololfumerato, esmolol, acebutolol, metoprolol, acebutolol, betaxolol, celiprolol, nebivolol, tertatolol, oxprenolol, amisolalol, carvedilol, labetalol, bloqueadores de los receptores  $\beta_2$ , por ejemplo S-atenolol, OPC-1085, inhibidores ACE (enzima conversora de la angiotensina) como quinapril, lisinopril, enalapril, captopril, benacepril, perindopril, trandolapril, fosinopril, ramipril, cilazapril, delapril, imidapril, moexipril, espirapril, temocapril, zofenopril, S-5590, fasidotril, Hoechst-Marion Roussel: 100240 (EP 00481522), omapatrilato, gemopatrilato y GW-660511, bloqueadores del canal de calcio, como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem, amlodipina, nitrendipina, verapamilo, lacidipina, lercanidipina, aranidipina, cilnidipina, clevidipina, azelnidipina, barnidipina, efonodipina, iasidipina, iemildipina, lercanidipina, manidipina, nilvadipina, pranidipina, furnidipina,  $\alpha$  bloqueadores como doxazosina, urapidil, prazosina, terazosina, bunazosina y OPC-28326, diuréticos como las tiazidas/sulfonamidas (por ejemplo, bendroflumetazida, clortalidona, hidroclorotiazida y clopamida), diuréticos de bucle (por ejemplo, bumetanida, furosemida y torasemida) y diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, espironolactona), antagonistas de la endotelina ET-A, como ABT-546, ambrisentano, atrasentano, SB-234551, CI-1034, S-0139 e YM-598, antagonistas de la endotelina, por ejemplo bosentano y J-104133, inhibidores de la renina, como el alisquireno, antagonistas de la vasopresina V1, por ejemplo OPC-21268, antagonistas de la vasopresina V2 como tolvaptano, SR-121463 y OPC-31260, agonistas peptídicos natriuréticos de tipo B, por ejemplo nesiritida, antagonistas de la angiotensina II como irbesartano, candesartancilexetilo, losartano, valsartano, telmisartano, eprosartano, candesartano, CL-329167, eprosartano, losartano, olmesartano, prazosartano, TA-606 e YM-358, agonistas 5-HT2, por ejemplo fenoldopam y ketanserina, antagonistas de la adenosina A1, como naftopidilo, N-0861 y FK-352, antagonistas del tromboxano A2 como KT2-962, inhibidores de la endopeptidasa, por ejemplo el ecadotril, agonistas

del óxido nítrico como LP-805, antagonistas de la dopamina D1, por ejemplo MYD-37, agonistas de la dopamina D2 como el nolomirol, ácidos grasos n-3, por ejemplo omacor, agonistas de la prostaciclina como treprostínilo, beraprost, agonistas de PGE1, por ejemplo ecraprost, moduladores ATPasa de Na+/K+, por ejemplo PST-2238, activadores del canal de potasio, por ejemplo KR-30450, vacunas como PMD-3117, indapamidas, CGRP de Unigene, estimuladores de guanilato ciclasa, hidralazinas, metildopa, docarpamina, moxonidina, CoAprovel, MondoBiotech-811.

Puede hacerse referencia adicional a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1995.

Además, los presentes compuestos pueden ser administrados en combinación con uno o más agonistas de los receptores de glucocorticoides. Ejemplos de tales agonistas de los receptores de glucocorticoides son betametasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, beclometasona, butixicort, clobetasol, flunisolida, flucatisona (y análogos), mometasona, triamcinolonacetona, triamcinolonhexacetona GW-685698, NXC-1015, NXC-1020, NXC-1021, NS-126, P-4112, P-4114, RU-24858 y la serie T-25.

Debería entenderse que se considera que está dentro del ámbito de la presente invención cualquier combinación adecuada de los compuestos usados conforme a la invención con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente y, opcionalmente, con una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales.

