



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PAT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-53458

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE 7-AZAINDOL COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE
LA 11-BETA-HIDROXISTEROIDE DESHIDROGENASA DE TIPO 1

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO

DARMSTADT, ALEMANIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-053458- -00000-0000

Fecha: 2010-05-05 16:11:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 175**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **MERCK PATENT GMBH**
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.Dirección: Frankfurter Strasse 250,
64293 Darmstadt,
AlemaniaDomicilio: Darmstadt,
Alemania**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. Denis CARNIATO

33 avenue du Marechal de Lattre de Tassigny,
F-91460 Marcoussis,
Francia

3. Didier ROCHE

1, rue Chateaubriand,
F-91400 Saclay,
Francia

2. Melanie SCHULTZ

Heinrich-Fuhr-Strasse 17,
64287 Darmstadt,
Alemania

4. Sophie HALLAKOU-BOZEC

166 avenue Henri Ginoux,
F-92120 Montrouge,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/008309Fecha: 01 de octubre de 2008Publicación Internacional No. WO 2009/059666 A1Fecha: 14 de mayo de 2009

6

Título (54)**DERIVADOS DE 7-AZAINDOL COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA 11-BETA-
HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA DE TIPO 1**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 471/004

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐EP05 de noviembre de 200707291325.4

9

Comprobante de pago No.: 10-27,576Fecha: 12 de abril de 2010Comprobante de pago No.: 10-20,538Fecha: 15 de marzo de 2010Comprobante de pago No.: 10-27,608Fecha: 12 de abril de 2010

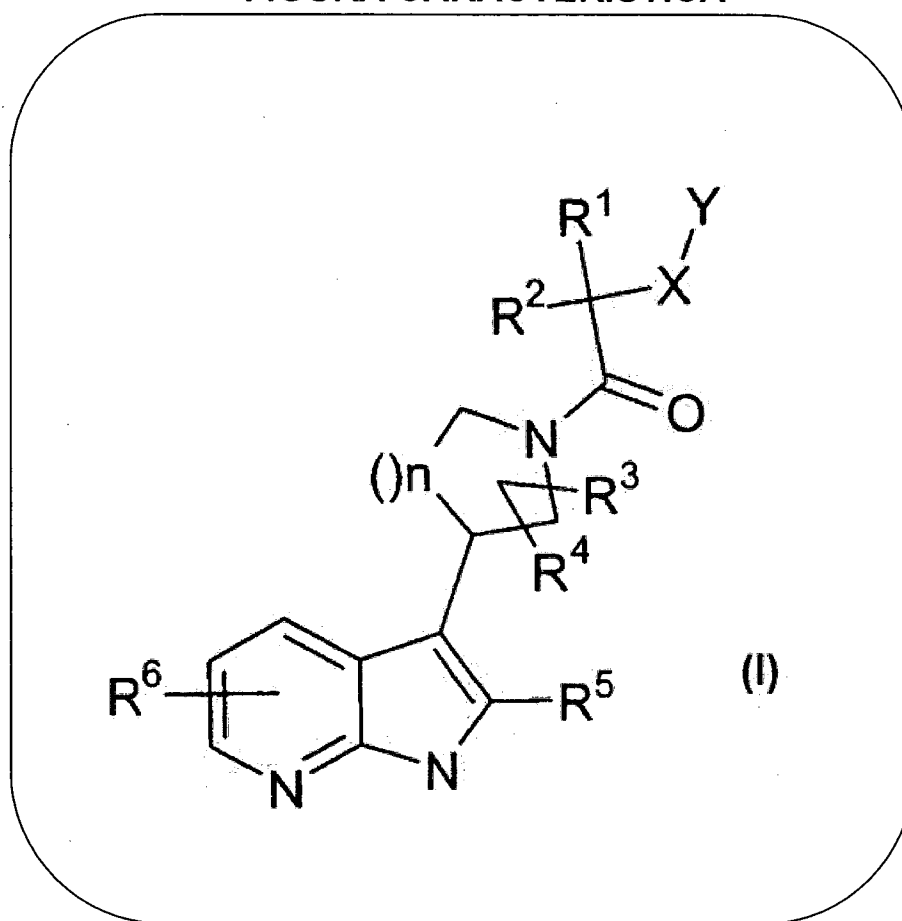
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 6 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$156.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luz Clemencia Góchez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/059666 A1

Descripción:

Páginas 67 en el idioma original

Páginas 70 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

MERCK PATENT GMBH

domiciliado (s) en/of Frankfurter Strasse 250, 64293

Darmstadt, República Federal de Alemania

Hereby ratify the patent applications numbers 05.099.907 and 05.105.366 filed by Emilio Ferre ro on October 3 and 14, 2005, respectively, and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive, of service, commercial names, trade names, varieties and denominations of origin; its renewal, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, precautionary measures, concession of license, writ mandamus, the tutela, industrial secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters



estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____
por/by _____

Firma
Merck Patent GmbH
i.V.
Signature
i.V.

Eiermann *Lang*
Dr. Eiermann Dr. Lang

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
04 MAYO 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de Dr. Volker Eiermann y Dr. Ulrich Lang es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Representantes

de la compañía MERCK PATENT GMBH

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de la República Federal de Alemania

que la dirección de dicha compañía es Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, República Federal de Alemania

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Darmstadt

El 14 noviembre 2005

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Dr. Volker Eiermann and Dr. Ulrich Lang is authentic, that the signatory currently acts in the position of Representatives

of the company MERCK PATENT GMBH

a company currently existing and organized under the laws of Germany

that the address is Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany

and that the signatory has the power to grant this document.

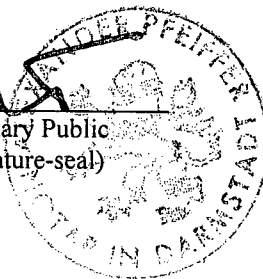
The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Darmstadt

On 14 NOV. 2005

El Notario Público
(Firma-sello)

The Notary Public
(Signature-seal)



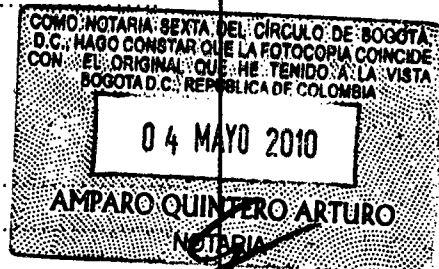
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country:
This public document
- has been signed by
- acting in the capacity of
- bears the seal/stamp of

Certified

- at
- by
- No.
- Seal/stamp
- the
- Signature



8

File No. 580/2005

I hereby certify, that the above are the true signatures, subscribed today at
Frankfurter Straße 250 in Darmstadt in my presence, of

- 1) Mr. Dr. Volker Eiermann
- 2) Mr. Dr. Ulrich Lang

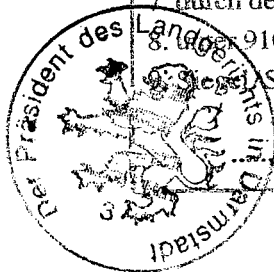
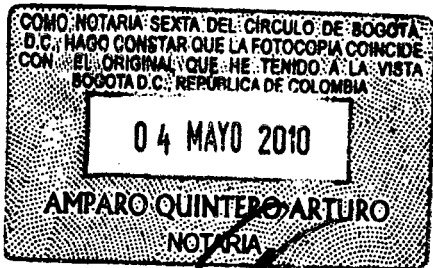
business address: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Straße 250,
both identified by German identity card.

The notary public asked the appeared whether he or any member of his
firm hat acted in the matter which is the subject of this instrument, except in
a notarial matter. The appeared denied.

Darmstadt, the 14th day of November 2005




Pfeiffer -
notary Public



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland.
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Alexander Pfeiffer

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem ~~Siegel~~ Stempel des Notars
Alexander Pfeiffer in Darmstadt

Bestätigt:

5. in Darmstadt

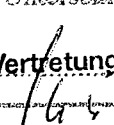
6. am 19. 6. Nov. 2005

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. 1930/05

9. ~~Siegel~~ Stempel

10. Unterschrift

In Vertretung 

Schichor
Vizepräsidentin

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03.12/05 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante resolución 2879 de 1999 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Representación y Poder escrito en inglés y español, por el cual **MERCK PATENT GMBH**, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstadt, República Federal de Alemania, ratifica las solicitudes de patente números 05.099.907 y 05.105.366 presentadas por Emilio FERRERO los días 3 y 14 de octubre, respectivamente, de 2005, y otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ y GERMÁN CAVELIER**.

Merck Patent GmbH

i.V.
(Firma ilegible)
Dr. Eiermann

i.V.
(Firma ilegible)
Dr. Lang

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) otorgada en inglés y español con respecto a autenticidad de las firmas del Dr. Volker Eiermann y del Dr. Ulrich Lang y la existencia legal de MERCK PATENT GMBH.

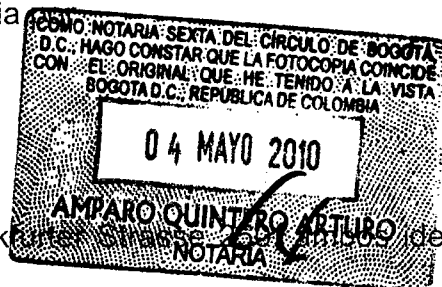
Dado en Darmstadt el 14 de noviembre de 2005

Expediente No. 580/2005

Por el presente certifico que las anteriores son las firmas genuinas, otorgadas hoy en Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, en presencia

1. Sr. Dr. Volker Eiermann
2. Sr. Dr. Ulrich Lang

Dirección comercial: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Strasse 250, Alemania. Identificados con tarjeta de identidad de Alemania.



El notario público preguntó a cada uno de los comparecientes si él o algún miembro de su firma había actuado en el asunto objeto de este instrumento de alguna forma diferente a un asunto notarial. Los comparecientes respondieron que no.

Darmstadt, 14 de noviembre de 2005

(Firma ilegible)

(Sello del Sr. ALEXANDER PFEIFFER, Pfeiffer

NOTARIO DE DARMSTADT

Notario público

Apostilla otorgada en la República Federal de Alemania el 16 de noviembre de 2005 bajo el No. 910 E 2/1 – 1930/05.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 09266-841-011-8

WPCL 9266 - ID 405

DIC 07/05

Maria E. Martelo
TRADUCCION No. 03
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
04 MAYO 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

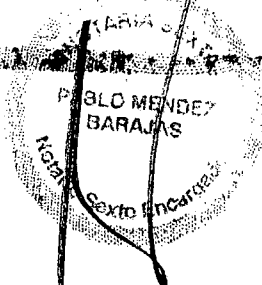
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

María Elvira Martelo

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 12 DIC 2005

PODER JURIS CIVILE



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DIC 12 P 12:45

JEFE DE LEGALIZACIONES,
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

396378
María Elvira Martelo

MA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

04 MAYO 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCION OFICIAL No. 11059

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

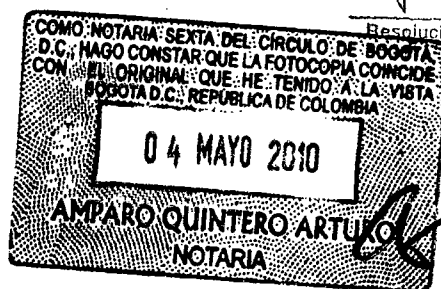
Traducción de la legalización y apostilla en alemán que se encuentran a continuación de un documento de ratificación, representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstad, República Federal de Alemania, ratifica las solicitudes de patentes No. 05.099.907 y 05.105.366 presentadas por Emilio Ferrero el 3 y 14 de octubre 2005, respectivamente, y nombra como sus representantes a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Dado y firmado por los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, representantes legales de dicha firma. Hay dos firmas ilegible de los mencionados señores.

Sigue certificación notarial en español e inglés de las firmas de los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, como representantes legales de MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstad, y de la existencia de la sociedad, por el notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer, el 14 de noviembre de 2005.- Fdo.: firma ilegible.- (sello redondo en tinta) Alexander Pfeiffer – notario de Darmstadt.

Sigue certificación solamente en inglés de las firmas de los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, como representantes legales de MERCK PATENT GMBH, por el notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer, el 14 de noviembre de 2005.- Fdo.: firma ilegible.- (sello redondo en tinta) Alexander Pfeiffer – notario de Darmstadt, bajo el No. 580/2005, del 14 de noviembre de 2005.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 549 Minjusticia



12

- Este documento público

- ### 3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer

5. en Darmstadt

6. el 16 de noviembre de 2005

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 E 2/1 1930/05

- ## 9. Sello

- (sello redondo No.3, en tinta –

- El Presidente del Tribunal Regional
de Darmstadt)

- ## 10. Firma

- Fdo.: ilegible

- Schichor

- Vicepresidente**

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 9 de diciembre de 2005

C. 2013

LIZ ARRIAGA DE HERRERA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 Min. Justicia

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

04 MAYO 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE Herz Priaga de Herber COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA. 13 DIC 2005

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DEC 13 P 2:00

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NOTARIA SEXTA
PAULO MENDEZ BARRALES
Notario Sexto Encargado

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

32063

Amica
FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DE SEMPENA
FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

04 MAYO 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

23

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

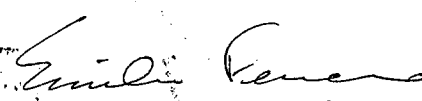
Poderdante : **MERCK PATENT GMBH**

Poder conferido el : 14/11/2005

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

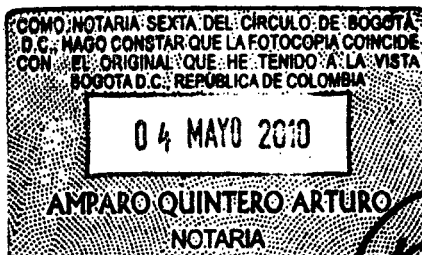
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

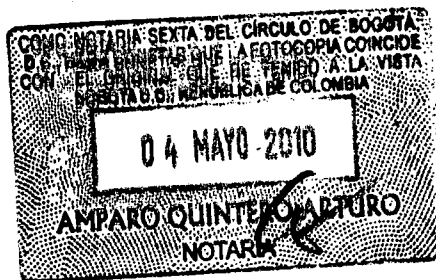
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparecieron) Guillermo Perro
Williamson
Luz Clemencia Suarez
de paz
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
CCF 438.019 TPA 31.929
CCF 35.456.344 TPA 23.555
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que se inscribieron
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Guillermo Perro
Luz Clemencia Suarez



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 May 2009 (14.05.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/059666 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)

(74) Common Representative: **MERCK PATENT GMBH**;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/008309

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 1 October 2008 (01.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
07291325.4 5 November 2007 (05.11.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

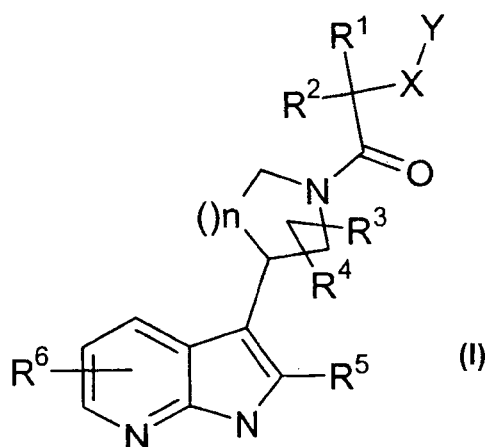
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CARNIATO, Denis** [FR/FR]; 33, avenue du Marechal de Lattre de Tassigny, F-91460 Marcoussis (FR). **SCHULTZ, Melanie** [DE/DE]; Heinrich-Fuhr-Strasse 17, 64287 Darmstadt (DE). **ROCHE, Didier** [FR/FR]; 1, rue Chateaubriand, F-91400 Saclay (FR). **HALLAKOU-BOZEC, Sophie** [FR/FR]; 166 avenue Henri Ginoux, F-92120 Montrouge (FR).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: 7-AZAINDOLE DERIVATIVES AS SELECTIVE 11-BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE 1 INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention relates to 7-azaindole derivatives of formula (I) as selective inhibitors of the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD-1) and the use of such compounds for the treatment and prevention of metabolic syndrome, diabetes, insulin resistance, obesity, lipid disorders, glaucoma, osteoporosis, cognitive disorders, anxiety, depression, immune disorders, hypertension and other diseases and conditions.

WO 2009/059666 A1

**7-azaindole derivatives as selective 11-beta-hydroxysteroid
dehydrogenase type 1 inhibitors**

Field of the invention

5

The present invention relates to 7-azaindole derivatives as selective inhibitors of the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD-1) and the use of such compounds for the treatment and prevention of metabolic syndrome, diabetes, insulin resistance, obesity, lipid disorders, glaucoma, osteoporosis, cognitive disorders, anxiety, depression, immune disorders, hypertension and other diseases and conditions.

10

15

Background of the invention

Hydroxysteroid dehydrogenases (HSDs) regulate the occupancy and activation of steroid hormone receptors by converting steroid hormones into their inactive metabolites. For a recent review, see Nobel et al., Eur. J. Biochem. 2001, 268: 4113-4125.

20

There exist numerous classes of HSDs. The 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenases (11 β -HSDs) catalyze the interconversion of active glucocorticoids (such as cortisol and corticosterone), and their inert forms (such as cortisone and 11-dehydrocorticosterone). The isoform 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) is widely expressed in liver, adipose tissue, brain, lung and other glucocorticoid tissue, while the isoform 2 (11 β -HSD2) expression is limited to tissues that express the mineralocorticoid receptor, such as kidney, gut and placenta. Then the inhibition of 11 β -HSD2 is associated with serious side effects, such as hypertension.

25

30

Excess cortisol is associated with numerous disorders, including diabetes, obesity, dyslipidemia, insulin resistance and hypertension. The administration of 11 β -HSD1 inhibitors decreases the level of cortisol and other 11 β -hydroxysteroids in target tissues, thereby reducing the effects of excessive amounts of cortisol and other 11 β -hydroxysteroids. Thus, 11 β -HSD1 is a potential target for therapy associated with numerous disorders that may be ameliorated by reduction of glucocorticoid action. Therefore, the inhibition of 11 β -HSD1 can be used to prevent, treat or control diseases mediated by abnormally high levels of cortisol and other 11 β -hydroxysteroids, such as diabetes, obesity, hypertension or dyslipidemia. Inhibition of 11 β -HSD1 activity in the brain such as to lower cortisol levels may also be useful to treat or reduce anxiety, depression, cognitive impairment or age-related cognitive dysfunction (Seckl, et al., Endocrinology, 2001, 142: 1371-1376).

Cortisol is an important and well recognized anti-inflammatory hormone, which also acts as an antagonist to the action of insulin in the liver, such that insulin sensitivity is reduced, resulting in increased gluconeogenesis and elevated levels of glucose in the liver. Patients who already have impaired glucose tolerance have a greater probability of developing type 2 diabetes in the presence of abnormally high levels of cortisol (Long et al., J. Exp. Med. 1936, 63: 465-490; Houssay, Endocrinology 1942, 30: 884-892). In addition, it has been well substantiated that 11 β -HSD1 plays an important role in the regulation of local glucocorticoid effect and of glucose production in the liver (Jamieson et al., J. Endocrinol. 2000, 165: 685-692). In Walker, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, 80: 3155-3159, it was reported that the administration of the non-specific 11 β -HSD1 inhibitor carbenoxolone resulted in improved hepatic insulin sensitivity in humans.

Furthermore, the hypothesized mechanism of action of 11 β -HSD1 in the treatment of diabetes has been supported by various experiments conducted in mice and rats. These studies showed that the mRNA levels and activities of two key enzymes in hepatic glucose production, phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) and glucose-6-phosphatase (G6Pase) were reduced upon administration of 11 β -HSD1 inhibitors. In addition, blood glucose levels and hepatic glucose production were shown to be reduced in 11 β -HSD1 knockout mice. Additional data gathered using this murine knockout model also confirm that inhibition of 11 β -HSD1 will not cause hypoglycemia, since the basal levels of PEPCK and G6Pase are regulated independently of glucocorticoids (Kotelevtsev et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 14924-14929).

Therefore, the administration of a therapeutically effective amount of an 11 β -HSD1 inhibitor is effective in treating, controlling and ameliorating the symptoms of diabetes, especially non-insulin dependent diabetes (NIDDM, type 2 diabetes mellitus) and administration of a therapeutically effective amount of an 11 β -HSD1 inhibitor on a regular basis delays or prevents the onset of diabetes, particularly in humans.

The effect of elevated levels of cortisol is also observed in patients who have Cushing's Syndrome, which is a metabolic disease characterized by high levels of cortisol in the blood stream. Patients with Cushing's Syndrome often develop NIDDM.

Excessive levels of cortisol have been associated with obesity, perhaps due to increased hepatic gluconeogenesis. Abdominal obesity is closely associated with glucose intolerance, diabetes, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and other factors of Metabolic Syndrome, such as high blood pressure, elevated VLDL and reduced HDL (Montague et al., Diabetes, 2000, 49: 883-888). In obese subjects, 11 β -HSD-1 activity in

adipose tissue is markedly increased and positively correlated with body mass. It has also been reported that inhibition of the 11β -HSD1 in pre-adipocytes (stromal cells) resulted in a decreased rate of differentiation into adipocytes. This is predicted to result in diminished expansion (possibly
5 reduction) of the omental fat depot, which may lead to reduced central obesity (Bujalska et al., Lancet 1997, 349: 1210-1213).

Thus, the administration of an effective amount of an 11β -HSD1 inhibitor is useful in the treatment or control of obesity. Long-term treatment with an
10 11β -HSD1 inhibitor is also useful in delaying or preventing the onset of obesity, especially if the patient uses an 11β -HSD1 inhibitor in combination with controlled diet and exercise.

By reducing insulin resistance and maintaining serum glucose at normal
15 concentrations, compounds of the present invention also have utility in the treatment and prevention of conditions that accompany type 2 diabetes and insulin resistance, including the Metabolic Syndrome, obesity, reactive hypoglycemia and diabetic dyslipidemia.

Inhibition of 11β -HSD1 in mature adipocytes is expected to attenuate secretion of the plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), which is an independent cardiovascular risk factor, as reported in Halleux et al., J; Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84: 4097-4105. In addition, a correlation has
20 been shown to exist between glucocorticoid activity and certain cardiovascular risk factors. This suggests that a reduction of the
25 glucocorticoid effects would be beneficial in the treatment or prevention of certain cardiovascular diseases (Walker et al., Hypertension 1998, 31: 891-895; and Fraser et al., Hypertension 1999, 33: 1364-1368).

Since hypertension and dyslipidemia contribute to the development of atherosclerosis and inhibition of 11β -HSD1 activity and a reduction in the
30

amount of cortisol are beneficial in treating or controlling hypertension, administration of a therapeutically effective amount of an 11 β -HSD1 inhibitor of the present invention may also be especially beneficial in treating, controlling or delaying the onset of or preventing atherosclerosis.

5

11 β -HSD1 has also been implicated in the process of appetite control and therefore is believed to play an additional role in weight-related disorders. It is known that adrenalectomy attenuates the effect of fasting to increase both food intake and hypothalamic neuropeptide Y expression. This suggests that glucocorticoids play a role in promoting food intake and that inhibition of 11 β -HSD1 in the brain may increase satiety, thus resulting in a decreased food intake (Woods et al., Science 1998, 280: 1378-1383).

10

Another possible therapeutic effect associated with modulation of 11 β -HSD1 is that which is related to various pancreatic ailments. It is reported that inhibition of 11 β -HSD1 in murine pancreatic β -cells increases glucose stimulated insulin secretion (Davani et al., J. Biol. Chem. 2000, 275: 34841-34844). This follows from the preceding discovery that glucocorticoids were previously found to be responsible for reduced pancreatic insulin release *in vivo* (Billaudel et al., Horm. Metab. Res. 1979, 11: 555-560). Thus, it is suggested that inhibition of 11 β -HSD1 would yield other beneficial effects in the treatment of diabetes other than the predicted effects on the liver and of fat reduction.

15

20

25

Excessive levels of cortisol in the brain may also result in neuronal loss or dysfunction through the potentiation of neurotoxins. Administration of an effective amount of an 11 β -HSD1 inhibitor results in the reduction, amelioration, control or prevention of cognitive impairment associated with aging and of neuronal dysfunction. Cognitive impairment has been associated with aging, and excess levels of cortisol in the brain (see J. R. Seckl and B. R. Walker, Endocrinology, 2001, 142: 1371 1376, and

30

references cited therein). 11 β -HSD1 also regulates glucocorticoid activity in the brain and thus contributes to neurotoxicity (Rajan et al., Neuroscience 1996, 16: 65- 70; Seckl et al., Neuroendocrinol. 2000, 18: 49-99). Stress and/or glucocorticoids are known to influence cognitive function (de

5 Quervain et al., Nature 1998, 394: 787-790), and unpublished results indicate significant memory improvement in rats treated with a non-specific 11 β -HSD1 inhibitor. These reports, in addition to the known effects of glucocorticoids in the brain, suggest that inhibiting 11 β -HSD1 in the brain

10 may have a positive therapeutic effect against anxiety, depression and related conditions (Tronche et al., Nature Genetics 1999, 23: 99-103). 11 β -HSD1 reactivates 11-dehydrocorticosterone to corticosterone in hippocampal cells and can potentiate kinase neurotoxicity, resulting in age-related learning impairments. Therefore, selective inhibitors of 11 β -HSD1

15 are believed to protect against hippocampal function decline with age (Yau et al., Proc Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98: 4716-4721). Thus, it has been hypothesized that inhibition of 11 β -HSD1 in the human brain would protect against deleterious glucocorticoid-mediated effects on neuronal function, such as cognitive impairment, depression, and increased appetite.

20 Furthermore, 11 β -HSD1 is believed to play a role in immunomodulation based on the general perception that glucocorticoids suppress the immune system. There is known to be a dynamic interaction between the immune system and the HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal) axis (Rook, Baillier's

25 Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 13: 576-581), and glucocorticoids help balance between cell-mediated responses and humoral responses. Increased glucocorticoid activity, which may be induced by stress, is associated with a humoral response and as such, the inhibition of 11 β -HSD1 may result in shifting the response towards a cell-based reaction. In

30 certain disease states, such as tuberculosis, leprosy and psoriasis, and even under conditions of excessive stress, high glucocorticoid activity shifts the immune response to a humoral response, when in fact a cell based

response may be more beneficial to the patient. Inhibition of 11 β -HSD1 activity and the attendant reduction in glucocorticoid levels on the other hand shifts the immune response toward a cell based response (D. Mason, Immunology Today, 1991, 12: 57-60, and G.A.Vt. Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 13: 576-581). It follows then, that an alternative utility of 11 β -HSD1 inhibition would be to bolster a temporal immune response in association with immunization to ensure that a cell based response would be obtained.

Recent reports suggest that the levels of glucocorticoid target receptors and of HSDs are connected with the susceptibility to glaucoma (J. Stokes et al., Invest. Ophthalmol. 2000, 41: 1629-1638). Further, a connection between inhibition of 11 β -HSD1 and a lowering of the intraocular pressure was recently reported (Walker et al., poster P3-698 at the Endocrine society meeting June 12-15, 1999, San Diego). It was shown that administration of the nonspecific 11 β -HSD1 inhibitor carbenoxolone resulted in the reduction of the intraocular pressure by 20% in normal patients. In the eye, 11 β -HSD1 is expressed exclusively in the basal cells of the corneal epithelium, the non-pigmented epithelium of the cornea (the site of aqueous production), ciliary muscle, and the sphincter and dilator muscles of the iris. In contrast, the distant isoenzyme 11-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 ("11 β -HSD2") is highly expressed in the non-pigmented ciliary epithelium and corneal endothelium. No HSDs have been found at the trabecular meshwork, which is the site of drainage. Therefore, 11 β -HSD1 is suggested to have a role in aqueous production and inhibition of 11 β -HSD1 activity is useful in reducing intraocular pressure in the treatment of glaucoma.

Glucocorticoids also play an essential role in skeletal development and function but are detrimental to such development and function when present in excess. Glucocorticoid-induced bone loss is partially derived

from suppression of osteoblast proliferation and collagen synthesis, as reported in C. H. Kim et al., J. Endocrinol. 1999, 162: 371-379. It has been reported that the detrimental effects of glucocorticoids on bone nodule formation can be lessened by administration of carbenoxolone, which is a non-specific 11 β -HSD1 inhibitor (C. G. Bellows et al., Bone 1998, 23: 119-125). Additional reports suggest that 11 β -HSD1 maybe responsible for providing increased levels of active glucocorticoid in osteoclasts, and thus in augmenting bone resorption (M. S. Cooper et al., Bone 2000, 27: 375-381). This data suggests that inhibition of 11 β -HSD1 may have beneficial effects against osteoporosis via one or more mechanisms which may act in parallel.

11 β -HSD1 inhibitors are known e.g. from the WO0410629, WO03065983, WO04089896, WO04089380, WO04065351, WO04033427 or WO04041264. For a recent review see M. Wamil and J.R. Seckl (Drug Discovery Today; June 2007, page 504-520) and C.D. Boyle, T.J. Kowalski and L. Zhang (Annual reports in medicinal chemistry; 2006, 41, 127-140). However, 7-azaindole derivatives are not disclosed as active 11 β -HSD1 inhibitors.

3-substituted-heterocycloalkyl-7-azaindoles are disclosed for examples in WO2004106346 and WO2004106298 as binders of dopamine D2, D3 and D4 receptors and acting as 5-HT_{1A} agonists or partial agonists. 7-azaindolones are disclosed in WO2006099268, WO2006044504, WO2005013894 as antagonists for CGRP receptors. 5-acyl-7-azaindoles are disclosed in WO2005085244 for inhibiting JNK3. 2-aryl and 2-heteroaryl-7-azaindoles are claimed as Itk inhibitors. Azaindole-3-piperidines are disclosed in WO2003082867 as H₁ histamine receptor antagonists. However, none of the above publications encompass the 7-azaindole derivatives of the present invention nor the use of the disclosed compounds as 11 β -HSD1 inhibitors.

WO2007050381 discloses certain 3-(N-acyl-piperidine-4-yl)-7-azaindoles as ORL-1 receptor modulators. The compounds are useful for treating, preventing or ameliorating an ORL-1 receptor mediated disorder.

5 Thus, as there remains a continuing need in advantageous therapeutics, a preferred object of the present invention was to provide new pharmaceutically active compounds for the treatment of diseases such as diabetes, obesity, glaucoma, osteoporosis, cognitive disorders, immune disorders, depression, hypertension, and others.

10

The citation of any reference in this application is not an admission that the reference is prior art to this application.

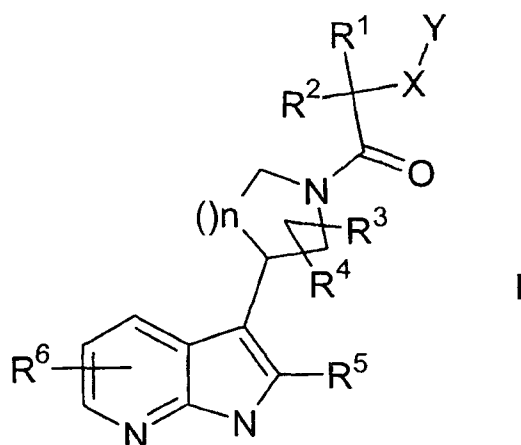
15

Summary of the invention

Surprisingly, it was found that the compounds of the present invention are very active 11 β -HSD1 inhibitors. Therefore, an embodiment of the present invention are compounds of the formula I,

20

25



30

wherein

- R^1, R^2 are independently from each other H, A, cycloalkyl, haloalkyl, Ar, heteroaryl or heterocycloalkyl,
 R^3, R^4 are independently from each other H, A, Hal or OH,
 R^5, R^6 are independently from each other H, A, haloalkyl or Hal,
 5 X is $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ or $-S(O)_2-$,
 Y is A, alkoxyalkyl, cycloalkyl, aryloxy, heteroaryloxy, phenyl or heteroaryl optionally mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, C_{1-4} alkyloxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{1-4} alkyloxycarbonyl, C_{1-4} alkylcarbonyl, or $R^7R^8NC_{1-4}$ alkyloxy
 10 R^7, R^8 are independently from each other C_{1-4} alkyl or C_{4-7} cycloalkyl,
 n is 1 or 2, and
 m is 0 or 1,
 and the physiologically acceptable salts, derivatives, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.
 15
- A preferred embodiment of the present invention are compounds according to formula I,
 R^1, R^2 are independently from each other H, A, cycloalkyl, haloalkyl, Ar, heteroaryl or heterocycloalkyl,
 20 R^3, R^4 are independently from each other H, A, Hal or OH,
 R^5, R^6 are independently from each other H, A, haloalkyl or Hal,
 X is $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ or $-S(O)_2-$,
 Y is A, alkoxyalkyl, cycloalkyl, aryloxy, heteroaryloxy, phenyl or heteroaryl optionally mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, C_{1-4} alkyloxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{1-4} alkyloxycarbonyl, C_{1-4} alkylcarbonyl, or $R^7R^8NC_{1-4}$ alkyloxy
 25 R^7, R^8 are independently from each other C_{1-4} alkyl or C_{4-7} cycloalkyl,
 n is 1, and
 m is 0 or 1,
 30 and the physiologically acceptable salts, derivatives, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

A preferred embodiment of the present invention are compounds according to formula I, wherein

R^1, R^2 are independently from each other A, cycloalkyl, haloalkyl, Ar, heteroaryl or heterocycloalkyl,

5 R^3, R^4 are independently from each other H, A, Hal or OH,

R^5, R^6 are independently from each other H, A, haloalkyl or Hal,

X is $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ or $-S(O)_2-$,

10 Y is A, alkoxyalkyl, cycloalkyl, aryloxy, heteroaryloxy, phenyl or heteroaryl optionally mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, C_{1-4} alkyloxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{1-4} alkyloxycarbonyl, C_{1-4} alkylcarbonyl, or $R^7R^8NC_{1-4}$ alkyloxy

R^7, R^8 are independently from each other C_{1-4} alkyl or C_{4-7} cycloalkyl,

n is 1, and

m is 0 or 1,

15 and the physiologically acceptable salts, derivatives, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

A further preferred embodiment of the present invention are compounds according to formula I, wherein

20 R^1, R^2 are independently from each other A, cycloalkyl, haloalkyl, Ar, heteroaryl or heterocycloalkyl,

R^3, R^4 are independently from each other H, A, Hal or OH,

R^5, R^6 are independently from each other H or Hal,

X is $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ or $-S(O)_2-$,

25 Y is A, alkoxyalkyl, cycloalkyl, aryloxy, heteroaryloxy, phenyl or heteroaryl optionally mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, C_{1-4} alkyloxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{1-4} alkyloxycarbonyl, C_{1-4} alkylcarbonyl, or $R^7R^8NC_{1-4}$ alkyloxy

R^7, R^8 are independently from each other C_{1-4} alkyl or C_{4-7} cycloalkyl,

30 n is 1, and

m is 0 or 1,

and the physiologically acceptable salts, derivatives, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

A further preferred embodiment of the present invention are compounds according to formula I, wherein

R^1, R^2 are independently from each other A, cycloalkyl, haloalkyl, Ar, heteroaryl or heterocycloalkyl,

R^3, R^4 are independently from each other H, A, Hal or OH,

R^5, R^6 are independently from each other H,

10 X is $-(C)_m-$,

Y is aryloxy, heteroaryloxy, phenyl or heteroaryl optionally mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, C_{1-4} alkyloxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{1-4} alkyloxycarbonyl, C_{1-4} alkylcarbonyl, or $R^7R^8NC_{1-4}$ alkyloxy

15 R^7, R^8 are independently from each other C_{1-4} alkyl or C_{4-7} cycloalkyl,

n is 1, and

m is 0,

and the physiologically acceptable salts, derivatives, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

20

A further preferred embodiment of the present invention are compounds according to formula I, wherein

R^1, R^2 are independently from each other H, A, cycloalkyl, haloalkyl, Ar, heteroaryl or heterocycloalkyl,

25 R^3, R^4 are independently from each other H, A, Hal or OH,

R^5, R^6 are independently from each other H, A, haloalkyl or Hal,

X is $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ or $-S(O)_2-$,

Y is A, alkoxyalkyl, cycloalkyl, aryloxy, heteroaryloxy, phenyl or heteroaryl optionally mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, C_{1-4}

30 C_{1-4} alkyloxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{1-4} alkyloxycarbonyl, C_{1-4} alkylcarbonyl, or $R^7R^8NC_{1-4}$ alkyloxy

R^7, R^8 are independently from each other C_{1-4} alkyl or C_{4-7} cycloalkyl,

n 2, and

m is 0 or 1,

and the physiologically acceptable salts, derivatives, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

5

Another especially preferred embodiment of the present invention are compounds according to formula I, selected from the group consisting of

- a) (2-Fluoro-phenyl)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- 10 b) (4-Methoxy-2-methylphenyl)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- c) (Cyclohexyl)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- d) (Pyridin-3-yl)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- 15 e) [3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-*o*-tolyl-methanone
- f) (2-Methyl-2-phenyl-1)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-propan-1-one
- g) 4-Dimethylaminophenyl)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- 20 h) (1-Phenyl-cyclopropyl)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- i) 2-(4-Chlorophenyl)-2-methyl-1-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-propan-1-one
- 25 j) 2-Methyl-2-phenoxy-1-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-propan-1-one
- k) (1-4(Chloro-phenyl)cyclobutyl)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- l) 2-(4-Chloro-phenoxy)-2-methyl-1-[4-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-piperidine-1-yl]-propan-1-one
- 30

- 28
- m) 2-Methyl-1-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-piperidine-1-yl]-2-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazine-1-yl]-propane-1-one
- n) 4-(4-Fluoro-phenoxy)-3,3-dimethyl-1-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-piperidine-1-yl]-butan-1-one
- 5 o) 2-(4-Chloro-phenyl)-2-methyl-1-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-piperidine-1-yl]-propan-1-one
- p) [1-(4-Chloro-phenyl)-cyclopropyl]-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-piperidine-1-yl]-methanone
- 10 q) 4-(4-Fluoro-phenoxy)-3,3-dimethyl-1-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-butan-1-one
- r) [1-(4-Fluoro-phenoxy)-cyclopropyl]-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- s) [1-(4-Chloro-phenyl)-cyclopropyl]-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- 15 t) 2-(4-Chloro-benzenesulfonyl)-1-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-ethanone

and the physiologically acceptable salts, derivatives, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

20 The nomenclature as used herein for defining compounds, especially the compounds according to the invention, is in general based on the rules of the IUPAC-organisation for chemical compounds and especially organic compounds.

25 The term "hydroxyl" means an OH group.

The terms "Alkyl" or "A", as well as other groups having the prefix "alk", such as alkenyl, alkoxy and alkanoyl, mean carbon chains which may be linear or branched, and combinations thereof, unless the carbon chain is

30 defined otherwise. Examples of alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec- and tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, and

the like. Where the specified number of carbon atoms permits, e.g., from C₃-C₁₀, the term alkyl also includes cycloalkyl groups, and combinations of linear or branched alkyl chains combined with cycloalkyl structures. When no number of carbon atoms is specified, C₁-C₆ is intended. Especially preferred C₁-C₄alkyl. A C₁-C₄alkyl radical is for example a methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl.

"Cycloalkyl" is a subset of alkyl and is understood as meaning a saturated monocyclic hydrocarbon, and with respect to the term "C₃₋₉ cycloalkyl" having 3 to 9 carbon atoms. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, and the like. A cycloalkyl group generally is monocyclic unless stated otherwise. Cycloalkyl groups are saturated unless otherwise defined. A C₄-C₈cycloalkyl radical is for example a cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl.

The terms "Aryl" or "Ar" mean a mono- or polycyclic aromatic ring system containing carbon ring atoms. The preferred aryls are monocyclic or bicyclic 6-10 membered aromatic ring systems. Examples of "aryl" groups include, but are not limited to phenyl, 2-naphthyl, 1-naphthyl, biphenyl, indanyl as well as substituted derivatives thereof. The most preferred aryl is phenyl.

The term "alkyloxy" means alkoxy groups of a straight or branched configuration. "C₁-C₄alkyloxy" means alkoxy groups of a straight or branched configuration having the indicated number of carbon atoms. As used herein the term "aryloxy" preferably refers to the group AO-, wherein A is aryl as defined above. C₁-C₄alkyloxy is for example a methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and the like.

The term "aryloxy" means alkoxy groups of a mono- or polycyclic aromatic ring system containing carbon ring atoms. As used herein the term "aryloxy" preferably refers to the group ArO-, wherein Ar is aryl as defined

above. Examples of "aryloxy" groups include, but are not limited to phenyloxy, 2-naphthyloxy, 1-naphthyloxy, biphenyloxy, indanyloxy as well as substituted derivatives thereof. The most preferred aryloxy is phenyloxy.