## Composiciones farmacéuticas

Los compuestos usados en la presente invención pueden ser administrados solos o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, ya sea en dosis simples o múltiples. Las composiciones farmacéuticas conforme a la invención pueden estar formuladas con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, al igual que con cualquier otro adyuvantes y excipiente conocido conforme a las técnicas convencionales, como las dadas a conocer en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1995.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar formuladas específicamente para su administración por cualquier vía adecuada, como las vías oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluidas la bucal y la sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal, parenteral (incluidas la subcutánea, la intramuscular, la intratecal, la intravenosa y la intradérmica), prefiriéndose la vía oral. Se apreciará que la vía preferida dependerá de la condición general y la edad de la persona que deba ser tratada, de la naturaleza de la afección que deba tratarse y del ingrediente activo escogido.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen formas de dosis sólidas como cápsulas duras y blandas, comprimidos, trociscos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando resulte apropiado, pueden prepararse con revestimientos, como las cubiertas entéricas, o pueden estar formuladas para que proporcionen una liberación controlada del ingrediente activo, tal como una liberación sostenida o prolongada conforme a procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las formas de dosificación líquida para su administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones, al igual que polvos estériles para ser reconstituídos en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. También se contempla que las formulaciones inyectables de liberación retardada estén dentro del ámbito de la presente invención.

Otras formas de administración adecuada incluyen supositorios, nebulizadores, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

Una dosis oral típica está en el intervalo entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, y más preferentemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, administrados en una o más dosis, como en de 1 a 3 dosis. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y del modo de administración, del género, de la edad, del peso y del estado general de la persona tratada, de la naturaleza y seriedad de la afección tratada y de cualquier enfermedad concomitante que deba tratarse, así como de otros factores evidentes a las personas expertas en la técnica.

Convenientemente, las formulaciones pueden presentarse en forma de dosis unitaria mediante procedimientos conocidos a las personas expertas en la técnica. Una forma de dosis unitaria típica para la administración oral una o más veces al día, como de 1 a 3 veces al día, puede contener de 0,05 a aproximadamente 2000 mg, por ejemplo entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 200 mg, por ejemplo aproximadamente 100 mg.

Para las vías parenterales, como la administración intravenosa, la intratecal, la intramuscular y similares, las dosis, típicamente, son del orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

Generalmente, los compuestos se utilizan como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Son ejemplos una sal de adición ácida de un compuesto que tiene el uso de una base libre y una sal de adición básica de un compuesto que tiene el uso de un ácido libre. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales no tóxicas de los compuestos para su uso conforme a la presente invención que generalmente se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado o haciendo reaccionar el ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Cuando un compuesto para su uso conforme a la presente invención contiene una base libre, tales sales se preparan de manera convencional, tratando una solución o una suspensión del compuesto con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Cuando un compuesto para su uso conforme a la presente invención contiene un ácido libre, tales sales se preparan de manera convencional, tratando una solución o una suspensión del compuesto con un equivalente químico de una base farmacéuticamente aceptable. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto con combinación con un catión adecuado, como el ion sodio o el amonio. Otras sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación de compuestos para su uso conforme a la presente invención, y estas forman parte de un aspecto adicional de la presente invención.

Para la administración parenteral pueden emplearse soluciones de los presentes compuestos en una solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso o aceite de sésamo o de cacahuete. Si es necesario, tales soluciones acuosas deberían ser tamponadas, y el diluyente líquido debería hacerse en primer lugar isotónico con suficiente suero fisiológico o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados son todos disponibles con facilidad mediante técnicas estándar conocidas a las personas expertas en la técnica.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o materiales de carga sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Ejemplos de vehículos adecuados son agua, soluciones de sales, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, jarabe, fosfolípidos, gelatina, lactosa, alabastro, sacarosa, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, ácido esteárico o éteres de celulosa de alquilos inferiores, ácido salicílico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. De modo similar, el vehículo o el diluyente pueden incluir cualquier material de liberación sostenida conocidos en la técnica, como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo, solos o mezclados con una cera. Las formulaciones pueden incluir también agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, conservantes, agentes edulcorantes o aromatizantes.

Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos de la presente invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables son administradas fácilmente entonces en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las vías de administración dadas a conocer. Convenientemente, las formulaciones pueden presentarse en forma de dosis unitaria mediante procedimientos conocidos en la técnica de la farmacia.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como dosis diferenciadas como cápsulas o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo y que puede incluir un excipiente adecuado. Estas formulaciones pueden tener la forma de polvo o gránulos, de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o de una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.

Las composiciones concebidas para un uso oral pueden prepararse conforme a cualquier procedimiento conocido, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetecibles. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no tener revestimiento o estar recubiertos mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y la absorción en el tracto intestinal y, con ello, proporcionar una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de demora temporal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las patentes estadounidenses Nos. 4.356.108, 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos osmóticos terapéuticos de liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral pueden también presentarse como cápsulas duras de gelatina en las que el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas blandas de gelatina en las que el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas pueden contener los compuestos activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma adragante y la goma de acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido existente de forma natural, como la lecitina, o productos de la condensación de un óxido de alquilenos con ácidos grasos, por ejemplo el estearato de polioxietileno, o

productos de la condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo el heptadecaeliteno oxacetanol, o productos de la condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como el monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de la condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo el monooleato de polietileno sorbitán.