5 "Heteroaryl" or "Het" means an aromatic or partially aromatic heterocycle that contains at least one ring heteroatom selected from O, S and N. Heteroaryls thus includes heteroaryls fused to other kinds of rings, such as aryls, cycloalkyls and heterocycles that are not aromatic. Examples of heteroaryl groups include: pyrrolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, pyridyl, 10 oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, triazinyl, thienyl, pyrimidyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, dihydrobenzofuranyl, indolinyl, pyridazinyl, indazolyl, isoxazolyl, isoindolyl, dihydrobenzothienyl, indolizynyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, naphthyridinyl, carbazolyl, 15 benzdioxinyl, benzodioxolyl, quinoxalinyl, purinyl, furazanyl, thiophenyl, isobenzylfuranyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, quinolyl, indolyl, isoquinolyl, dibenzofuranyl, and the like. For heterocyclyl and heteroaryl groups, rings and ring systems containing from 3-15 atoms are included, forming 1-3 rings.

20 As used herein, the term "carbonyl" or "carbonyl moiety" preferably refers to the group C=O.

As used herein, the term "alkylcarbonyl" preferably refers to the group 25 AC(O)-, wherein A is alkyl as defined herein.

As used herein, the term "alkoxycarbonyl" or "alkyloxycarbonyl" preferably refers to the group AOC(O)-, wherein A is alkyl as defined herein.

30 Heterocycloalkyl represents a mono-, bi- or tricyclic hydrocarbon containing from 3 to 18 ring atoms preferably from 3 to 7 ring atoms and contains one or more, preferably 1 to 3, heteroatoms selected from O, N or S.

Heterocycloalkyl represents for example pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, indolinylmethyl, imidazolinylmethyl and 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octanyl

5 As used herein, the term "alkoxyalkyl" preferably refers to the group AOA-, wherein A is alkyl as defined herein. An alkoxyalkyl refers to a hydrocarbon chain interrupted by an oxygen atom.

10 As used herein, the term "heteroaryloxy" preferably refers to the group HetO-, wherein Het is a heteroaryl as defined herein.

The term "Hal" refers to fluorine (F), chlorine (Cl), bromine (Br) or iodine (I). Bromine and fluorine are generally preferred. Fluorine is most preferred, when the halogens are substituted on an alkyl (haloalkyl) or alkoxy group
15 (e.g. CF₃ and CF₃O).

As used herein, the term "haloalkyl" preferably refers to an alkyl group as defined above containing at least one carbon atom substituted with at least one halogen, halogen being as defined herein. Examples of branched or
20 straight chained "C₁-C₆ haloalkyl" groups useful in the present invention include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl and n-butyl substituted independently with one or more halogens, e.g., fluoro, chloro, bromo and iodo.

25 The term "composition", as in pharmaceutical composition, is intended to encompass a product comprising the active ingredient(s), and the inert ingredient(s) that make up the carrier, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the
30 ingredients, or from other types of reactions or interactions of one or more of the ingredients. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a

compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 The terms "administration of" and "administering a" compound should be understood to mean providing a compound of the invention or a prodrug of a compound of the invention to the individualist need.

10 As used herein, the term "effective amount" means that amount of a drug or pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought, for instance, by a researcher or clinician. Furthermore, the term "therapeutically effective amount" means any amount which, as compared to a corresponding subject who has not received such amount, results in improved treatment, healing, prevention, or amelioration of a disease, disorder, or side effect, or
15 a decrease in the rate of advancement of a disease or disorder. The term also includes within its scope amounts effective to enhance normal physiological function.

20 Compounds of structural formula I may contain one or more asymmetric centers and can thus occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, diastereomeric mixtures and individual diastereomers. The present invention is meant to comprehend all such isomeric forms of the compounds of structural formula I. Some of the compounds described herein contain olefinic double bonds, and unless specified otherwise, are
25 meant to include both E and Z geometric isomers.

Some of the compounds described herein may exist as tautomers such as keto-enol tautomers. The individual tautomers, as well as mixtures thereof, are encompassed within the compounds of structural formula I.

30 Compounds of structural formula I may be separated into the individual diastereoisomers by, for example, fractional crystallization from a suitable solvent, for example methanol; or ethyl acetate or a mixture thereof, or via chiral chromatography using an optically active stationary phase. Absolute

stereochemistry may be determined by X-ray crystallography of crystalline products or crystalline intermediates which are derivatized, if necessary, with a reagent containing an asymmetric center of known absolute configuration.

5

Alternatively, any stereoisomer of a compound of the general structural formula I may be obtained by stereospecific synthesis using optically pure starting materials or reagents of known absolute configuration.

10

In a different aspect of the invention, a pharmaceutical composition is addressed I comprising a compound in accordance with structural formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

15

By the term "solvate" is meant a hydrate, an alcoholate, or other solvate of crystallization.

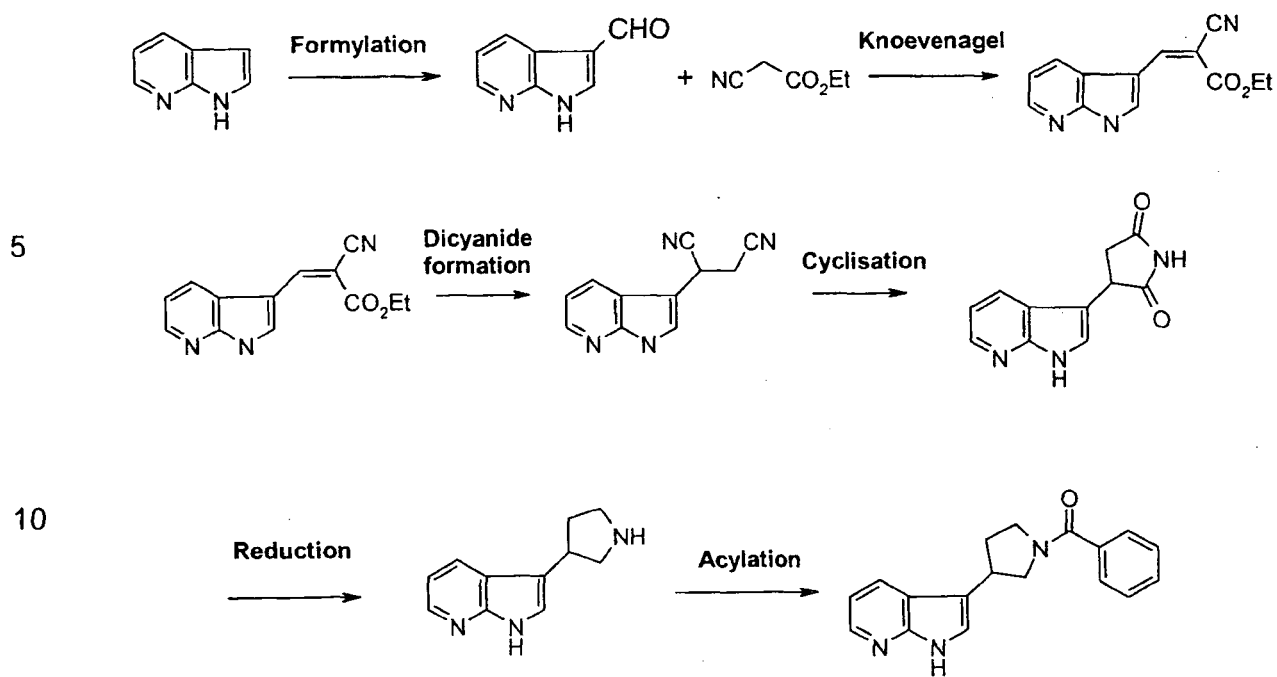
20

The compounds can be prepared by general methods according to schemes 1 to 3, shown below. In all preparative methods, all starting material is known or may easily prepared from known starting materials.

Scheme 1

25

30



35

5

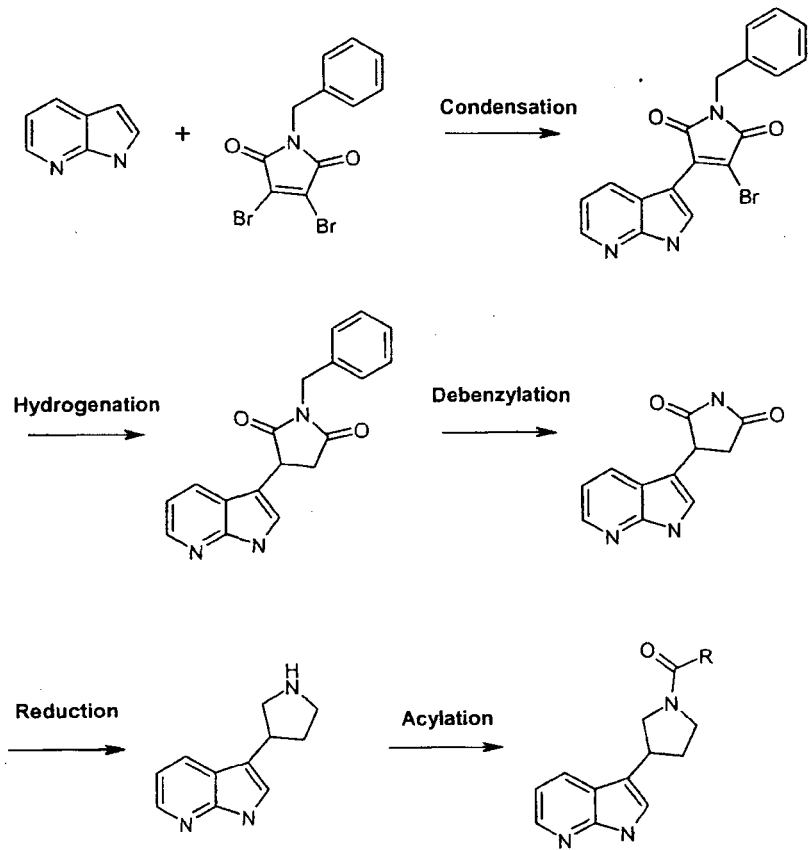
10

15

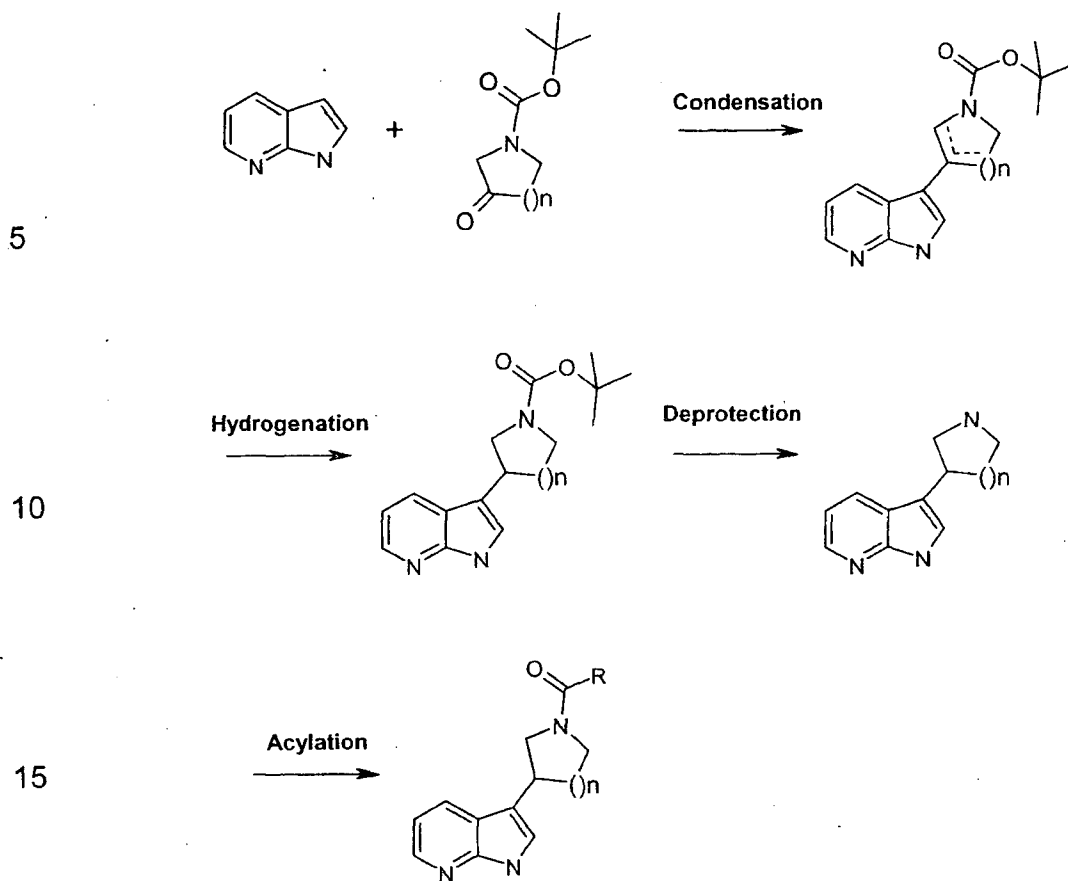
20

25

30

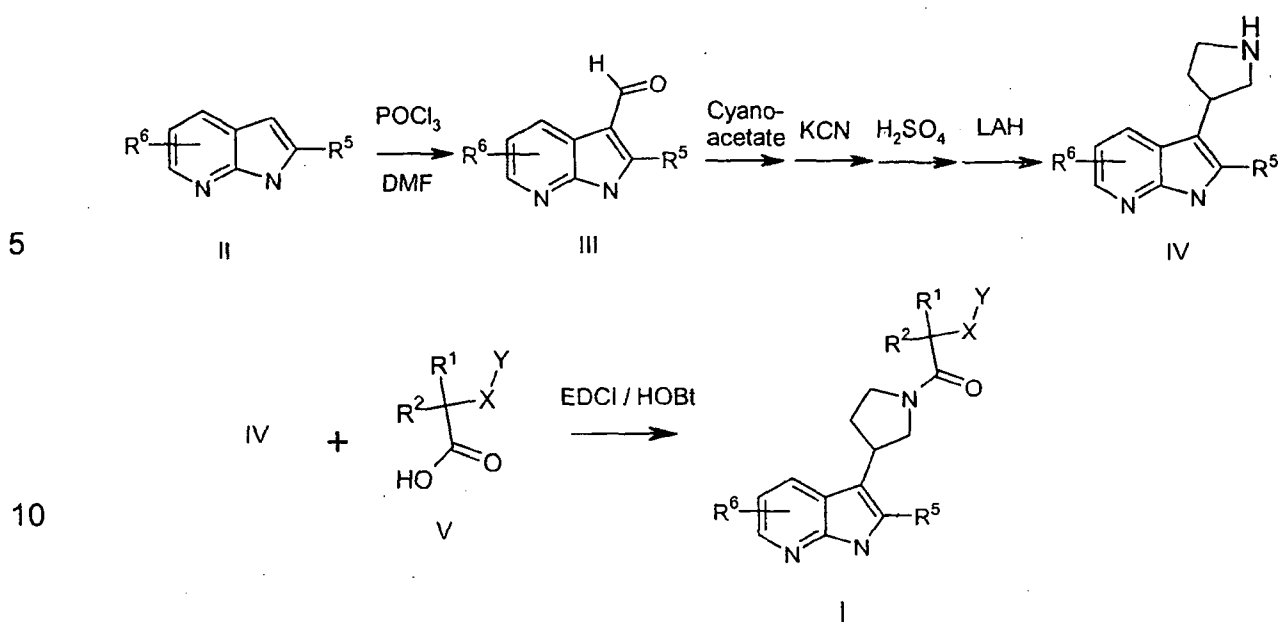


Scheme 3:

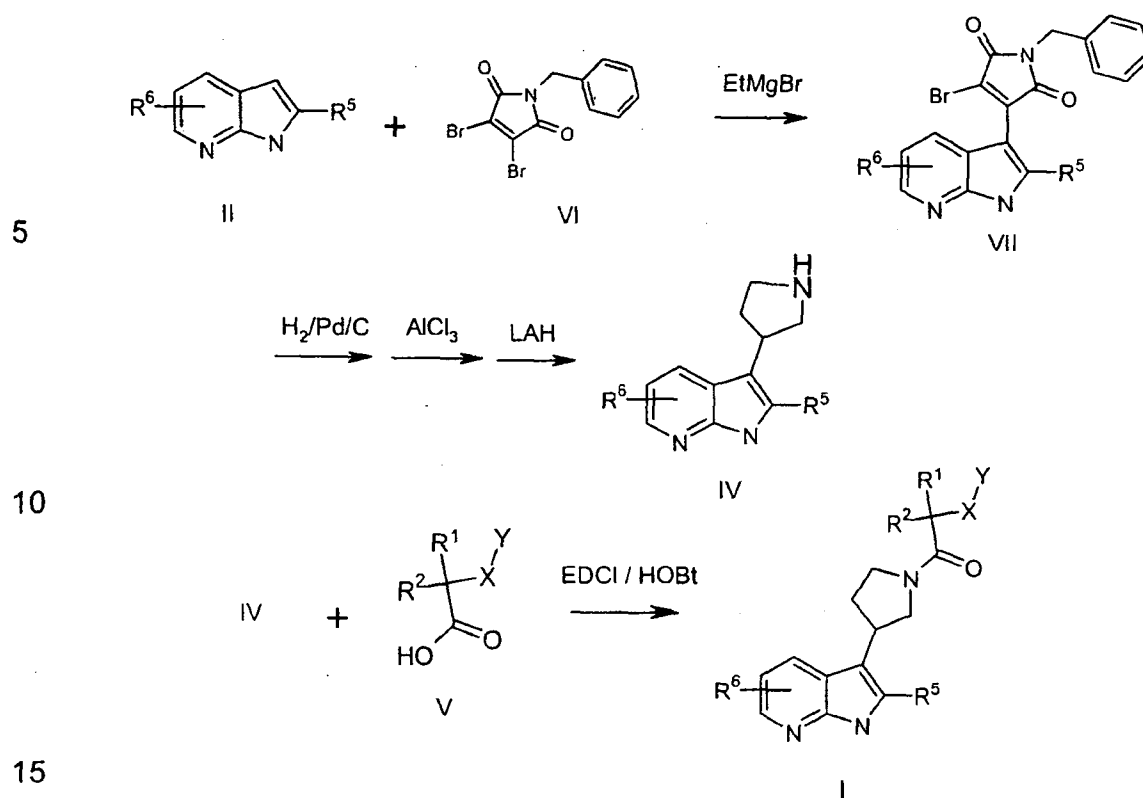


20 Therefore, a further embodiment of the present invention is a method for the preparation of the compounds of the present invention, characterized in that

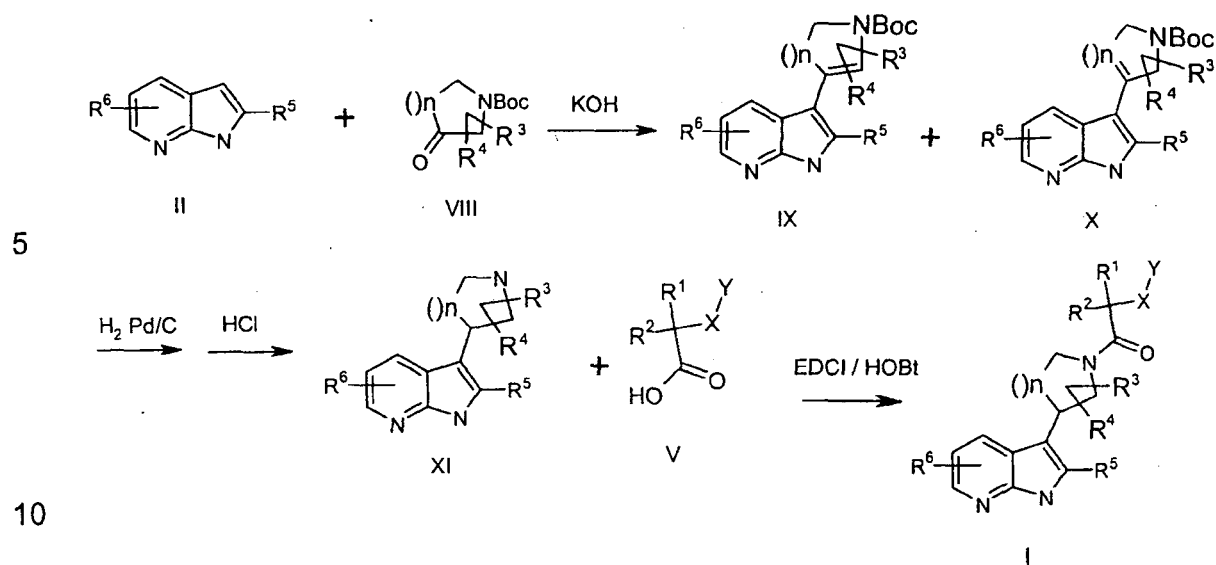
- 25 a) an azaindole of formula II, wherein R^5 and R^6 are as defined above, is formylated to obtain the aldehyde of formula III, wherein R^5 and R^6 are as defined above, said aldehyde of formula III is reacted with ethylcyanoacetate followed by Michael addition of cyanide, acidic cyclization and hydride reduction to obtain a pyrrolidino-azaindole of formula IV, wherein R^5 and R^6 are as defined above, acylation of said pyrrolidino-azaindole of formula IV, wherein R^5 and R^6 are as defined above with activated carboxylic acid of formula V wherein R^1 , R^2 , X and Y are as defined above is performed to obtain the compound of formula I wherein R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , X and Y are as defined above,
- 30



b) an azaindole of formula II, wherein R⁵ and R⁶ are as defined above, is condensed with a bromo-maleimide VI to obtain the pyrrolidinedione of formula VII, wherein R⁵ and R⁶ are as defined above, hydrogenation of said pyrrolidinedione of formula VII followed successively by benzylic deprotection and hydride reduction produced a pyrrolidino-azaindole of formula IV, wherein R⁵ and R⁶ are as defined above, acylation of said pyrrolidino-azaindole of formula IV, wherein R⁵ and R⁶ are as defined above with activated carboxylic acid of formula V wherein R¹, R², X and Y are as defined above is performed to obtain the compound of formula I wherein R¹, R², R⁵, R⁶ X and Y are as defined above,



- c) an azaindole of formula II, wherein R^5 and R^6 are as defined above, is reacted under basic media with a ketone VIII, wherein R^3 , R^4 and n are as defined above to obtain a mixture of olefins of formula IX and X, wherein R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and n are as defined above, hydrogenation of said olefins of formula IX and X wherein R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and n are as defined above followed by Boc deprotection yielded a pyrrolidino-azaindole of formula XI, wherein R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and n are as defined above, acylation of said pyrrolidino-azaindole of formula XI, wherein R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and n are as defined above is reacted with activated carboxylic acid of formula V wherein R^1 , R^2 , X and Y are as defined above to obtain the compound of formula I wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X and Y are as defined above,



- d) a residue X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and/or R⁸ as defined in claim 1, is converted in another residue X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and/or R⁸, e.g. by introducing an alkyl group, or
- e) a compound of formula I is isolated and/or treated with an acid or a base, to obtain the salt thereof.

All crude products were subjected to standard chromatography using solvent mixtures containing methanol, ethanol, isopropanol, n-hexane, cyclohexane or petrol ether, respectively.

For a further detailed description of the manufacturing processes, please see also the examples and the following general description of the preferred conditions.

A physiologically acceptable salt of a compound according to formula I can also be obtained by isolating and/or treating the compound of formula I obtained by the described reaction with an acid or a base.

The compounds of the formula I and also the starting materials for their preparation are, are prepared by methods as described in the examples or

by methods known per se, as described in the literature (for example in standard works, such as Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York), to be precise
5 under reaction conditions which are known and suitable for the said reactions. Use can also be made here of variants which are known per se, but are not mentioned here in greater detail.

10 The starting materials for the claimed process may, if desired, also be formed in situ by not isolating them from the reaction mixture, but instead immediately converting them further into the compounds of the formula I. On the other hand, it is possible to carry out the reaction stepwise.

15 Preferably, the reaction of the compounds is carried out in the presence of a suitable solvent, which is preferably inert under the respective reaction conditions. Examples of suitable solvents are hydrocarbons, such as hexane, petroleum ether, benzene, toluene or xylene; chlorinated hydrocarbons, such as trichlorethylene, 1,2-dichloroethane,
20 tetrachloromethane, chloroform or dichloromethane; alcohols, such as methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol or tert-butanol; ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran (THF) or dioxane; glycol ethers, such as ethylene glycol monomethyl or monoethyl ether or ethylene glycol dimethyl ether (diglyme); ketones, such as acetone
25 or butanone; amides, such as acetamide, dimethylacetamide, dimethylformamide (DMF) or N-methyl pyrrolidinone (NMP); nitriles, such as acetonitrile; sulfoxides, such as dimethyl sulfoxide (DMSO); nitro compounds, such as nitromethane or nitrobenzene; esters, such as ethyl acetate, or mixtures of the said solvents or mixtures with water. Polar
30 solvents are in general preferred. Examples for suitable polar solvents are chlorinated hydrocarbons, alcohols, glycol ethers, nitriles, amides and

sulfoxides or mixtures thereof. More preferred are amides, especially dimethylformamide (DMF).

5 As stated above, the reaction temperature is between about -100°C and 300°C, depending on the reaction step and the conditions used.

10 Reaction times are generally in the range between some minutes and several days, depending on the reactivity of the respective compounds and the respective reaction conditions. Suitable reaction times are readily determinable by methods known in the art, for example reaction monitoring. Based on the reaction temperatures given above, suitable reaction times generally lie in the range between 10 min and 48 hrs.

15 A base of the formula I can be converted into the associated acid-addition salt using an acid, for example by reaction of equivalent amounts of the base and the acid in a preferably inert solvent, such as ethanol, followed by evaporation. Suitable acids for this reaction are, in particular, those which
20 give physiologically acceptable salts. Thus, it is possible to use inorganic acids, for example sulfuric acid, sulfurous acid, dithionic acid, nitric acid, hydrohalic acids, such as hydrochloric acid or hydrobromic acid, phosphoric acids, such as, for example, orthophosphoric acid, sulfamic acid, furthermore organic acids, in particular aliphatic, alicyclic, araliphatic,
25 aromatic or heterocyclic monobasic or polybasic carboxylic, sulfonic or sulfuric acids, for example formic acid, acetic acid, propionic acid, hexanoic acid, octanoic acid, decanoic acid, hexadecanoic acid, octadecanoic acid, pivalic acid, diethylacetic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, citric acid,
30 gluconic acid, ascorbic acid, nicotinic acid, isonicotinic acid, methane- or ethanesulfonic acid, ethanedisulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, trimethoxybenzoic acid, adamantanecarboxylic acid,

p-toluenesulfonic acid, glycolic acid, embonic acid, chlorophenoxyacetic acid, aspartic acid, glutamic acid, proline, glyoxylic acid, palmitic acid, parachlorophenoxyisobutyric acid, cyclohexanecarboxylic acid, glucose 1-phosphate, naphthalenemono- and -disulfonic acids or laurylsulfuric acid.

5

Salts with physiologically unacceptable acids, for example picrates, can be used to isolate and/or purify the compounds of the formula I.

10

On the other hand, compounds of the formula I can be converted into the corresponding metal salts, in particular alkali metal salts or alkaline earth metal salts, or into the corresponding ammonium salts, using bases (for example sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or potassium carbonate). Suitable salts are furthermore substituted

15

ammonium salts, for example the dimethyl-, diethyl- and diisopropylammonium salts, monoethanol-, diethanol- and diisopropanolammonium salts, cyclohexyl- and dicyclohexylammonium salts, dibenzylethylenediammonium salts, furthermore, for example, salts with arginine or lysine.

20

If desired, the free bases of the formula I can be liberated from their salts by treatment with strong bases, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or potassium carbonate, so long as no further acidic groups are present in the molecule. In the cases where the compounds of the formula I have free acid groups, salt formation can likewise be achieved by treatment with bases. Suitable bases are alkali metal hydroxides, alkaline earth metal hydroxides or organic bases in the form of primary, secondary or tertiary amines.

25

30

Every reaction step described herein can optionally be followed by one or more working up procedures and/or isolating procedures. Suitable such procedures are known in the art, for example from standard works, such as Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart). Examples for such
5 procedures include, but are not limited to evaporating a solvent, distilling, crystallization, fractionised crystallization, extraction procedures, washing procedures, digesting procedures, filtration procedures, chromatography, chromatography by HPLC and drying procedures, especially drying
10 procedures in vacuo and/or elevated temperature.

The compounds described herein are selective inhibitors of the 11 β -HSD1 enzyme. Thus, the present invention relates to the use of the compounds
15 of the present invention as for inhibiting the reductase activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1, which is responsible for the conversion of cortisone to cortisol.

The 11 β -HSD1 inhibitors of structural formula I generally have an inhibition constant IC₅₀ of less than about 500 nM, and preferably less than about
20 100 nM. Generally, the IC₅₀ ratio 11 β -HSD2 to 11 β -HSD1 of a compound is at least about two or more, and preferably about ten or greater. Even more preferred are compounds with an IC₅₀ ratio for 11 β -HSD2 to 11 β -HSD1 of about 20 or greater. For example, compounds of the present
25 invention ideally demonstrate an inhibition constant IC₅₀ against 11 β -HSD2 greater than about 1000 nM, and preferably greater than 5000 nM.

The present invention includes the use of an 11 β -HSD1 inhibitor for the treatment, control, amelioration, prevention, delaying the onset of or
30 reducing the risk of developing the diseases and conditions that are described herein, as mediated by excess or uncontrolled amounts of cortisol and/or other corticosteroids in a mammalian patient, particularly a

human, by the administration of an effective amount of a compound of structural formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. Inhibition of the 11β -HSD1 enzyme limits the conversion of cortisone, which is normally inert, to cortisol, which can cause or contribute to the symptoms of these diseases and conditions if present in excessive amounts.

Therefore, a preferred embodiment of the present invention is the use of a compound of the present invention as 11β -HSD1 inhibitor.

A further preferred embodiment of the present invention is the use of a compound of the present invention for the preparation of a medicament.

A further preferred embodiment of the present invention is the use of a compound of the present invention for the preparation of a medicament for the treatment and/or prevention of diseases, which are caused, mediated and/or propagated by high cortisol levels.

A further preferred embodiment of the present invention is the use of a compound of the present invention for the preparation of a medicament for the treatment and/or prevention of one or more disease or condition selected from the group consisting of metabolic syndrome, diabetes, especially non-insulin dependent diabetes mellitus, prediabetes, insulin resistance, low glucose tolerance, hyperglycemia, obesity and weight-related disorders, lipid disorders such as dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL levels or high LDL levels, glaucoma, osteoporosis, glucocorticoid-mediated effects on neuronal function, such as cognitive impairment, anxiety or depression, neurodegenerative disease, immune disorders such as tuberculosis, leprosy or psoriasis, hypertension, atherosclerosis and its sequelae, vascular restenosis, cardiovascular diseases, pancreatitis, retinopathy, neuropathy and nephropathy.

In another aspect of the invention, a method of treating a condition selected from the; group consisting of: hyperglycemia, low glucose tolerance, insulin resistance, obesity, lipid disorders, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL levels, high LDL levels, atherosclerosis and its sequelae, vascular restenosis, pancreatitis, abdominal obesity, neurodegenerative disease, retinopathy, nephropathy, neuropathy, Metabolic Syndrome, hypertension and other conditions and disorders where insulin resistance is a component, in a mammalian patient in need of such treatment is disclosed, comprising administering to the patient a compound in accordance with structural formula I in an amount that is effective to treat said condition.

In another aspect of the invention, a method of delaying the onset of a condition selected from the group consisting of hyperglycemia, low glucose tolerance, insulin resistance, obesity, lipid disorders, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL levels, high LDL levels, atherosclerosis and its sequelae, vascular restenosis, pancreatitis, abdominal obesity, neurodegenerative disease, retinopathy, nephropathy, neuropathy, Metabolic Syndrome, hypertension and other conditions and disorders where insulin resistance is a component in a mammalian patient in need of such treatment is disclosed, comprising administering to the patient a compound in accordance with structural formula I in an amount that is effective to delay the onset of said condition.

A further preferred embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition, characterized in that it contains a therapeutically effective amount of one or more compounds according to the invention.

A further embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition, characterized in that it further contains one or more additional

compounds, selected from the group consisting of physiologically acceptable excipients, auxiliaries, adjuvants, diluents, carriers and pharmaceutically active agents other than the compounds according to the invention.

5

An additional preferred embodiment of the present invention is a set (kit) consisting of separate packets of

a) a therapeutically effective amount of one or more compounds according to the invention and

10

b) a therapeutically effective amount one ore more further pharmaceutically active agents other than the compounds according to the invention.

15

Compounds of structural formula I may be used in combination with one or more other drugs in the treatment, prevention, suppression or amelioration of diseases or conditions for which compounds of structural formula I or the other drugs have utility. Typically the combination of the drugs is safer or more effective than either drug alone, or the combination is safer or more effective than would it be expected based on the additive properties of the individual drugs. Such other drug(s) may be administered, by a route and in an amount commonly used contemporaneously or sequentially with a compound of structural formula I. When a compound of structural formula I is used contemporaneously with one or more other drugs, a combination product containing such other drug(s) and the compound of structural formula I is preferred. However, combination therapy also includes therapies in which the compound of structural formula I and one or more other drugs are administered on different overlapping schedules. It is contemplated that when used in combination with other active ingredients, the compound of the present invention or the other active ingredient or both may be used effectively in lower doses than when each is used alone. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that contain one or more other active ingredients, in addition

20

25

30

to a compound of structural formula I. Examples of other active ingredients that may be administered in combination with a compound of structural formula I, and either administered separately or in the same pharmaceutical composition, include, but are not limited to: dipeptidyl
5 peptidase IV (DP-IV) inhibitors; insulin sensitizing agents including PPAR γ agonists such as the glitazones (e.g. troglitazone, pioglitazone, englitazone, MCC-555, rosiglitazone, and the like) and other PPAR ligands, including PPAR α/γ dual agonists, such as KRP-297, and PPAR α agonists such as gemfibrozil, clofibrate, fenofibrate and bezafibrate, and biguanides, such as
10 metformin and phenformin; insulin or insulin mimetics; sulfonylureas and other insulin secretagogues such as tolbutamide, glipizide, meglitinide and related materials; α -glucosidase inhibitors, such as acarbose; glucagon receptor antagonists such as those disclosed in WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 and WO 00/69810; GLP-1, GLP-1 analogs, and
15 GLP-1 receptor agonists such as those disclosed in WO 00/42026 and WO 00/59887; GIP, GIP mimetics such as those disclosed in WO 00/58360, and GIP receptor agonists; PACAP, PACAP mimetics, and PACAP receptor 3 agonists such as those disclosed in WO 01/23420; cholesterol lowering agents such as HMG-CoA reductase inhibitors (lovastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, atorvastatin, itavastatin, rosuvastatin, and other stating), bile-acid sequestrants (cholestyramine, colestipol, and dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran),
20 nicotiny alcohol, nicotinic acid or a salt thereof, inhibitors of cholesterol absorption, such as ezetimibe and beta-sitosterol, acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, such as, for example, avasimibe, and anti-oxidants, such as probucol; PPAR δ agonists, such as those disclosed in WO 97/28149; antiobesity compounds such as fenfluramine, dextenfluramine, phentermine, sibutramine, orlistat, neuropeptide Y1 or Y5
25 antagonists, CB 1 receptor inverse agonists and antagonists, adrenergic receptor agonists, melanocortin- receptor agonists, in particular
30 melanocortin-4 receptor agonists, ghrelin antagonists, and melanin-

concentrating hormone (MCH) receptor antagonists; ileal bile acid transporter inhibitors; agents intended for use in inflammatory conditions other than glucocorticoids, such as aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, azulfidine, and selective cyclooxygenase-2 inhibitors; protein
5 tyrosine phosphatase 1B (PTP-1B) inhibitors; antihypertensives including those acting on the angiotensin or renin systems, such as angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists or renin inhibitors, such as captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril, ramapril, zofenopril, candesartan, cilxetil, eprosartan, irbesartan,
10 losartan, tasosartan, telnisartan, and valsartan; and inhibitors of cholesteryl ester transfer protein (CETP). The above combinations include a compound of structural formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, with one or more other active compounds. Non limiting examples include combinations of compounds of structural formula I with
15 two or more active compounds selected from biguanides, sulfonylureas, HMG- CoA reductase inhibitors, PPAR agonists, PTP-1B inhibitors, DP-IV inhibitors, and anti-obesity compounds.

In another aspect of the invention, a method of reducing the risk of
20 developing a condition selected from the group consisting of hyperglycemia, low glucose tolerance, insulin resistance, obesity, lipid disorders, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL levels, high LDL levels, atherosclerosis and its sequelae, vascular restenosis, pancreatitis, abdominal obesity,
25 neurodegenerative disease, retinopathy, nephropathy, neuropathy, Metabolic Syndrome, hypertension and other conditions and disorders where insulin resistance is a component in a mammalian patient in need of such treatment is disclosed, comprising administering to the patient a compound in accordance with structural formula I in an amount that is
30 effective to reduce the risk of developing said condition.

In another aspect of the invention, a method of treating a condition selected from the group consisting of hyperglycemia, low glucose tolerance, insulin resistance, obesity, lipid disorders, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL levels, high LDL levels, atherosclerosis and its sequelae, vascular restenosis, pancreatitis, abdominal obesity, neurodegenerative disease, retinopathy, nephropathy, neuropathy, Metabolic Syndrome, hypertension and other conditions and disorders where insulin resistance is a component, in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of a compound as defined in structural; formula I and a compound selected from the group consisting of: dipeptidyl peptidase-IV (DP-IV) ; inhibitors; insulin sensitizing agents selected from the group consisting of PPAR γ agonists, PPAR α agonists, PPAR α/γ dual agonists, and biguanides; insulin and insulin mimetics; sulfonylureas and other insulin secretagogues; α -glucosidase inhibitors; glucagon receptor antagonists; GLP-1, GLP-1 analogs, and GLP-1 receptor agonists; GIP, GIP mimetics, and GIP receptor agonists; PACAP, PACAP mimetics, and PACAP receptor 3 agonists; cholesterol lowering agents selected from the group consisting of HMG-CoA reductase inhibitors, sequestrants, nicotinic alcohol, nicotinic acid and salts thereof, inhibitors of cholesterol absorption, acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, and anti-oxidants; PPAR δ agonists; antiobesity compounds; ileal bile acid transporter inhibitors; anti-inflammatory agents, excluding glucocorticoids; protein tyrosine phosphatase 1B (PTP-1B) inhibitors; and antihypertensives including those acting on the angiotensin or renin systems, such as angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists or renin inhibitors, such as captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril, ramapril, zofenopril, candesartan, cilxetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, and valsartan; said compounds being administered to the patient in an amount that is effective to treat said condition. :
Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors that can be combined with compounds of

structural formula I include those disclosed in WO 03/004498, WO 03/004496; EP 1 258 476; WO 02/083128; WO 02/062764; WO 03/00025; WO 03/002530; WO 03/002531; WO 03/002553; WO 03/002593; WO 03/000180; and WO 03/000181. Specific DP-IV inhibitor compounds
5 include isoleucine thiazolidide; NVP-DPP728; P32/98; and LAF 237.

Antiobesity compounds that can be combined with compounds of structural formula I include fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine, sibutramine, orlistat, neuropeptide Y1 or Y5 antagonists, cannabinoid CB 1 receptor
10 antagonists or inverse agonists, melanocortin receptor agonists, in particular, melanocortin-4 receptor agonists, ghrelin antagonists, and melanin-concentrating hormone (MCH) receptor antagonists. For a review of anti-obesity compounds that can be combined with compounds of structural formula I, see S. Chaki et al., "Recent advances in feeding
15 suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001) and D. Spanswick and K. Lee, "Emerging antiobesity drugs," Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217- 237 (2003).

20 Neuropeptide Y5 antagonists that can be combined with compounds of structural formula I include those disclosed in U.S. Patent No. 6,335,345 and WO 01/14376; and specific compounds identified as GW59884A; GW569180A; LY366377; and COP-71683A.

25 Cannabinoid CB 1 receptor antagonists that can be combined with compounds of formula I include those disclosed in PCT Publication WO 03/007887; U.S. Patent No. 5,624,941, such as rimonabant; PCT Publication WO 02/076949, such as SLV-319; U.S. Patent No. 6,028,084; PCT Publication WO 98/41519; PCT Publication WO 00/10968; PCT
30 Publication WO 99/02499; U.S. Patent No. 5,532,237; and U.S. Patent No. 5,292,736.

51

Melanocortin receptor agonists that can be combined with compounds of formula I include those disclosed in WO 03/009847; WO 02/068388; WO 99/64002; WO 00/74679; WO 01/70708 ; and WO 01/70337 as well as those disclosed in J.D. Speake et al., "Recent advances in the development of melanocortin-4 receptor agonists, Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1631-1638 (2002).

In another aspect of the invention, a method of treating a condition selected from the group consisting of hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, and dyslipidemia, in a mammalian patient in need of such treatment is disclosed, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound as defined in structural formula I and an HMG-CoA reductase inhibitor.