- 5 Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, como la sacarosa o la sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden ser formuladas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, como una parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol de cetilo. Pueden añadirse agentes edulcorantes como los presentados anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral apetecible. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico.

- 15 Los polvos y los gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el compuesto activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión están ejemplificados por los ya mencionados arriba. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto para el uso conforme a la presente invención pueden también tener la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo una parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser las gomas que se dan de manera natural, por ejemplo la goma de acacia o la goma adragante, los fosfatidos existentes de forma natural, por ejemplo la lecitina de soja, y los ésteres o ésteres parciales derivados de los ácidos grasos y los anhídridos de hexitol, por ejemplo el monooleato de sorbitán, y los productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo el monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

- 30 Los jarabes y los elixires también pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un agente demulcente, conservante, aromatizante y colorante. Las composiciones farmacéuticas pueden tener la forma de una suspensión estéril inyectable acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede estar formulada conforme a los procedimientos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión descritos más arriba. La preparación estéril inyectable puede también ser una solución o una suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y los disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convenientemente, los aceites estériles obtenidos por presión se emplean como disolvente o medio de suspensión. Con este fin puede emplearse cualquier aceite insípido obtenido por presión usando mono y diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Las composiciones también pueden tener la forma de supositorios para la administración rectal de los compuestos de la presente invención. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y que, por ello, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, por ejemplo, la manteca de cacao y los polietilenglicoles.

Para el uso tópico se contemplan cremas, pomadas, jaleas, soluciones de suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Para los fines de esta solicitud, las aplicaciones tópicas incluirán los enjuagues bucales y los gargarismos.

- 50 Los compuestos para el uso conforme a la presente invención pueden también ser administrados en forma de sistemas de distribución de liposomas, como pequeñas vesículas unilamelares, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos como el colesterol, la estearalamina o las fosfatidilcolinas.

55 Además, algunos de los compuestos para el uso conforme a la presente invención pueden formar solvatos con el agua o con disolventes orgánicos comunes. Tales solvatos están abarcados dentro del ámbito de la presente invención.

- 60 Así, en una realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto para su uso conforme a la presente invención, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Si se usa un vehículo sólido para la administración oral, la preparación puede ser puesta en comprimidos, puesta en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o de bolitas, o puede tener la forma de un trocisco o una pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero normalmente estará entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede tener la forma de un jarabe, una emulsión, una cápsula de gelatina blanda o un líquido estéril inyectable como una suspensión o una solución líquida acuosa o no acuosa.

## ES 2 338 656 T3

Un comprimido típico que puede prepararse mediante técnicas convencionales de fabricación de comprimidos puede contener:

### Núcleo:

Compuesto activo (como compuesto libre o sal del mismo)	5,0 mg
Lactosum Ph. Eur.	67,8 mg
Celulosa microcristalina (Avicel)	31,4 mg
Amberlite® IRP88*	1,0 mg
Magnesii stearas Ph. Eur.	c.s.

\* Polacrilina de potasio SF, desintegrante del comprimido, Rohm y Haas.

### Revestimiento:

Hidroxipropil metilcelulosa	aprox. 9 mg
Mywacett 9-40 T**	aprox. 0,9 mg

\*\* Monoglicérido acilado usado como plastificante para el revestimiento con película.

Los compuestos usados en la invención pueden ser administrados a un paciente que sea mamífero, especialmente un ser humano que los necesite. Tales mamíferos incluyen también a los animales, tanto animales domésticos, por ejemplo las mascotas domésticas, como animales no domésticos, como la fauna salvaje.

La presente invención se ilustra de forma adicional con los siguientes ejemplos representativos.