More particularly, in another aspect of the invention, a method of treating a condition selected from the group consisting of hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia and dyslipidemia, in a mammalian patient in need of such treatment is disclosed, wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin.

Even more particularly, in another aspect of the invention, a method of treating a condition selected from the group consisting of hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia and dyslipidemia, in a mammalian patient in need of such treatment is disclosed, wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin selected from the group consisting of lovastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, atorvastatin, itavastatin and rosuvastatin.

- 5 In another aspect of the invention, a method of reducing the risk of developing a condition selected from the group consisting of hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia and dyslipidemia, and the sequelae of such conditions is disclosed comprising administering to a mammalian patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound as defined in structural formula I and an HMG-CoA reductase inhibitor.
- 10 In another aspect of the invention, a method for delaying the onset or reducing the risk of; developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment is disclosed comprising administering to said patient an effective amount of a compound as defined in structural formula I and an HMG-CoA reductase inhibitor.
- 15 More particularly, a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment is disclosed, wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin.
- 20 Even more particularly, a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment is disclosed, wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin selected from the group consisting of: lovastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, atorvastatin, itavastatin, and rosuvastatin.
- 25 Even more particularly, a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment is disclosed, wherein the statin is simvastatin.
- 30 In another aspect of the invention, a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment is disclosed, wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is

a statin and further comprising administering a cholesterol absorption inhibitor.

5 More particularly, in another aspect of the invention, a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment is disclosed, wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin and the cholesterol absorption inhibitor is ezetimibe.

10 In another aspect of the invention, a pharmaceutical composition is disclosed which comprises a compound according to structural formula I, a compound selected from the group consisting of: DP-IV inhibitors; insulin I sensitizing agents selected from the group consisting of PPAR α agonists; PPAR γ agonists, PPAR α/γ dual agonists, and biguanides; insulin and
15 insulin mimetics; sulfonylureas and other insulin secretagogues; α -glucosidase inhibitors; glucagon receptor antagonists; GLP-1, GLP-1 analogs, and GLP-1 receptor agonists; GIP, GIP mimetics, and GIP receptor agonists; PACAP, PACAP mimetics, and PACAP receptor 3 agonists; cholesterol lowering agents selected from the group consisting of
20 HMG-CoA reductase inhibitors, sequestrants, (nicotinic alcohol, nicotinic acid or a salt thereof, inhibitors of cholesterol absorption, acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, and anti-oxidants; PPAR δ agonists; antiobesity compounds; ileal bile acid transporter inhibitors; anti-inflammatory agents other than glucocorticoids; protein tyrosine
25 phosphatase 1B (PTP-1B) inhibitors; and antihypertensives including those acting on the angiotensin or renin systems, such as angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists or renin inhibitors, such as captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinopril, ramapril, zofenopril, candesartan, cilxetil, eprosartan, irbesartan, losartan,
30 tasosartan, telmisartan, and valsartan; inhibitors of cholesteryl ester transfer protein (CETP); and a pharmaceutically acceptable carrier.

A further embodiment of the present invention is a process for the manufacture of said pharmaceutical compositions, characterized in that one or more compounds according to the invention and one or more
5 compounds selected from the group consisting of solid, liquid or semiliquid excipients, auxiliaries, adjuvants, diluents, carriers and pharmaceutically active agents other than the compounds according to the invention, are converted in a suitable dosage form.

10 The pharmaceutical compositions of the present invention may be administered by any means that achieve their intended purpose. For example, administration may be by oral, parenteral, topical, enteral, intravenous, intramuscular, inhalant, nasal, intraarticular, intraspinal, transtracheal, transocular, subcutaneous, intraperitoneal, transdermal, or
15 buccal routes. Alternatively, or concurrently, administration may be by the oral route. The dosage administered will be dependent upon the age, health, and weight of the recipient, kind of concurrent treatment, if any, frequency of treatment, and the nature of the effect desired. Parenteral administration is preferred. Oral administration is especially preferred.

20 Suitable dosage forms include, but are not limited to capsules, tablets, pellets, dragees, semi-solids, powders, granules, suppositories, ointments, creams, lotions, inhalants, injections, cataplasms, gels, tapes, eye drops, solution, syrups, aerosols, suspension, emulsion, which can be produced
25 according to methods known in the art, for example as described below:

tablets:

mixing of active ingredient/s and auxiliaries, compression of said mixture into tablets (direct compression), optionally granulation of part of mixture
30 before compression.

capsules:

mixing of active ingredient/s and auxiliaries to obtain a flowable powder, optionally granulating powder, filling powders/granulate into opened capsules, capping of capsules.

- 5 semi-solids (ointments, gels, creams):
dissolving/dispersing active ingredient/s in an aqueous or fatty carrier;
subsequent mixing of aqueous/fatty phase with complementary fatty/
aqueous phase, homogenization (creams only).
- 10 suppositories (rectal and vaginal):
dissolving/dispersing active ingredient/s in carrier material liquified by heat
(rectal: carrier material normally a wax; vaginal: carrier normally a heated
solution of a gelling agent), casting said mixture into suppository forms,
annealing and withdrawal suppositories from the forms.
- 15 aerosols:
dispersing/dissolving active agent/s in a propellant, bottling said mixture
into an atomizer.
- 20 In general, non-chemical routes for the production of pharmaceutical
compositions and/or pharmaceutical preparations comprise processing
steps on suitable mechanical means known in the art that transfer one or
more compounds according to the invention into a dosage form suitable for
administration to a patient in need of such a treatment. Usually, the transfer
25 of one or more compounds according to the invention into such a dosage
form comprises the addition of one or more compounds, selected from the
group consisting of carriers, excipients, auxiliaries and pharmaceutical
active ingredients other than the compounds according to the invention.
Suitable processing steps include, but are not limited to combining, milling,
30 mixing, granulating, dissolving, dispersing, homogenizing, casting and/or
compressing the respective active and non-active ingredients. Mechanical
means for performing said processing steps are known in the art, for

example from Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Edition. In this respect, active ingredients are preferably at least one compound according to this invention and one or more additional compounds other than the compounds according to the invention, which show valuable pharmaceutical properties, preferably those pharmaceutical active agents other than the compounds according to the invention, which are disclosed herein.

Particularly suitable for oral use are tablets, pills, coated tablets, capsules, powders, granules, syrups, juices or drops, suitable for rectal use are suppositories, suitable for parenteral use are solutions, preferably oil-based or aqueous solutions, furthermore suspensions, emulsions or implants, and suitable for topical use are ointments, creams or powders. The novel compounds may also be lyophilised and the resultant lyophilisates used, for example, for the preparation of injection preparations. The preparations indicated may be sterilised and/or comprise assistants, such as lubricants, preservatives, stabilisers and/or wetting agents, emulsifiers, salts for modifying the osmotic pressure, buffer substances, dyes, flavours and/or a plurality of further active ingredients, for example one or more vitamins.

Suitable excipients are organic or inorganic substances, which are suitable for enteral (for example oral), parenteral or topical administration and do not react with the novel compounds, for example water, vegetable oils, benzyl alcohols, alkylene glycols, polyethylene glycols, glycerol triacetate, gelatine, carbohydrates, such as lactose, sucrose, mannitol, sorbitol or starch (maize starch, wheat starch, rice starch, potato starch), cellulose preparations and/or calcium phosphates, for example tricalcium phosphate or calcium hydrogen phosphate, magnesium stearate, talc, gelatine, tragacanth, methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, polyvinyl pyrrolidone and/or Vaseline.

If desired, disintegrating agents may be added such as the above-mentioned starches and also carboxymethyl-starch, cross-linked polyvinyl pyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof, such as sodium alginate. Auxiliaries include, without limitation, flow-regulating agents and lubricants, for example, silica, talc, stearic acid or salts thereof, such as magnesium stearate or calcium stearate, and/or polyethylene glycol. Dragee cores are provided with suitable coatings, which, if desired, are resistant to gastric juices. For this purpose, concentrated saccharide solutions may be used, which may optionally contain gum arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, polyethylene glycol and/or titanium dioxide, lacquer solutions and suitable organic solvents or solvent mixtures. In order to produce coatings resistant to gastric juices or to provide a dosage form affording the advantage of prolonged action, the tablet, dragee or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component the latter being in the form of an envelope over the former. The two components can be separated by an enteric layer, which serves to resist disintegration in the stomach and permits the inner component to pass intact into the duodenum or to be delayed in release. A variety of materials can be used for such enteric layers or coatings, such materials including a number of polymeric acids and mixtures of polymeric acids with such materials as shellac, acetyl alcohol, solutions of suitable cellulose preparations such as acetyl-cellulose phthalate, cellulose acetate or hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate, are used. Dye stuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings, for example, for identification or in order to characterize combinations of active compound doses.

Suitable carrier substances are organic or inorganic substances which are suitable for enteral (e.g. oral) or parenteral administration or topical application and do not react with the novel compounds, for example water, vegetable oils, benzyl alcohols, polyethylene glycols, gelatin, carbohydrates such as lactose or starch, magnesium stearate, talc and petroleum jelly. In particular, tablets, coated tablets, capsules, syrups, suspensions, drops or

suppositories are used for enteral administration, solutions, preferably oily or aqueous solutions, furthermore suspensions, emulsions or implants, are used for parenteral administration, and ointments, creams or powders are used for topical application. The novel compounds can also be lyophilized and the lyophilizates obtained can be used, for example, for the production of injection preparations.

The preparations indicated can be sterilized and/or can contain excipients such as lubricants, preservatives, stabilizers and/or wetting agents, emulsifiers, salts for affecting the osmotic pressure, buffer substances, colorants, flavourings and/or aromatizers. They can, if desired, also contain one or more further active compounds, e.g. one or more vitamins.

Other pharmaceutical preparations, which can be used orally include push-fit capsules made of gelatine, as well as soft, sealed capsules made of gelatine and a plasticizer such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active compounds in the form of granules, which may be mixed with fillers such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds are preferably dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, or liquid paraffin. In addition, stabilizers may be added.

The liquid forms in which the novel compositions of the present invention may be incorporated for administration orally include aqueous solutions, suitably flavoured syrups, aqueous or oil suspensions, and flavoured emulsions with edible oils such as cottonseed oil, sesame oil, coconut oil or peanut oil, as well as elixirs and similar pharmaceutical vehicles. Suitable dispersing or suspending agents for aqueous suspensions include synthetic and natural gums such as tragacanth, acacia, alginate, dextran, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, polyvinyl-pyrrolidone or gelatine.

Suitable formulations for parenteral administration include aqueous solutions of the active compounds in water-soluble form, for example, water-soluble salts and alkaline solutions. In addition, suspensions of the active compounds as appropriate oily injection suspensions may be administered. Suitable lipophilic solvents or vehicles include fatty oils, for example, sesame oil, or synthetic fatty acid esters, for example, ethyl oleate or triglycerides or polyethylene glycol-400 (the compounds are soluble in PEG-400).

Aqueous injection suspensions may contain substances, which increase the viscosity of the suspension, including, for example, sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, and/or dextran, optionally, the suspension may also contain stabilizers.

For administration as an inhalation spray, it is possible to use sprays in which the active ingredient is either dissolved or suspended in a propellant gas or propellant gas mixture (for example CO₂ or chlorofluorocarbons). The active ingredient is advantageously used here in micronized form, in which case one or more additional physiologically acceptable solvents may be present, for example ethanol. Inhalation solutions can be administered with the aid of conventional inhalers.

Possible pharmaceutical preparations, which can be used rectally include, for example, suppositories, which consist of a combination of one or more of the active compounds with a suppository base. Suitable suppository bases are, for example, natural or synthetic triglycerides, or paraffin hydrocarbons. In addition, it is also possible to use gelatine rectal capsules, which consist of a combination of the active compounds with a base.

Possible base materials include, for example, liquid triglycerides, polyethylene glycols, or paraffin hydrocarbons.

60

For use in medicine, the compounds of the present invention will be in the form of pharmaceutically acceptable salts. Other salts may, however, be useful in the preparation of the compounds according to the invention or of their pharmaceutically acceptable salts. Suitable pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include acid addition salts which may, for example be formed by mixing a solution of the compound according to the invention with a solution of a pharmaceutically acceptable acid such as hydrochloric acid, sulphuric acid, methanesulphonic acid, fumaric acid, maleic acid, succinic acid, acetic acid, benzoic acid, oxalic acid, citric acid, tartaric acid, carbonic acid or phosphoric acid. Furthermore, where the compounds of the invention carry an acidic moiety, suitable pharmaceutically acceptable salts thereof may include alkali metal salts, e.g. sodium or potassium salts; alkaline earth metal salts, e.g. calcium or magnesium salts; and salts formed with suitable organic bases, e.g. quaternary ammonium salts.

The present invention includes within its scope prodrugs of the compounds of the present invention above. In general, such prodrugs will be functional derivatives of the compounds of the present invention, which are readily convertible in vivo into the required compound of the present invention. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

The pharmaceutical preparations can be employed as medicaments in human and veterinary medicine. As used herein, the term "effective amount" means that amount of a drug or pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought, for instance, by a researcher or clinician. Furthermore, the term "therapeutically effective amount" means any amount which, as compared to a corresponding subject who has not received such amount, results in improved treatment, healing, prevention,

or amelioration of a disease, disorder, or side effect, or a decrease in the rate of advancement of a disease or disorder. The term also includes within its scope amounts effective to enhance normal physiological function. Said therapeutic effective amount of one or more of the compounds according to the invention is known to the skilled artisan or can be easily determined by standard methods known in the art.

The substances according to the invention are generally administered analogously to commercial preparations. Usually, suitable doses that are therapeutically effective lie in the range between 0.0005 mg and 1000 mg, preferably between 0.005 mg and 500 mg and especially between 0.5 and 100 mg per dose unit. The daily dose is preferably between about 0.001 and 10 mg/kg of body weight.

Those of skill will readily appreciate that dose levels can vary as a function of the specific compound, the severity of the symptoms and the susceptibility of the subject to side effects. Some of the specific compounds are more potent than others. Preferred dosages for a given compound are readily determinable by those of skill in the art by a variety of means. A preferred means is to measure the physiological potency of a given compound.

The host, or patient, may be from any mammalian species, e.g., primate sp., particularly human; rodents, including mice, rats and hamsters; rabbits; equines, bovines, canines, felines; etc. Animal models are of interest for experimental investigations, providing a model for treatment of human disease.

The specific dose for the individual patient depends, however, on the multitude of factors, for example on the efficacy of the specific compounds employed, on the age, body weight, general state of health, the sex, the kind of diet, on the time and route of administration, on the excretion rate,

62

the kind of administration and the dosage form to be administered, the pharmaceutical combination and severity of the particular disorder to which the therapy relates. The specific therapeutic effective dose for the individual patient can readily be determined by routine experimentation, for example by the doctor or physician, which advises or attends the therapeutic treatment.

In the case of many disorders, the susceptibility of a particular cell to treatment with the subject compounds may be determined by in vitro testing. Typically a culture of the cell is combined with a subject compound at varying concentrations for a period of time sufficient to allow the active agents to show a relevant reaction, usually between about one hour and one week. For in vitro testing, cultured cells from a biopsy sample may be used.

Even without further details, it is assumed that a person skilled in the art will be able to utilise the above description in the broadest scope. The preferred embodiments should therefore merely be regarded as descriptive disclosure, which is absolutely not limiting in any way.

Above and below, all temperatures are indicated in °C. In the following examples, "conventional work-up" means that, if necessary, the solvent is removed, water is added if necessary, the pH is adjusted, if necessary, to between 2 and 10, depending on the constitution of the end product, the mixture is extracted with ethyl acetate or dichloromethane, the phases are separated, the organic phase is washed with saturated NaHCO₃ solution, if desired with water and saturated NaCl solution, is dried over sodium sulfate, filtered and evaporated, and the product is purified by chromatography on silica gel, by preparative HPLC and/or by crystallisation. The purified compounds are, if desired, freeze-dried.

Mass spectrometry (MS): ESI (electrospray ionisation) (M+H)⁺

63

List of Abbreviations and Acronyms:

AcOH acetic acid, anh anhydrous, atm atmosphere(s), BOC tert-butoxycarbonyl CDI 1,1'-carbonyl diimidazole, conc concentrated, d day(s),
5 dec decomposition, DMAC NN-dimethylacetamide, DMPU 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone, DMF NN-dimethylformamide, DMSO dimethylsulfoxide, DPPA diphenylphosphoryl azide, EDCI 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, EtOAc ethyl acetate, EtOH ethanol (100%), Et₂O diethyl ether, Et₃N triethylamine, h hour(s), MeOH methanol, pet. ether petroleum ether (boiling range 30-60°C), temp.
10 temperature, THF tetrahydrofuran, TFA trifluoroAcOH, Tf trifluoromethanesulfonyl.

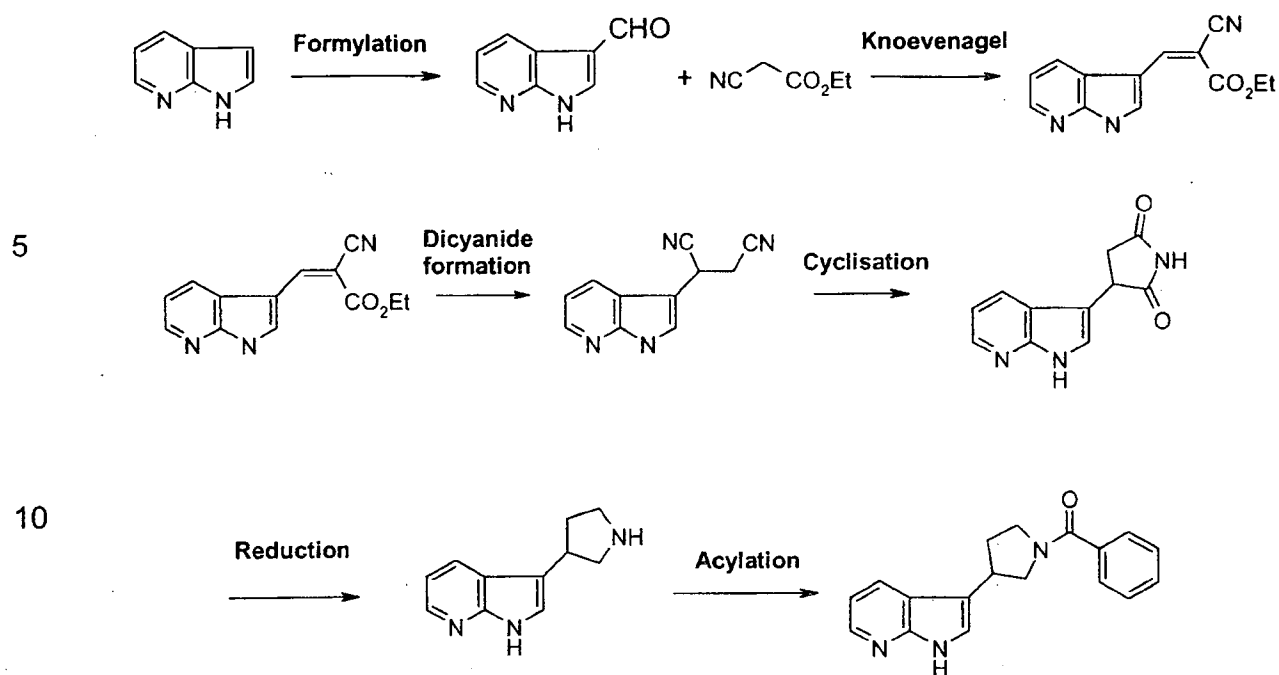
The compounds of general formula I of the present invention can be prepared according to the procedures of the following schemes 1 and 2
15 and the examples. In all preparative methods, all starting material is known or may easily be prepared from known starting materials.

Scheme 1

20

25

30

**Example 1**

(2-Fluoro-phenyl)-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone

Step 1: Formylation1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carboxaldehyde

The compound was prepared as described by Seung-Jun Oh et al. (Bioorg. Med. Chem., 2004, 12, 5505)

POCl₃ (45ml) was added dropwise at 0°C under nitrogen to dry DMF (28ml) and the mixture was stirred at 0°C for 15 min. 7-azaindole (25g, 0.21 mol) was added slowly. Then the reaction mixture was stirred to RT and then at 80°C for 24h. After the reaction completion the reaction mixture was poured into ice, neutralized with cooled NaOH 1N solution, extracted with ethyl acetate then with CH₂Cl₂/MeOH (90/10), basicified with NaOH 1N solution and extracted again with CH₂Cl₂/MeOH (90/10). The organic

phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated to dryness to give an orange solid (16.3g).

HPLC-MS (M+1) 147.1

5 ¹HNMR (DMSO-d₆) 7.30 (dd, 1H), 8.36-8.43 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 12.82(s, 1H)

Step 2: Knoevenagel

2-Cyano-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-acrylic acid methyl ester

10 7-azaindole-3-carboxaldehyde (3.36g, 22.99 mmol) was taken in 60ml of methanol and cooled to 0°C. Pipeperidine (2.5ml, 25.28 mmol) was added followed by ethyl cyanoacetate (2.23ml, 25.27 mmol). The reaction was stirred at RT for 5hrs then concentrated quenched with water and filtered to give a yellow solid product (4.07g).

15

HPLC-MS (M+1) 228.0

¹HNMR (DMSO-d₆) 3.85 (s, 3H), 7.33 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.65 (s, 1H)

20

Step 3: Dicyanide formation

2-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-succinonitrile

25 Cyanoester (4.42g, 19.45 mmol) was taken in methanol (60ml) and water (12 ml). Potassium cyanide (2.53g, 38.85 mmol) was added. The reaction mixture was refluxed for 2.5hrs. The reaction mass was concentrated then quenched with water, extracted with ethyl acetate dried over Na₂SO₄. Purification by column chromatography using CH₂Cl₂/MeOH (95/05) as eluent gave a brownish solid product (2.67g).

30

HPLC-MS (M+1) 197.0

¹HNMR (DMSO-d₆) 3.46 (d, 2H), 5.02 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 11.93 (s, 1H)

Step 4: Cyclisation

5 3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl-pyrrolidine-2,5-dione

Dicyanide (0.64g, 3.26 mmol) was taken in (3 ml) of glacial acetic acid and Sulphuric acid (0.64 ml) was added dropwise. The reaction mixture was heated at 120°C for 1.5 hr. The mixture was concentrated and quenched with water followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was concentrated to dryness and the residue purified by column chromatography using heptane/ethyl acetate (10/90) then ethyl acetate as eluent to give an orange solid (0.368g).

15 HPLC-MS (M+1) 216.1

¹HNMR (DMSO-d₆) 2.87 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 11.33 (s, 1H), 11.60 (s, 1H)

Step 5: Reduction

20 3-Pyrrolidine-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

LAH (0.211g, 5.5 mmol) was taken in a RB flask and cooled to 0-5°C, dry THF (10 ml) was added slowly followed by dione (0.25g, 1.1 mmol). The reaction mixture was heated to reflux overnight quenched with water, 15% NaOH and water. The derired product was extracted by ethyl acetate and concentrated to give an oil (187 mg) as crude product, which was used in the next step without futher purification.

30 ¹HNMR (DMSO-d₆) 1.78 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.7-3.05 (m, 2H), 3.2-3.45 (m, 3H), 7.03 (dd, 1H), 7.29 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 11.37 (s, 1H)

Step 6: Acylation

(2-Fluoro-phenyl)-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-
methanone

Previous amine (0.2g 1.08 mmol) was dissolved in DMF (3 ml) and cooled to 0°C. Then HOBT (0.0432g 0.318 mmol), EDCI (0.303g 1.59 mmol) were added followed by triethylamine (0.44ml) and 2-fluorobenzoic acid (0.178g 1.27 mmol). The mixture was stirred at RT overnight, quenched with quenched with 20ml of 10% sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate was concentrated and pure product obtained by column chromatography as off white solid (0.050g).

HPLC-MS (M+1) 310.1

¹HNMR (CDCl₃) 2-2.5 (m, 2H), 3.4-4 (m, 4H), 4.2 (m, 1H), 7-7.5 (m, 6H), 7.9 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 11.25 (s, 1H)

The following compounds were made in a similar way as described in example 1

Example 2

(4-Methoxy-2-methylphenyl)-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone

HPLC-MS (M+1) 336.0

¹HNMR (CDCl₃) 2-2.5 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 3.2-4 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 3H), 8.0 (dd, 1H), 8.35 (s, 1H), 10.6 (sl, 1H)

Example 3

(Cyclohexyl)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone

5 HPLC-MS (M+1) 298.3

¹HNMR (CDCl₃) 1-2.5 (m, 13H), 3.4-3.9 (m, 4H), 4.1 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 2H), 8.15 (dd, 1H), 8.35 (s, 1H), 10.8 (sl, 1H)

10

Example 4

(Pyridin-3-yl)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridien-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone

HPLC-MS (M+1) 293.1

15

¹HNMR (MeOD) 2.1-2.5 (m, 2H), 3.6-4 (m, 4H), 4.2 (m, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.9-8.3 (m, 3H), 8.65 (dd, 1H), 8.8 (s, 1H)

20

Example 5

[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-o-tolyl-methanone

HPLC-MS (M+1) 306.3

25

¹HNMR (CDCl₃) 2.1-2.5 (m, 2H), 3.5 (s, 3H), 3.3-4.2 (m, 5H), 7.1-7.5 (m, 6H), 8.15-8.3 (m, 2H)

Example 6

(2-Methyl-2-phenyl-1)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-propan-1-one

30

HPLC-MS (M+1) 334.1

¹HNMR (DMSO-d₆) 1.5 (s, 6H), 1.6-2.2 (m, 2H), 2.6-2.9 (m, 1H), 3.1-3.9 (m, 4H), 6.9-7.5 (m, 7H), 7.9 (dd, 1H), 8.2 (s, 1H)

5

Example 7

(4-Dimethylaminophenyl)-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone

10

HPLC-MS (M+1) 335.1

Example 8

(1-Phenyl-cyclopropyl)-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone

15

HPLC-MS (M+1) 332.2

¹HNMR (DMSO-d₆) 0.75-1.4 (m, 4H), 1.8-2.2 (m, 2H), 3.1-3.9 (m, 5H), 6.9-7.4 (m, 7H), 7.9 (dd, 1H), 8.2 (s, 1H)

20

Example 9

2-(4-Chlorophenyl)-2-methyl-1-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-propan-1-one

25

HPLC-MS (M+1) 368.0

¹HNMR (CDCl₃) 1.5 (m, 6H), 1.7-2.3 (m, 2H), 2.8-4.1 (m, 5H), 6.9-7.5 (m, 6H), 7.9 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.6 (s, 1H)

30

Example 10

2-Methyl-2-phenoxy-1-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-propan-1-one

HPLC-MS (M+1) 350.2

5

Example 11

(1-4(Chloro-phenyl)cyclobutyl-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone

10

HPLC-MS (M+1) 380.0

¹HNMR (MeOD) 1.8-2.5 (m, 6H), 2.7-3.25 (m, 4H), 3.5-4 (m, 3H), 6.9-7.5 (m, 6H), 8.0 (dd, 1H), 8.15 (sl, 1H)

15

The following compounds were made in a similar way as described in example 1 by using 3-Piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine instead of 3-Pyrrolidin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

20

Example 12

2-(4-Chloro-phenoxy)-2-methyl-1-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-piperidine-1-yl]-propan-1-one

25

HPLC-MS (M+1) 398.1

¹HNMR (DMSO-d₆) 1.1-1.9 (m, 4H), 1.61(s, 6H), 2.65-3.2 (m, 3H), 4.6 (d, 2H), 6.8-7.1 (m, 4H), 7.39 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 11.33 (s, 1H)

30

Example 13

2-Methyl-1-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidine-1-yl]-2-[4-(5-trifluoromethyl-pyridine-2-yl)-piperazine-1-yl]-propan-1-one
HPLC-MS (M+1) 501.2

5

Example 14

4-(4-Fluoro-phenoxy)-3,3-dimethyl-1-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-piperidine-1-yl]-butan-1-one

10

HPLC-MS (M+1) 410.2

Example 15

2-(4-Chloro-phenyl)-2-methyl-1-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-piperidine-1-yl]-propan-1-one

15

HPLC-MS (M+1) 382.1

20

Example 16

[1-(4-Chloro-phenyl)-cyclopropyl]-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-piperidine-1-yl]-methanone

HPLC-MS (M+1) 380.1

25

Example 17

4-(4-Fluoro-phenoxy)-3,3-dimethyl-1-[3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-butan-1-one

30

HPLC-MS (M+1) 396.1

¹HNMR (DMSO-d₆) 1.13 (d, 6H), 2.04 (m, 1H), 2.38 (m, 3H), 3.25-4.05 (m, 7H), 6.91 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 7.33 (dd, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 11.47 (sl, 1H)

5

Example 18

[1-(4-Fluoro-phenoxy)-cyclopropyl]-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone

10

HPLC-MS (M+1) 366,1

¹HNMR (DMSO-d₆) 0.90-1.52 (m, 5H), 2.01 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 3.40-4.25 (m, 4H), 7.03 (m, 3H), 7.05-7.30 (m, 3H), 7.94 (t, 1H), 8.21 (dd, 1H), 11.41 (dl, 1H)

15

Example 19

[1-(4-Chloro-phenyl)-cyclopropyl]-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone

20

HPLC-MS (M+1) 366,1

¹HNMR (DMSO-d₆) 1-1.50 (m, 4H), 2.01 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.40-3.95 (m, 4H), 7.03 (m, 1H), 7.10-7.45 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.21 (t, 1H), 11.45 (sl, 1H)

25

Example 20

2-(4-Chloro-benzenesulfonyl)-1-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-ethanone

30

HPLC-MS (M+1) 404.0

¹HNMR (DMSO-d₆) 2.01 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.25-4.15 (m, 5H), 4.69 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 11.50 (sl, 1H)

Scheme 2:

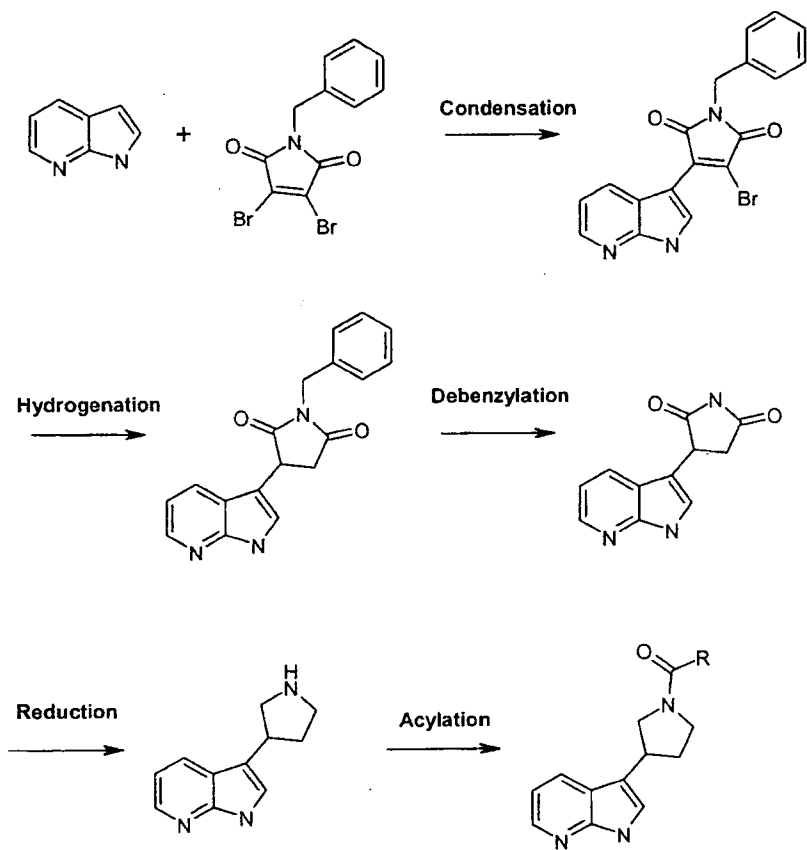
10

15

20

25

30



Examples 21

Step 1: Condensation

1-Benzyl-3-bromo-4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-pyrrole-2,5-dione

The compound was prepared according to Bioorg. Med. Chem., 2004, 12, 3167.

5 A solution of EtMgBr (86.96 ml, 86.96 mmol, 1M in THF) was added dropwise under nitrogen a solution of 7-azaindole (10.273g, 86.96 mmol) in toluene 240 ml at RT. After 1.5h a solution of 2,3-dibromo-N-benzylmaleimide (10g, 28.98 mmol) in toluene (240 ml) was added dropwise. Then the reaction mixture was stirred for 0.3h, CH₂Cl₂ (360ml)
10 was added and the mixture heated at 45°C for 72h. Hydrolysis was performed by a saturated solution of NH₄Cl. After extraction with ethyl acetate and concentration under vacuum, the desired compound was precipitated from CH₂Cl₂ and dried (6.92g as yellow powder)

15 HPLC-MS (M+1) 384.0

¹HNMR (DMSO-d₆) 4.72 (s, 2H), 7.15-7.45 (m 7H), 8.24 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 12.75 (s, 1H)

Step 2: Hydrogenation

20 1-Benzyl-3-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-2,5-dione

Vinylbromide (6.8g 17.79 mmol) in MeOH (100 ml) was hydrogenated on Pd/C 5% (0.68g) under druck (10 bars) overnight. Then the reaction mixture was filtered and concentrated to dryness. The crude residue was purified by flash chromatography using CH₂Cl₂ then CH₂Cl₂/MeOH (97/03)
25 as eluent to give an oil, which was triturated with acetone to give the desired product as light yellow powder 2.23g

HPLC-MS (M+1) 306.1

30 ¹HNMR (DMSO-d₆) 3.2 (dd, 1H), 3.3 (dd, 1H), 4.38-4.75 (m, 3H), 7.16-7.49 (m, 6H), 7.7 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 12.4 (s, 1H)

75

Step 3: Debenzylation

(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-2,5-dione

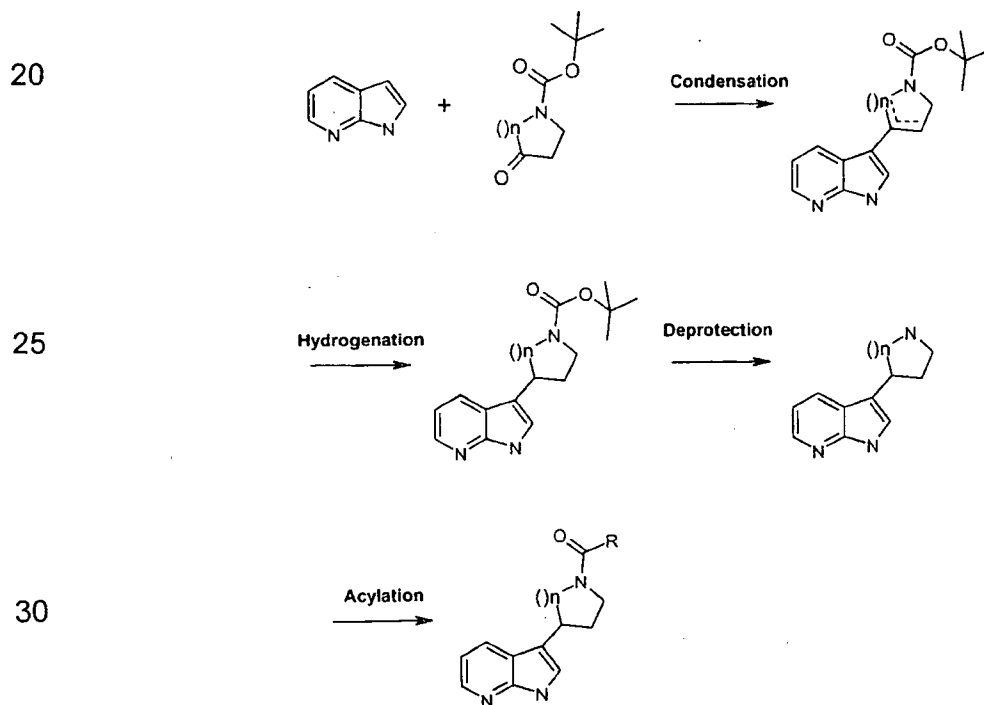
To (0.5g 1.638 mmol) of the above compound in toluene (30 ml) was added AlCl_3 (1.093g 8.2 mmol). The reaction mixture was heated to reflux overnight. Toluene was evaporated, water was added and the residue extracted with ethyl acetate. After evaporation the crude product was purified by flash chromatography using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/05) as eluent and precipitated from isopropyl ether to give a brown solid 0.26g

HPLC-MS (M+1) 216.0

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.87 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 11.33 (s, 1H), 11.60 (s, 1H)

Steps 4 and 5: Reduction and acylation were performed as described in example 1

Scheme 3:



Examples 22

Step 1: Condensation

5 5-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid
tert-butyl ester and 5-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-3,6-dihydro-2H-
pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

10 7-azaindole (0.5g, 4.23 mmol) and N-Boc-piperidin-3-one (2.1g, 10.5 mmol)
and 2M KOH in MeOH (11 ml) were heated at 60°C for 17h. Then the
reaction mixture was concentrated in vacuo, taken in ethyl acetate and the
organic phase was washed with water and brine, dried over magnesium
sulphate and concentrated to dryness. The residue was triturated with a
15 mixture of methylene chloride and heptane. The precipitate was filtered and
dried to give a mixture ~75/25 of the desired products as light yellow solid
(0.356 g). The mother liquor was purified by flash chromatography using
heptane/ethyl acetate from 60/40 to 40/60 as eluent to give a mixture ~
65/35 of the desired products as light yellow powder (0.455g)

20 ¹HNMR (DMSO-d₆) major product 1.51 (d, 9H), 1.92 (m, 2H), 2.44 (m, 2H),
3.57 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.25
(d, 1H), 11.64 (sl, 1H). minor product 1.46 (s, 9H), 2.30 (m, 2H), 3.52 (m,
2H), 4.24 (sl, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.56 (sl, 1H), 8.20 (m, 2H),
11.75 (sl, 1H)

25

Step 2: Hydrogenation

3-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl
ester

30

A mixture of the above isomers (0.428g 1.43 mmol) in a mixture of 1/1 MeOH/THF (10 ml) was hydrogenated on Pd(OH)₂/C 10-20% (0.01g) under druck (10 bars) for 4h. Then the reaction mixture was filtered and concentrated to dryness. The crude residue was purified by flash chromatography using heptane/ethyl acetate 60/40 as eluent to give the desired product as an oily solid (0.17g).

¹HNMR (DMSO-d₆) 1.43 (s, 9H), 1.75-1.85 (m, 3H), 2.04 (dl, 1H), 2.89 (m, 3H), 3.93 (dl, 1H), 4.1 (sl, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 11.45 (sl, 1H)

Step 3: Deprotection

3-Piperidine-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

To the above compound (93 mg, 0.31 mmol) in dioxan (1 ml) was added 0.232 ml of a 4M solution of HCl in dioxin. The reaction mixture was stirred at RT for 2h and concentrated to dryness. The residue was purified by flash chromatography using CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (90/10/3) as eluent to give the desired product as an oily solid (10mg).

¹HNMR (DMSO-d₆) 1.55-1.75 (m, 3H), 2.02 (sl, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.75 (sl, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 11.40 (sl, 1H)

Steps 4: Acylation were performed as described in example 1

Example 23: Assays – Measurements of inhibition constants

Human recombinant 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11beta-HSD1) and type 2 (11beta-HSD2) enzymes were expressed in E.Coli. Mice and Rat liver microsome fractions were purchased from TEBU.

- 5 The 11beta-HSD1 enzyme assay was carried out in 96 well microtiter plates in a total volume of 100µl containing 30mM Hepes buffer, pH 7,4 with 1mM EDTA, substrate mixture cortisone / NADPH (200nM / 200µM), G-6-P (1mM) and inhibitors in serial dilutions. Reactions were initiated by addition of 10µl 11beta-HSD1 (3µg) from E.Coli, either as microsome
- 10 fractions from rat and mice liver (2,5µg). Following mixing, the plates were shaken for 150 minutes at 37°C. The reactions were terminated with 10µl Acid-18beta glycyrrhetic stop solution. Determinations of cortisol levels in 11 beta-HSD1 preparations were monitored by HTRF (HTRF cortisol assay from Cis bio international).
- 15 Activity is expressed in % of control or concentration to inhibit 50% of the enzyme activity (IC50).

This assay was similarly applied to 11beta-HSD2 enzyme, whereby cortisol, NAD, and carbenoxolone were used as the substrate, cofactor and

20 stopping agent, respectively.