### **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos y procedimientos generales se refieren a compuestos intermedios y a productos finales identificados en la memoria y en los esquemas de síntesis. La preparación de los compuestos de la presente invención es descrita con detalle usando los siguientes ejemplos. Ocasionalmente, la reacción puede no ser aplicable tal como se describe a cada compuesto incluido dentro del ámbito de la invención dado a conocer. Los compuestos para los que ocurra esto serán reconocidos fácilmente por las personas expertas en la técnica. En estos casos, las reacciones pueden llevarse a cabo con éxito mediante modificaciones convencionales conocidas a las personas expertas en la técnica, concretamente mediante la apropiada protección de los grupos interferentes, cambiando a otros reactivos convencionales o mediante modificación rutinaria de las condiciones de la reacción. Alternativamente, serán aplicables a la preparación de los correspondientes compuestos de la invención otras reacciones dadas a conocer en el presente documento o, si no, convencionales. En todos los procedimientos preparatorios, se conocen todos los materiales de inicio o pueden prepararse fácilmente a partir de materiales de inicio conocidos. Las estructuras de los compuestos se confirman o bien mediante análisis elemental o por resonancia magnética nuclear (RMN), en la que se representan los picos asignados a los protones característicos en los compuestos del título cuando es apropiado. Los desplazamientos  $^1\text{H}$  RMN ( $\delta_{\text{H}}$ ) se dan en partes por millón (ppm) redondeando a la baja a partir de tetrametilsilano como estándar de referencia interna. P.f.: es el punto de fusión, y está dado en °C y no está corregido. Se llevó a cabo cromatografía en columna usando la técnica descrita por W.C. Still *et al.*, J. Org. Chem. 43: 2923 (1978) sobre gel de sílice Merck 60 (Art. 9385). Los análisis HPLC se realizan usando una columna 5  $\mu\text{m}$  C18 de 4 x 250 mm eluida con diversas mezclas de agua y acetonitrilo. Flujo = 1 ml/min, tal como se describe en la sección experimental.

Las abreviaturas, tal como son usadas en los ejemplos, tienen el siguiente significado:

TLC:	cromatografía de capa fina
$\text{CDCl}_3$ :	deuterio cloroformo
$\text{CD}_3\text{OD}$ :	tetradeuterio metanol
DMSO- $d_6$ :	dimetilsulfóxido hexadeuterio

DMSO: dimetilsulfóxido

THF: tetrahidrofurano

5 DMF: N,N-dimetilformamida

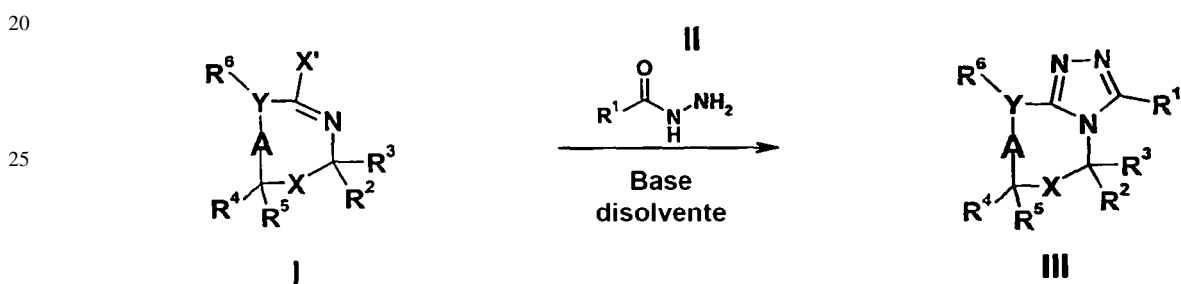
HOBT: 1-hidroxi-benzotriazol

10 EDAC: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

min: minutos

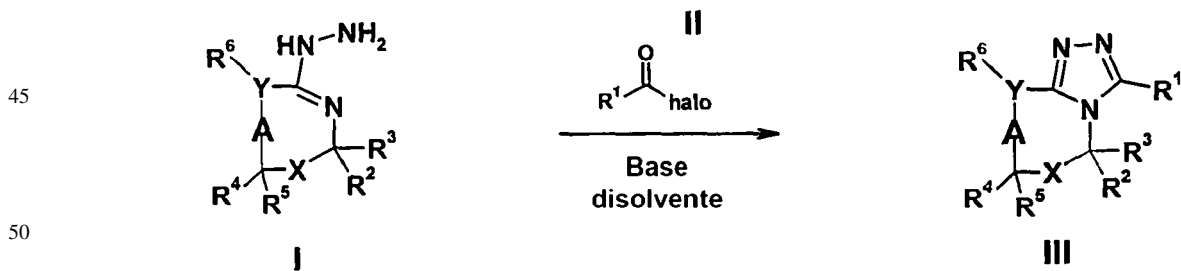
hrs: horas

15 Procedimiento general A



35 Permitiendo que una imina (I), en la que X' es halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiloxi o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, reaccione con una hidrazida (II) bajo condiciones básicas (por ejemplo, trietilamina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH y similares) en un disolvente (por ejemplo, etanol, metanol, THF, DMF, NMP y similares), dando un 1,2,4-triazol fusionado (III); en el que X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son según se define más arriba.