25

30

5

10

15

Example No.	Inhibition of human 11-beta HSD-1 IC50 (µM)	Inhibition of mouse 11-beta HSD-1 IC50 (µM)	Inhibition of rat 11-beta HSD-1 IC50 (µM)	Inhibition of human 11-beta HSD-2 IC50 (µM)	Selectivity Ratio human HSD2/HSD1
Ex. 3	0.54	0.95	0.51	-	-
Ex. 5	0.36	60 % of Ctrl at 1 µM	-	-	-
Ex. 6	0.025	0.23	0.051	> 10	> 400
Ex. 7	-	0.17	0.043	> 10	-
Ex. 8	0.050	-	0.048	> 10	> 200
Ex. 9	0.0098	-	0.92	> 10	> 1 000
Ex. 11	0.0073	-	1.7	-	-
Ex. 13	1.14	-	-	-	-
Ex. 14	0.11	86 % of Ctrl at 1 µM	85 % of Ctrl at 1 µM	-	-
Ex.17	0.016	2.1	-	-	-
Ex.20	0.029	-	-	-	-

20

Example 24: Injection vials

A solution of 100 g of an active compound of the present invention and 5 g of disodium hydrogenphosphate is adjusted to pH 6.5 in 3 l of double-distilled water using 2N hydrochloric acid, sterile-filtered, dispensed into injection vials, lyophilized under sterile conditions and aseptically sealed. Each injection vial contains 5 mg of active compound.

25

Example 25: Suppositories

A mixture of 20 g of an active compound of the present invention is fused with 100 g of soya lecithin and 1400 g of cocoa butter, poured into moulds and allowed to cool. Each suppository contains 20 mg of active compound.

30

Example 26: Solution

5 A solution of 1 g of an active compound of the present invention, 9.38 g of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28.48 g of $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ and 0.1 g of benzalkonium chloride in 940 ml of double-distilled water is prepared. It is adjusted to pH 6.8, made up to 1 l and sterilized by irradiation. This solution can be used in the form of eye drops.

10

Example 27: Ointment

500 mg of an active compound of the present invention is mixed with 99.5 g of petroleum jelly under aseptic conditions.

15

Example 28: Tablets

A mixture of 1 kg of an active compound of the present invention, 4 kg of lactose, 1.2 kg of potato starch, 0.2 kg of talc and 0.1 kg of magnesium stearate is compressed to give tablets in a customary manner such that
20 each tablet contains 10 mg of active compound.

Example 29: Coated tablets

25 Analogously to the previous example, tablets are pressed and are then coated in a customary manner using a coating of sucrose, potato starch, talc, tragacanth and colourant.

Example 30: Capsules

30

81

2 kg of an active compound of the present invention are dispensed into hard gelatin capsules in a customary manner such that each capsule contains 20 mg of the active compound.

5

10

15

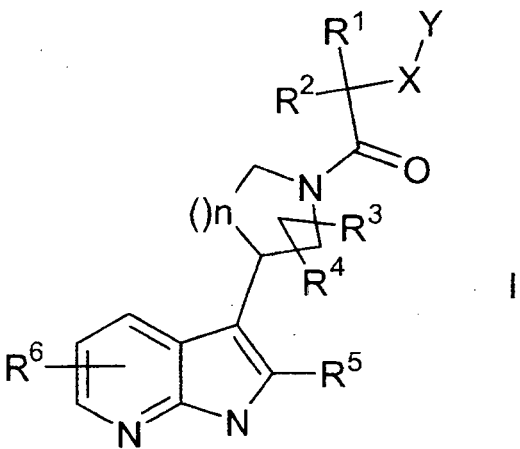
20

25

30

Claims

1. Compound of the formula I,



wherein

R^1, R^2 are independently from each other H, A, cycloalkyl, haloalkyl, Ar, heteroaryl or heterocycloalkyl,

R^3, R^4 are independently from each other H, A, Hal or OH,

R^5, R^6 are independently from each other H, A, haloalkyl or Hal,

X is $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ or $-S(O)_2-$,

Y is A, alkoxyalkyl, cycloalkyl, aryloxy, heteroaryloxy, phenyl or heteroaryl optionally mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, C_{1-4} alkyloxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{1-4} alkyloxycarbonyl, C_{1-4} alkylcarbonyl, or $R^7R^8NC_{1-4}$ alkyloxy

R^7, R^8 are independently from each other C_{1-4} alkyl or C_{4-7} cycloalkyl,

n is 1 or 2, and

m is 0 or 1,

and the physiologically acceptable salts, derivatives, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

2. Compound according to claim 1, wherein

R^1, R^2 are independently from each other H, A, cycloalkyl, haloalkyl, Ar, heteroaryl or heterocycloalkyl,

R^3, R^4 are independently from each other H, A, Hal or OH,

R^5, R^6 are independently from each other H, A, haloalkyl or Hal,

5 X is $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ or $-S(O)_2-$,

Y is A, alkoxyalkyl, cycloalkyl, aryloxy, heteroaryloxy, phenyl or heteroaryl optionally mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, C_{1-4} alkyloxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{1-4} alkyloxycarbonyl, C_{1-4} alkylcarbonyl, or $R^7R^8NC_{1-4}$ alkyloxy

10 R^7, R^8 are independently from each other C_{1-4} alkyl or C_{4-7} cycloalkyl,

n is 1, and

m is 0 or 1,

and the physiologically acceptable salts, derivatives, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

15

3. Compound according to claim 1, wherein

R^1, R^2 are independently from each other A, cycloalkyl, haloalkyl, Ar, heteroaryl or heterocycloalkyl,

R^3, R^4 are independently from each other H, A, Hal or OH,

20 R^5, R^6 are independently from each other H, A, haloalkyl or Hal,

X is $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ or $-S(O)_2-$,

Y is A, alkoxyalkyl, cycloalkyl, aryloxy, heteroaryloxy, phenyl or heteroaryl optionally mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, C_{1-4} alkyloxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{1-4} alkyloxycarbonyl, C_{1-4} alkylcarbonyl, or $R^7R^8NC_{1-4}$ alkyloxy

25 R^7, R^8 are independently from each other C_{1-4} alkyl or C_{4-7} cycloalkyl,

n is 1, and

m is 0 or 1,

and the physiologically acceptable salts, derivatives, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

30

4. Compound according to claim 1, wherein

R^1, R^2 are independently from each other A, cycloalkyl, haloalkyl, Ar, heteroaryl or heterocycloalkyl,
 R^3, R^4 are independently from each other H, A, Hal or OH,
 R^5, R^6 are independently from each other H or Hal,
 5 X is $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ or $-S(O)_2-$,
 Y is A, alkoxyalkyl, cycloalkyl, aryloxy, heteroaryloxy, phenyl or heteroaryl optionally mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, C_{1-4} alkyloxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{1-4} alkyloxycarbonyl, C_{1-4} alkylcarbonyl, or $R^7R^8NC_{1-4}$ alkyloxy
 10 R^7, R^8 are independently from each other C_{1-4} alkyl or C_{4-7} cycloalkyl,
 n is 1, and
 m is 0 or 1,
 and the physiologically acceptable salts, derivatives, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

15

5. Compound according to claim 1, wherein

R^1, R^2 are independently from each other A, cycloalkyl, haloalkyl, Ar, heteroaryl or heterocycloalkyl,
 R^3, R^4 are independently from each other H, A, Hal or OH,
 20 R^5, R^6 are independently from each other H,
 X is $-(C)_m-$,
 Y is aryloxy, heteroaryloxy, phenyl or heteroaryl optionally mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, C_{1-4} alkyloxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{1-4} alkyloxycarbonyl, C_{1-4} alkylcarbonyl, or $R^7R^8NC_{1-4}$ alkyloxy
 25 R^7, R^8 are independently from each other C_{1-4} alkyl or C_{4-7} cycloalkyl,
 n is 1, and
 m is 0,
 and the physiologically acceptable salts, derivatives, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

30

6. Compound according to claim 1, wherein

85.

R^1, R^2 are independently from each other H, A, cycloalkyl, haloalkyl, Ar, heteroaryl or heterocycloalkyl,
 R^3, R^4 are independently from each other H, A, Hal or OH,
 R^5, R^6 are independently from each other H, A, haloalkyl or Hal,
 5 X is $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ or $-S(O)_2-$,
 Y is A, alkoxyalkyl, cycloalkyl, aryloxy, heteroaryloxy, phenyl or heteroaryl optionally mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, C_{1-4} alkyloxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{1-4} alkyloxycarbonyl, C_{1-4} alkylcarbonyl, or $R^7R^8NC_{1-4}$ alkyloxy
 10 R^7, R^8 are independently from each other C_{1-4} alkyl or C_{4-7} cycloalkyl,
 n 2, and
 m is 0 or 1,
 and the physiologically acceptable salts, derivatives, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

15

7. Compound selected from the group consisting of

- a) (2-Fluoro-phenyl)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- b) (4-Methoxy-2-methylphenyl)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- 20 c) (Cyclohexyl)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- d) (Pyridin-3-yl)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- 25 e) [3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-*o*-tolyl-methanone
- f) (2-Methyl-2-phenyl-1)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-propan-1-one
- g) 4-Dimethylaminophenyl)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- 30

- h) (1-Phenyl-cyclopropyl)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- i) 2-(4-Chlorophenyl)-2-methyl-1-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-propan-1-one
- 5 j) 2-Methyl-2-phenoxy-1-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-propan-1-one
- k) (1-(4-Chloro-phenyl)cyclobutyl)-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- l) 2-(4-Chloro-phenoxy)-2-methyl-1-[4-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-piperidine-1-yl]-propan-1-one
- 10 m) 2-Methyl-1-[4-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-piperidine-1-yl]-2-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazine-1-yl]-propane-1-one
- n) 4-(4-Fluoro-phenoxy)-3,3-dimethyl-1-[4-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-piperidine-1-yl]-butan-1-one
- 15 o) 2-(4-Chloro-phenyl)-2-methyl-1-[4-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-piperidine-1-yl]-propan-1-one
- p) [1-(4-Chloro-phenyl)-cyclopropyl]-[4-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-piperidine-1-yl]-methanone
- q) 4-(4-Fluoro-phenoxy)-3,3-dimethyl-1-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-butan-1-one
- 20 r) [1-(4-Fluoro-phenoxy)-cyclopropyl]-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- s) [1-(4-Chloro-phenyl)-cyclopropyl]-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-methanone
- 25 t) 2-(4-Chloro-benzenesulfonyl)-1-[3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-yl)-pyrrolidine-1-yl]-ethanone

and the physiologically acceptable salts, derivatives, prodrugs, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

- 30 8. Method for the preparation of a compound according to one of the claims 1 to 7, characterized in that

- 5 a) an azaindole of formula II, wherein R^5 and R^6 are as defined above, is formylated to obtain the aldehyde of formula III, wherein R^5 and R^6 are as defined above, said aldehyde of formula III is reacted with ethylcyanoacetate followed by Michael addition of cyanide, acidic cyclization and hydride reduction to obtain a pyrrolidino-azaindole of formula IV, wherein R^5 and R^6 are as defined above, acylation of said pyrrolidino-azaindole of formula IV, wherein R^5 and R^6 are as defined above with activated carboxylic acid of formula V wherein R^1, R^2, X and Y are as defined above is performed to obtain the compound of formula I wherein R^1, R^2, R^5, R^6, X and Y are as defined above,
- 10 b) an azaindole of formula II, wherein R^5 and R^6 are as defined above, is condensed with a bromo-maleimide VI to obtain the pyrrolidinedione of formula VII, wherein R^5 and R^6 are as defined above, hydrogenation of said pyrrolidinedione of formula VII followed successively by benzylic deprotection and hydride reduction produced a pyrrolidino-azaindole of formula IV, wherein R^5 and R^6 are as defined above, acylation of said pyrrolidino-azaindole of formula IV, wherein R^5 and R^6 are as defined above with activated carboxylic acid of formula V wherein R^1, R^2, X and Y are as defined above is performed to obtain the compound of formula I wherein R^1, R^2, R^5, R^6, X and Y are as defined above,
- 15 c) an azaindole of formula II, wherein R^5 and R^6 are as defined above, is reacted under basic media with a ketone VIII, wherein R^3, R^4 and n are as defined above to obtain a mixture of olefins of formula IX and X, wherein R^3, R^4, R^5, R^6 and n are as defined above, hydrogenation of said olefins of formula IX and X wherein R^3, R^4, R^5, R^6 and n are as defined above followed by Boc deprotection yielded a pyrrolidino-azaindole of formula XI, wherein R^3, R^4, R^5, R^6 and n are as defined above, acylation of said pyrrolidino-azaindole of formula XI, wherein R^3, R^4, R^5, R^6 and n are as defined above is reacted with activated carboxylic acid of
- 20
- 25
- 30

formula V wherein R^1 , R^2 , X and Y are as defined above to obtain the compound of formula I wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X and Y are as defined above,

- 5 d) a residue X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and/or R^8 as defined in claim 1, is converted in another residue X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and/or R^8 , e.g. by introducing an alkyl group, or
- e) a compound of formula I is isolated and/or treated with an acid or a base, to obtain the salt thereof.
- 10 9. Use of a compound according to one of the claims 1 to 7 as 11β -HSD1 inhibitor.
10. Use of a compound according to one of the claims 1 to 7 for the preparation of a medicament.
- 15 11. Use of a compound according to one of the claims 1 to 7 for the preparation of a medicament for the treatment and/or prevention of diseases, which are caused, mediated and/or propagated by high cortisol levels.
- 20 12. Use of a compound according to one of the claims 1 to 7 for the preparation of a medicament for the treatment and/or prevention of one or more disease or condition selected from the group consisting of metabolic syndrome, diabetes, especially non-insulin dependent
- 25 diabetes mellitus, prediabetes, insulin resistance, low glucose tolerance, hyperglycemia, obesity and weight-related disorders, lipid disorders such as dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL levels or high LDL levels, glaucoma, osteoporosis, glucocorticoid-mediated effects on neuronal function,
- 30 such as cognitive impairment, anxiety or depression, neurodegenerative disease, immune disorders such as tuberculosis,

leprosy or psoriasis, hypertension, atherosclerosis and its sequelae, vascular restenosis, cardiovascular diseases, pancreatitis, retinopathy, neuropathy and nephropathy.

- 5 13. Pharmaceutical composition, characterized in that it contains a therapeutically effective amount of one or more compounds according to one of the claims 1 to 7.
- 10 14. Pharmaceutical composition according to claim 13, characterized in that it contains one or more additional compounds, selected from the group consisting of physiologically acceptable excipients, auxiliaries, adjuvants, diluents, carriers and pharmaceutically active agents other than the compounds according to one of the claims 1 to 7.
- 15 15. Set (kit) consisting of separate packets of
- a) a therapeutically effective amount of one or more compounds according to one of the claims 1 to 7 and
- b) a therapeutically effective amount of one or more further pharmaceutically active agents other than the compounds
- 20 according to one of the claims 1 to 7.
16. Process for the manufacture of a pharmaceutical composition, characterized in that one or more compounds according to one of the claims 1 to 7 and one or more compounds selected from the group
- 25 consisting of solid, liquid or semiliquid excipients, auxiliaries, adjuvants, diluents, carriers and pharmaceutically active agents other than the compounds according to one of the claims 1 to 7, are converted in a suitable dosage form.

Derivados de 7-azaindol como inhibidores selectivos de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1

Campo de la invención

5

La presente invención se refiere a derivados de 7-azaindol como inhibidores selectivos de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD-1) y el uso de dichos compuestos para el tratamiento y prevención del síndrome metabólico, diabetes, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión, trastornos inmunitarios, hipertensión y otras enfermedades y afecciones.

10

15

Antecedentes de la invención

20

Las hidroxiesteroide deshidrogenasas (HSD) regulan la ocupación y activación de los receptores de hormonas esteroideas convirtiendo a las hormonas esteroideas en sus metabolitos inactivos. Para una revisión reciente, véase Nobel y col., Eur. J. Biochem. 2001, 268: 4113-4125.

25

30

Se conocen muchas clases de HSD. Las 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasas (11 β -HSD) catalizan la interconversión de glucocorticoides activos (como cortisol y corticosterona) y sus formas inertes (como cortisona y 11-deshidro corticosterona). La isoforma 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1) se expresa ampliamente en hígado, tejido adiposo, cerebro, pulmón y otros tejidos glucocorticoides, mientras que la expresión de la isoforma 2 (11 β -HSD2) se limita a tejidos que expresan el receptor mineralocorticoide, como riñón, intestino y placenta. Por tanto, la inhibición de la 11 β -HSD2 se asocia con efectos adversos graves, como hipertensión.

El exceso de cortisol se asocia con numerosos trastornos, como diabetes, obesidad, dislipidemia, resistencia a insulina e hipertensión. La administración de inhibidores de la 11 β -HSD1 disminuye el nivel de cortisol y otros 11 β -hidroxiesteroides en los tejidos diana, reduciendo de este modo los efectos de cantidades excesivas de cortisol y de otros 11 β -hidroxiesteroides. De este modo, 11 β -HSD1 es una posible diana para el tratamiento asociado con diversos trastornos que pueden mejorar reduciendo la acción glucocorticoide. Por tanto, la inhibición de 11 β -HSD1 puede usarse para prevenir, tratar o controlar enfermedades mediadas por niveles anormalmente altos de cortisol y otros 11 β -hidroesteroides, como diabetes, obesidad, hipertensión o dislipidemia. La inhibición de la actividad 11 β -HSD1 en el cerebro, por ejemplo, la reducción de los niveles de cortisol, también puede ser útil para tratar o reducir la ansiedad, la depresión, el deterioro cognitivo o la disfunción cognitiva relacionada con la edad (Seckl, y col., Endocrinology, 2001, 142: 1371-1376).

El cortisol es una hormona antiinflamatoria importante y muy conocida que también actúa como antagonista a la acción de la insulina en el hígado, con lo que se reduce la sensibilidad a la insulina, dando lugar a un aumento de la gluconeogénesis y a niveles elevados de glucosa en el hígado. Los pacientes que ya presentan intolerancia a la glucosa tienen mayor probabilidad de desarrollar diabetes de tipo 2 en presencia de niveles anormalmente altos de cortisol (Long y col., J. Exp. Med. 1936, 63: 465-490; Houssay, Endocrinology 1942, 30: 884-892). Además, se ha demostrado suficientemente que 11 β -HSD1 tiene una función importante en la regulación del efecto glucocorticoide local y de producción de glucosa en el hígado (Jamieson y col., J. Endocrinol. 2000, 165: 685-692). En la publicación de Walker y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, 80: 3155-3159, se describió que la administración de carbenoxolona, un inhibidor inespecífico de la 11 β -HSD1, daba lugar a la mejora de la sensibilidad hepática a la insulina en humanos.

Adicionalmente, el hipotético mecanismo de acción de la 11 β -HSD1 en el tratamiento de la diabetes ha sido apoyado por diversos experimentos realizados en ratones y ratas. Estos estudios mostraron que los niveles de
5 ARNm y las actividades de dos enzimas clave en la producción hepática de glucosa, la fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), se reducían tras la administración de inhibidores de la 11 β -HSD1. Además, se demostró que los niveles de glucemia y la producción hepática de glucosa se reducían en ratones que no expresan 11 β -
10 HSD1. Datos adicionales recopilados usando este modelo de ratones que no expresan el gen correspondiente también confirmaron que la inhibición de 11 β -HSD1 no causará hipoglucemia, ya que los niveles basales de PEPCK y G6Pasa se regulaban independientemente de los glucocorticoides (Kotelevtsev y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 14924-
15 14929).

Por tanto, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD1 es eficaz para el tratamiento, control y mejora de los síntomas de la diabetes, especialmente diabetes no dependiente de
20 insulina (DMNDI, diabetes mellitus de tipo 2) y la administración regular de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD1 retrasa o previene la aparición de diabetes, especialmente en humanos.

El efecto de niveles elevados de cortisol también se ha observado en
25 pacientes que presentaban síndrome de Cushing, que es una enfermedad metabólica caracterizada por niveles elevados de cortisol en el torrente sanguíneo. Los pacientes con síndrome de Cushing desarrollan a menudo DMNDI.

30 Niveles excesivos de cortisol se han asociado con la obesidad, quizás debido a un aumento de la gluconeogénesis hepática. La obesidad abdominal se asocia estrechamente con la intolerancia a la glucosa, diabetes,

hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y otros factores del síndrome metabólico, como hipertensión arterial, VLDL elevadas y HDL reducidas (Montague y col., Diabetes, 2000, 49: 883-888). En sujetos obesos, la actividad de la 11 β -HSD-1 en el tejido adiposo está notablemente aumentada y se correlaciona positivamente con la masa corporal. También se ha publicado que la inhibición de la 11 β -HSD1 en preadipocitos (células estromales) daba lugar a una disminución de su velocidad de diferenciación en adipocitos. Se prevé que esto tenga como resultado la disminución de la expansión (posiblemente reducción) de los depósitos de grasa epiploica, lo que puede inducir una reducción de la obesidad central (Bujalska, y col., Lancet 1997, 349: 1210-1213).