40 Procedimiento general B



55 Permitiendo que una hidrazida (I) reaccione con un haluro ácido (II), en el que halo es define como más arriba bajo condiciones básicas (por ejemplo, trietilamina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH y similares) en un disolvente (por ejemplo, DCM, THF, DMF, NMP y similares), dando un 1,2,4-triazol fusionado (III); en el que X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son según se define más arriba.

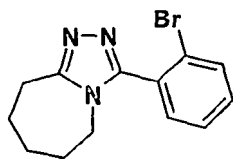
60 Orientación adicional para la síntesis de 1,2,4-triazoles fusionados de la fórmula (III) anterior se da en las siguientes referencias bibliográficas: Glushkov, V. A. *et al.*, Pharm. Chem. J. (trad. al inglés) (1998), 32, (5) 258-261; Krezel, I., Pharmazie (1994), 49, (1) 27-31.

65

## ES 2 338 656 T3

### Ejemplo 1 (Procedimiento general (A))

*3-(2-bromo-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina*



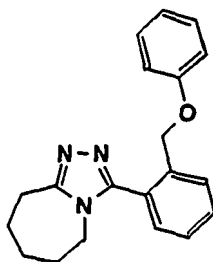
A una solución de 7-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepina (1,32 g, 10 mmol, J. Med. Chem. 30, 1543-49) en benceno (20 ml) se añadió hidrazida de ácido 2-bromo-benzoico (1,08 g, 5 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura de reflujo durante 5 hrs. A la mezcla de reacción enfriada se añadieron hidróxido sódico al 10% (10 ml) y éter dietílico (20 ml). La mezcla fue agitada durante 30 min., el precipitado se separó por filtración y se secó al vacío a 50°C durante 1 hora, dando 0,6 g de *N*-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-azepin-2-il)-hidrazida de ácido 2-bromo-benzoico que fue disuelta en etanol (20 ml), seguido por la adición de TEA (5 ml) y sometido a reflujo durante 16 hrs. Los volátiles se evaporaron al vacío y al residuo se añadieron éter dietílico (10 ml) y acetato de etilo (5 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó al vacío a 50°C durante 1 hora, dando 0,35 g (24%) del compuesto del título como un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,84 (m, 6H), 3,08 (m, 2H), 3,78 (bs, 2H), 7,32 - 7,49 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H).

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar a la descrita en el ejemplo 1 anterior.

### Ejemplo 1-a (Procedimiento general (A))

*3-(2-fenoximetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-9-ona*



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,68 - 1,86 (m, 6H), 3,03 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,70 (d, 1H). Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O;

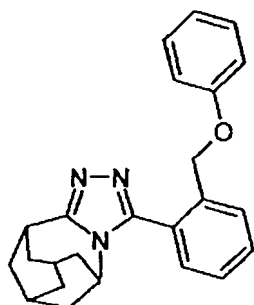
75,21% C; 6,63% H; 13,16% N; hallado

75,18% C; 6,71% H; 12,94% N.

### Referencia

### Ejemplo 1-b (Procedimiento general (A))

*3-(2-fenoximetil-fenil)-6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-5,9:7,11-dimetano[1,2,4]triazolo[4,3-a]azonina*





## ES 2 338 656 T3

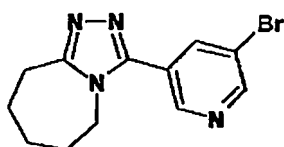
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,73 - 2,00 (m, 9H), 2,18 (bs, 2H), 3,60 (t; 1H), 4,18 (t, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 3H), 7,44 (t, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,69 (d, 1H). Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ ,  $0,1 \times \text{H}_2\text{O}$ );

77,22% C; 6,80% H; 11,26% N; hallado

77,21% C; 6,89% H; 11,13% N.

Ejemplo 1-c (Procedimiento general (A))

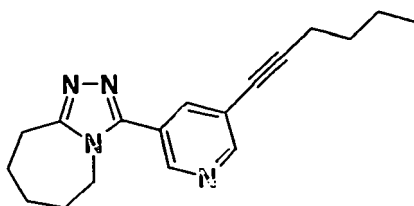
3-(5-bromo-piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,82 - 1,96 (m, 6H), 3,10 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 8,12 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 1-d (Procedimiento general (A))

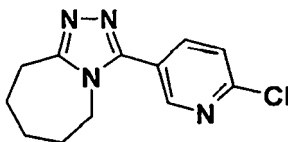
3-(5-hex-1-ynil-piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96 (t, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,82 - 1,95 (m, 6H), 2,45 (t, 2H), 3,09 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).

Ejemplo 1-e (Procedimiento general (A))

3-(6-cloro-piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina

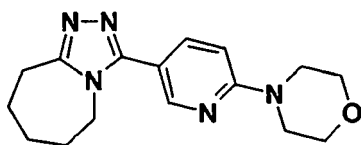


$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,82 - 1,95 (m, 6H), 3,09 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,54 (s, 1H).

## ES 2 338 656 T3

Ejemplo 1-f (Procedimiento general (A))

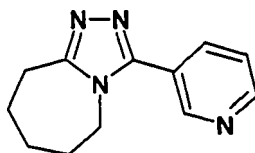
3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,80 - 1,95 (m, 6H), 3,06 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 4,01 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H).

Ejemplo 1-g (Procedimiento general (A))

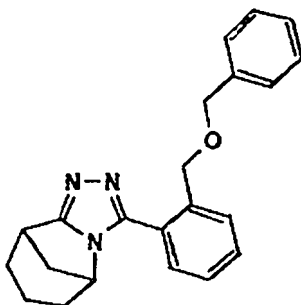
3-piridin-3-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,82 - 1,95 (m, 6H), 3,09 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,76 (m, 1H).

Ejemplo 1-h (Procedimiento general (A))

3-(2-benciloximetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-metano[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina

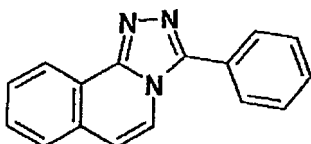


<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13 - 1,57 (m, 4H), 1,89 - 2,35 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 3,02 (m, 1 H), 4,67 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,28 - 7,42 (m, 6H), 7,53 (t, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,91 (d, 1H).

Referencia

Ejemplo 2 (Procedimiento general (A))

3-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]isoquinolina



## ES 2 338 656 T3

A una solución de 1-cloro-isoquinolina (4 g, 24.45 mmol) en etanol (50 ml) se añadió hidrazida de ácido benzoico (4 g, 29.34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 16 hrs. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se separó por filtración y recristalizado a partir de etanol (50 ml), dando 1,9 g del compuesto del título impuro (RMN). El producto filtrado se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo/heptano (1:2) como eluyente. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó al vacío, dando 0,2 g (3%) del compuesto del título como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,09 (d, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 3H), 7,96 - 7,77 (m, 3H), 7,84 - 7,87 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,80 (dd, 1H).

### Procedimientos farmacológicos

#### Análisis enzimático de 11βHSD1

##### Materiales

Se compraron en Amersham Pharmacia Biotech perlas recubiertas de <sup>3</sup>H-cortisona e Ig anticonejo para el ensayo de proximidad por centelleo (SPA); el β-NADPH era de Sigma y los anticuerpos anticortisol de conejo eran de Fitzgerald. Como fuente de la enzima se usó un extracto de levadura transformada con h-11 βHSD1 (Hult *et al.*, FEBS Lett. 441, 25 (1998)). Los compuestos del ensayo fueron disueltos en DMSO (10 mM). Todas las disoluciones se llevaron a cabo en un tampón que contenía 50 mM TRIS-HCl (Sigma Chemical Co), 4 mM EDTA (Sigma Chemical Co), 0,1% BSA (Sigma Chemical Co), 0,01% Tween-20 (Sigma Chemical Co) y 0,005% bacitracina (Novo Nordisk A/S), pH = 7,4. Las placas Optiplate de 96 pocillos fueron suministradas por Packard. La cantidad de <sup>3</sup>H-cortisona ligada a las perlas de SPA se midió en TopCount NXT, Packard.

##### Procedimientos

Se añadieron a los pocillos h-11βHSD1, 120 nM <sup>3</sup>H-cortisona, 4 mM β-NADPH, anticuerpo (1:200), disoluciones seriadas del compuesto de ensayo y partículas SPA (2 mg/pocillo). La reacción se inició mezclando los diferentes componentes y se permitió que prosiguiese con agitación durante 60 minutos a 30°C. La reacción se detuvo mediante la adición de un exceso en 10 veces de un tampón de parada que contenía 500 μM de carbenoxolona y 1 μM de cortisona. Los datos fueron analizados usando el programa GraphPad Prism.

TABLA 1

Inhibición de 11βHSD1 por los compuestos de la invención	
Ejemplo nº	11βHSD1
	valores CI <sub>50</sub> (μM)
1	0,23
1-a	0,11

## REIVINDICACIONES

1. Un 1,2,4-triazol fusionado seleccionado del grupo constituido por

3-(2-bromo-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3'-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3-(4-cloro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3-(3-cloro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3-(3,4-dicloro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3-(2-cloro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3-(3-bromo-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3-*p*-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3-(4-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3-piridin-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3-(4-bromo-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3-(2-fenoximetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepin-9-ona;

3-(5-bromo-piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3-(5-hex-1-inil-piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3-(6-cloro-piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3-piridin-3-il-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina;

3-(2-benciloximetil-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-5,9-metano[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepina; o

una sal de las mismas con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, o cualquier isómero óptico o mezcla de isómeros ópticos, incluyendo una mezcla racémica, o cualquier forma tautomérica, para su uso en el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis del síndrome metabólico, de la diabetes de tipo 2, de la resistencia a la insulina, la tolerancia alterada a la glucosa (TGA), la glucosa en ayunas alterada (GAA), la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión, complicaciones diabéticas tardías, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis, miopatía, atrofia muscular, osteoporosis y los efectos adversos del tratamiento o la terapia con agonistas de los receptores de glucocorticoides.

2. El 1,2,4-triazol fusionado conforme a la reivindicación 1 para su uso en la demora o la prevención de la progresión de la TGA a la diabetes de tipo 2.

3. El 1,2,4-triazol fusionado conforme a la reivindicación 1 para su uso en la demora o la prevención de la progresión del síndrome metabólico a la diabetes de tipo 2.

4. El 1,2,4-triazol fusionado conforme a la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de las complicaciones diabéticas tardías, incluyendo enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis y aterosclerosis.

5. El 1,2,4-triazol fusionado para su uso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que dicho 1,2,4-triazol fusionado es para ser administrado en combinación con una o más sustancias activas adicionales.

6. El 1,2,4-triazol fusionado para su uso conforme a la reivindicación 5 en el que dichas sustancias activas adicionales están seleccionadas entre agentes antiobesidad, antidiabéticos, agentes modificadores del metabolismo de los lípidos, agentes antihipertensivos, agonistas de los receptores de glucocorticoides, agentes para el tratamiento y/o la prevención de las complicaciones resultantes de la diabetes o asociados con la misma, y agentes para el tratamiento y/o la prevención de las complicaciones y los trastornos resultantes de la obesidad o asociados con la misma.

7. Una composición farmacéutica que comprende un 1,2,4-triazol fusionado tal como se define en la reivindicación 1, o una combinación tal como se define en las reivindicaciones 5 o 6, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis del síndrome metabólico, de la diabetes de tipo 2, de la resistencia a la insulina, la tolerancia alterada a la glucosa (TGA), la glucosa en ayunas alterada (GAA), la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión, complicaciones diabéticas tardías, enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, aterosclerosis, miopatía, atrofia muscular, osteoporosis y los efectos adversos del tratamiento o la terapia con agonistas de los receptores de glucocorticoides.

8. La composición farmacéutica para su uso como en la reivindicación 7, para la administración oral, nasal, bucal, transdérmica, pulmonar o parenteral.

9. La composición farmacéutica para su uso conforme a las reivindicaciones 7 u 8 que está preferentemente en forma de dosis unitaria, que comprende desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 2000 mg/día, preferentemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, y preferentemente en especial desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 500 mg del compuesto por día.

10. El uso de un 1,2,4-triazol fusionado tal como se define en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de una enfermedad o un trastorno tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

11. El uso conforme a la reivindicación 10 en el que dicho 1,2,4-triazol fusionado es para ser administrado en una combinación tal como se define en las reivindicaciones 5 o 6.

12. El uso conforme a las reivindicaciones 10 u 11 en el que dicho medicamento tiene la forma de una composición farmacéutica tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9.