Por tanto, la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD1 es útil para el tratamiento o control de la obesidad. El tratamiento prolongado con un inhibidor de la 11 β -HSD1 también es útil para el retraso o prevención de la aparición de obesidad, especialmente si el paciente utiliza un inhibidor de 11 β -HSD1 en combinación con dieta controlada y ejercicio.

Reduciendo la resistencia a la insulina y manteniendo la glucemia a concentraciones normales, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y prevención de las afecciones que acompañan a la diabetes de tipo 2 y de la resistencia a la insulina, como el síndrome metabólico, obesidad, hipoglucemia reactiva y dislipidemia diabética.

Se prevé que la inhibición de la 11 β -HSD1 en adipocitos maduros atenué la secreción del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1, por sus siglas en inglés), que es un factor de riesgo cardiovascular independiente, como se recoge en Halleux y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84: 4097-4105. Además, se ha encontrado que existe una correlación entre la actividad glucocorticoide y determinados factores de riesgo cardiovascular.

Esto sugiere que una reducción de los efectos glucocorticoides podría ser beneficiosa para el tratamiento o prevención de determinadas enfermedades cardiovasculares (Walker y col., Hypertension 1998, 31: 891-895 y Fraser y col., Hypertension 1999, 33: 1364-1368).

5

Puesto que la hipertensión y la dislipidemia contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis, y la inhibición de la actividad 11 β -HSD1 y la reducción de la cantidad de cortisol son beneficiosas para el tratamiento o control de la hipertensión, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD1 de la presente invención también puede ser especialmente beneficioso para tratar, controlar, retrasar o prevenir la aparición de la aterosclerosis.

10

La enzima 11 β -HSD1 también ha sido implicada en el proceso de control del apetito y, por tanto, se considera que tiene una función adicional en los trastornos relacionados con el peso. Es sabido que la adrenalectomía atenúa el efecto del ayuno tanto sobre el aumento de la ingesta de alimento como sobre la expresión del neuropéptido Y hipotalámico. Esto sugiere que los glucocorticoides actúan estimulando la ingesta de alimentos y que la inhibición de la 11 β -HSD1 en el cerebro puede aumentar la sensación de saciedad dando lugar, por tanto, a una disminución de dicha ingesta de alimentos (Woods y col., Science 1998, 280: 1378-1383).

15

20

Otro posible efecto terapéutico asociado con la modulación de la 11 β -HSD1 es la que está relacionada con diversos alimentos pancreáticos. Se ha publicado que la inhibición de la 11 β -HSD1 en células β pancreáticas murinas aumenta la secreción de insulina estimulada por glucosa (Davani y col., J. Biol. Chem. 2000, 275: 34841-34844). Esto sigue al descubrimiento previo de que los glucocorticoides son responsables de la reducción de la liberación de insulina pancreática *in vivo* (Billaudel y col., Horm. Metab. Res. 1979, 11: 555-560). Por tanto, se sugiere que la inhibición de la 11 β -HSD1 podría producir otros efectos beneficiosos para el tratamiento

25

30

de la diabetes distintos a los efectos previstos sobre el hígado y a la reducción de la grasa corporal.

5 Niveles excesivos de cortisol en el cerebro también pueden dar lugar a pérdida o disfunción neuronal mediante la potenciación de las neurotoxinas. La administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de 11β -HSD1 da lugar a la reducción, mejora, control o prevención de la disfunción cognitiva asociada con el envejecimiento y la disfunción neuronal. La disfunción cognitiva se ha asociado con el envejecimiento y con niveles

10 excesivos de cortisol en el cerebro (véase J. R. Seckl y B. R. Walker, *Endocrinology*, 2001, 142: 1371-1376 y las referencias citadas en ésta). La enzima 11β -HSD1 también regula la actividad glucocorticoide en el cerebro y, por tanto, contribuye a la neurotoxicidad (Rajan y col., *Neuroscience* 1996, 16: 65-70; Seckl y col., *Necroendocrinol.* 2000, 18: 49-99). Es

15 sabido que el estrés y/o los glucocorticoides influyen sobre la función cognitiva (de Quervain y col., *Nature* 1998, 394: 787-790) y resultados no publicados indican una mejora significativa de la memoria en ratas tratadas con un inhibidor inespecífico de la 11β -HSD1. Estas publicaciones, además de los efectos conocidos de los glucocorticoides sobre el cerebro,

20 sugieren que la inhibición de la 11β -HSD1 en el cerebro puede tener un efecto terapéutico positivo frente a la ansiedad, la depresión y afecciones relacionadas (Tronche y col., *Nature Genetics* 1999, 23: 99-103). La enzima 11β -HSD1 reactiva la 11-deshidrocorticosterona a corticosterona en las células del hipocampo y puede potenciar la neurotoxicidad de la

25 cinasa, dando lugar a deficiencias en el aprendizaje relacionadas con la edad. Por tanto, se considera que los inhibidores selectivos de la 11β -HSD1 protegen frente al deterioro de la función del hipocampo con la edad (Yau y col., *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98: 4716-4721). Así, se ha planteado la hipótesis de que la inhibición de la 11β -HSD1 en el cerebro

30 humano podría proteger frente a los efectos nocivos mediados por glucocorticoides sobre la función neuronal, como la disfunción cognitiva, la depresión y el aumento del apetito.

- Adicionalmente, se considera que la 11β -HSD1 participa en la inmunomodulación en base a la percepción general de que los glucocorticoides deprimen el sistema inmunitario. Se sabe que existe una interacción dinámica entre el sistema inmunitario y el eje HPS (hipotálamo-pituitaria-suprarrenal) (Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 13: 576-581) y los glucocorticoides ayudan al equilibrio entre las respuestas mediadas por células y las respuestas humores. El aumento de la actividad glucocorticoide, que puede estar inducida por el estrés, se asocia con una respuesta humoral y, como tal, la inhibición de 11β -HSD1 puede dar lugar a un cambio en la respuesta hacia una reacción mediada por células. En determinados estados patológicos, como tuberculosis, lepra y soriasis e, incluso en condiciones de estrés excesivo, una actividad glucocorticoide elevada cambia la respuesta inmunitaria a una respuesta humoral, cuando de hecho una respuesta mediada por células puede ser más beneficiosa para el paciente. La inhibición de la actividad de 11β -HSD1 y, por otro lado, la consiguiente reducción de los niveles de glucocorticoides, cambian la respuesta inmunitaria hacia una respuesta mediada por células (D. Mason, Immunology Today, 1991, 12: 57-60 y G.A.Vt. Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 13: 576-581). Se deduce, por tanto, que una utilidad alternativa de la inhibición de 11β -HSD1 podría ser potenciar una respuesta inmunitaria temporal asociada con la inmunización para asegurarse de que puede obtenerse una respuesta mediada por células.
- Publicaciones recientes sugieren que los niveles de receptores diana para glucocorticoides y de HSD están conectados con la susceptibilidad al glaucoma (J. Stokes y col., Invest. Ophthalmol. 2000, 41: 1629-1638). Adicionalmente, se ha notificado recientemente una conexión entre la inhibición de 11β -HSD1 y la reducción de la presión intraocular (Walker y col., póster P3-698 del Congreso de la Sociedad de Endocrinología, 12-15 de junio, 1999, San Diego). Se ha demostrado que la administración de carbenoxolona, un inhibidor no específico de la 11β -HSD1, da lugar a una reducción

del 20% en la presión ocular en pacientes normales. En el ojo, 11 β -HSD1 se expresa exclusivamente en las células basales del epitelio de la córnea, en el epitelio no pigmentado de la córnea (sitio de producción acuosa), en el músculo ciliar y en los músculos del esfínter y dilatador del iris. Por el contrario, la isoenzima distante 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 («11 β -HSD2») se expresa en gran medida en el epitelio ciliar no pigmentado y en el endotelio de la córnea. No se ha encontrado HSD en la malla trabecular, que es el sitio de drenaje. Por tanto, se ha sugerido que 11 β -HSD1 participa en la producción acuosa y la inhibición de la actividad de 11 β -HSD1 es útil para reducir la presión intraocular en el tratamiento del glaucoma.

Los glucocorticoides también tienen una función esencial en el desarrollo y la función del esqueleto, aunque son perjudiciales para dichos desarrollo y función cuando se presentan en exceso. La pérdida ósea inducida por glucocorticoides deriva parcialmente de la supresión de la proliferación de osteoblastos y la síntesis de colágeno, como se recoge en C. H. Kim y col., J. Endocrinol. 1999, 162: 371-379. Se ha publicado que los efectos perjudiciales de los glucocorticoides sobre la formación del nódulo óseo pueden aminorarse administrando carbenoxolona que es un inhibidor inespecífico de 11 β -HSD1 (C. G. Bellows y col., Bone 1998, 23: 119-125). Publicaciones adicionales sugieren que la 11 β -HSD1 puede ser responsable de proporcionar niveles elevados de actividad glucocorticoide en los osteoclastos y, por tanto, del aumento de la resorción ósea (M. S. Cooper y col., Bone 2000, 27: 375-381). Estos datos sugieren que la inhibición de 11 β -HSD1 puede tener efectos beneficiosos frente a la osteoporosis a través de uno o más mecanismos que pueden actuar en paralelo.

Se conocen inhibidores de la 11 β -HSD1 a partir, por ejemplo, de los documentos WO0410629, WO03065983, WO04089896, WO04089380, WO04065351, WO04033427 o WO04041264. Para una revisión reciente, véanse M. Wamil y J. R. Seckl (Drug Discovery Today; Junio 2007, pági-

nas 504-520) y C. D. Boyle, T. J. Kowalski y L. Zhang (Annual reports in medicinal chemistry; 2006, 41, 127-140). Sin embargo, no se han descrito derivados de 7-azaindol como inhibidores activos de la 11 β -HSD1.

5 Por ejemplo, en los documentos WO2004106346 y WO2004106298 se describen heterocicloalquil-7-azaindoles 3 sustituidos como ligandos de receptores D2, D3 y D4 de dopamina y actúan como agonistas o agonistas parciales de 5-HT_{1A}. Las 7-azaindolonas se describen en los documentos
10 WO2006099268, WO2006044504 y WO2005013894 como antagonistas para los receptores CGRP. En el documento WO2005085244 se describen 5-acil-7-azaindoles para la inhibición de JNK3. Los 2-aril y 2-heteroaril-7-azaindoles se reivindican como inhibidores de Itk. En el documento
15 WO2003082867 se describen azaindol-3-piperidinas como antagonistas del receptor de la histamina H₁. Sin embargo, ninguna de las publicaciones anteriores incluye los derivados 7-azaindol de la presente invención ni el uso de los compuestos descritos como inhibidores de la 11 β -HSD1.

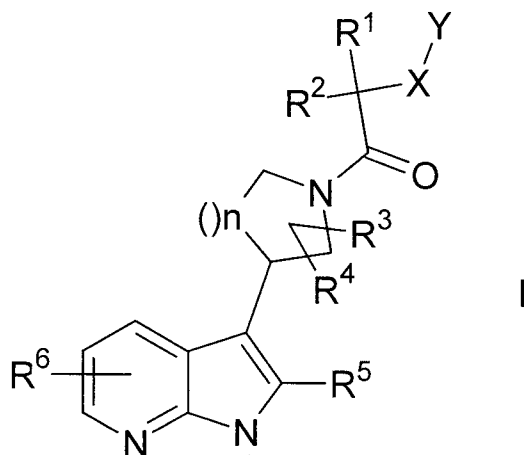
En el documento WO20077050381 se describen determinados 3-(N-acil-piperidin-4-il)-7-azaindoles como moduladores del receptor ORL-1. Los
20 compuestos son útiles para tratar, prevenir o mejorar un trastorno mediado por el receptor ORL-1.

Por tanto, puesto que existe la necesidad continua de agentes terapéuticos ventajosos, un objetivo preferido de la presente invención era proporcionar
25 nuevos principios farmacéuticos activos para el tratamiento de enfermedades como diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunitarios, depresión, hipertensión y otros.

La citación de cualquier referencia en esta solicitud no supone la admisión
30 de que esta referencia es la técnica previa a esta solicitud.

Resumen de la invención

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son inhibidores muy activos de la 11 β -HSD1. Por tanto, una realización de la presente invención son compuestos de la fórmula I,



donde

R¹ y R² son independientemente entre sí H, A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,

R³ y R⁴ son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,

R⁵ y R⁶ son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal,

X es -(C)_m-, -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-,

Y es A, alcoxialquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo carbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄ o alquilo R⁷R⁸NC₁₋₄.

R⁷ y R⁸ son independientemente entre sí alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₄₋₇,

n es 1 ó 2, y

m es 0 ó 1,

y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

5 Una realización preferida de la presente invención son compuestos según la fórmula I

R^1 y R^2 son independientemente entre sí H, A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,

R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,

10 R^5 y R^6 son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal,

X es $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$,

Y es A, alcoxialquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquilo xilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo xicarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilo xilo $R^7R^8NC_{1-4}$,

15 R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-7} ,

n es 1 y

m es 0 ó 1,

y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los

20 mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida de la presente invención son compuestos según la fórmula I, donde

25 R^1 y R^2 son independientemente entre sí A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,

R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,

R^5 y R^6 son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal,

X es $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$,

30 Y es A, alcoxialquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A,

- alquilo xilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo xicarbonilo C₁₋₄, alquilo carbonilo C₁₋₄ o alquilo xilo R⁷R⁸NC₁₋₄,
R⁷ y R⁸ son independientemente entre sí alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₄₋₇,
n es 1 y
5 m es 0 ó 1,
y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.
- 10 Una realización preferida adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula I, donde
R¹ y R² son independientemente entre sí A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
R³ y R⁴ son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,
15 R⁵ y R⁶ son independientemente entre sí H o Hal,
X es -(C)_m-, -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-,
Y es A, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo xilo, heteroarilo xilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquilo xilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo xicarbonilo C₁₋₄, alquilo carbonilo C₁₋₄ o alquilo xilo R⁷R⁸NC₁₋₄,
20 R⁷ y R⁸ son independientemente entre sí alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₄₋₇,
n es 1 y
m es 0 ó 1,
y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los
25 mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

- Una realización preferida adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula I, donde
30 R¹ y R² son independientemente entre sí A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
R³ y R⁴ son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,

R^5 y R^6 son independientemente entre sí H,

X es $-(C)_m-$,

Y es ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquioxilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilocarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} o alquioxilo $R^7R^8NC_{1-4}$,

R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-7} ,

n es 1 y

m es 0,

y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula I, donde

R^1 y R^2 son independientemente entre sí H, A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,

R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,

R^5 y R^6 son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal,

X es $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$,

Y es A, alcoxialquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquioxilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilocarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} o alquioxilo $R^7R^8NC_{1-4}$,

R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-7} ,

n 2 y

m es 0 ó 1,

y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Otra realización especialmente preferida de la presente invención son compuestos según la fórmula I, seleccionados entre el grupo compuesto por

- a) (2-fluorofenil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- 5 b) (4-metoxi-2-metilfenil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- c) (ciclohexil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- d) (piridin-3-il)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- e) [3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-*o*-tolil-metanona
- 10 f) (2-metil-2-fenil-1)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona
- g) 4-dimetilaminofenil-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- h) (1-fenilciclopropil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- 15 i) 2-(4-clorofenil)-2-metil-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona
- j) 2-metil-2-fenoxi-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona
- 20 k) (1-4(clorofenil)ciclobutil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- l) 2-(4-clorofenoxi)-2-metil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona
- m) 2-metil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-2-[4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona
- 25 n) 4-(4-fluorofenoxi)-3,3-dimetil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1-ona
- o) 2-(4-clorofenil)-2-metil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona
- 30 p) [1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-metanona

- q) 4-(4-fluorofenoxi)-3,3-dimetil-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-butan-1-ona
- r) [1-(4-fluorofenoxi)-ciclopropil]-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- 5 s) [1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-metanona
- t) 2-(4-clorobencenosulfonil)-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etanona

10 y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

15 La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención, en general se basa en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, especialmente, para compuestos orgánicos.

El término «hidroxilo» significa un grupo OH.

20 Los términos «alquilo» o «A», así como otros grupos que tienen el prefijo «alq» o «alc», como alquenilo, alcoxilo y alcanilo, significan cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, y combinaciones de las mismas, siempre que la cadena de carbono no se defina de otra manera. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, propilo, iso-

25 propilo, butilo, sec y tert-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares. Cuando el número especificado de átomos de carbono lo permite, por ejemplo, de C₃-C₁₀, el término alquilo también incluye grupos cicloalquilo y combinaciones de cadenas alquilo lineales o ramificadas combinadas con estructuras cicloalquilo. Cuando no se especifica el número de

30 átomos de carbono, se propone C₁-C₆. Es especialmente preferido el

grupo alquilo C₁-C₄. Un radical alquilo C₁-C₄ es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o tert-butilo.

5 «Cicloalquilo» es un subgrupo de alquilo y se entiende que significa un hidrocarburo monocíclico saturado, y con respecto al término «cicloalquilo C₃₋₉», que tiene de 3 a 9 átomos de carbono. Entre los ejemplos de cicloalquilo se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Un grupo cicloalquilo generalmente es monocíclico, siempre que no se establezca otra cosa. Los grupos cicloalquilo
10 están saturados siempre que no se establezca otra cosa. Un radical cicloalquilo C₄-C₈ es, por ejemplo, un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

15 Los términos «Arilo» o «Ar» significan un sistema de anillo aromático mono o policíclico que contiene átomos del anillo de carbono. Los arilos preferidos son sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 6-10 átomos. Entre los ejemplos de grupos «arilo» se incluyen, pero sin limitaciones, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, bifenilo e indanilo, así como derivados sustituidos de los mismos. El arilo más preferido es el fenilo.

20 El término «alquioxilo» significa grupos alcoxilo de configuración lineal o ramificada. «Alquioxilo C₁-C₄» significa grupos alcoxilo de configuración lineal o ramificada que tienen el número indicado de átomos de carbono. Según se utiliza en este documento, el término «ariloxilo» se refiere preferiblemente al grupo AO-, donde A es arilo según se define anteriormente.
25 Alquioxilo C₁-C₄ es, por ejemplo, un metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo y similares.

30 El término «ariloxilo» significa grupos alcoxilo de un sistema de anillo aromático mono o policíclico que contiene átomos del anillo de carbono. Según se utiliza en este documento, el término «ariloxilo» se refiere prefe-

5 rentemente al grupo ArO- , donde Ar es arilo según se define anteriormente. Entre los ejemplos de grupos «ariloxilo» se incluyen, pero sin limitaciones, feniloxilo, 2-naftiloxilo, 1-naftiloxilo, bifeniloxilo e indaniloxilo, así como derivados sustituidos de los mismos. El ariloxilo más preferido es el feniloxilo.

10 «Heteroarilo» o «Het» significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un anillo de heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Por tanto, los heteroarilos incluyen heteroarilos fusionados con otras clases de anillos, como arilos, cicloalquilos y heterociclos que no son aromáticos. Entre los ejemplos de grupos heteroarilos se incluyen:

15 pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoxazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, tiofenilo, isobencilfuranilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo y similares.

20 En el caso de grupos heterociclilo y heteroarilo, se incluyen anillos y sistemas de anillos que contienen de 3 a 15 átomos, formando de 1 a 3 anillos.

25 Según se utiliza en este documento, el término «carbonilo» o «resto carbonilo» se refiere preferiblemente al grupo C=O .

Según se utiliza en este documento, el término «alquilcarbonilo» se refiere preferentemente al grupo AC(O)- , donde A es alquilo según se define en este documento.

30 Según se utiliza en este documento, el término «alcoxicarbonilo» o «alcoxiloxicarbonilo» se refiere preferentemente al grupo AOC(O)- , donde A es alquilo según se define en este documento.

El grupo heterocicloalquilo representa un hidrocarburo mono, bi o tricíclico que contiene de 3 a 18 átomos del anillo, preferiblemente de 3 a 7 átomos del anillo, y contiene uno o más heteroátomos, preferiblemente de 1 a 3, seleccionados entre O, N o S. El heterocicloalquilo representa, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, indolinilmetilo, imidazolilmetilo y 2-aza-biciclo[2.2.2]octanilo.

Según se utiliza en este documento, el término «alcoxialquilo» se refiere preferiblemente al grupo AOA-, donde A es alquilo según se define en este documento. Un grupo alcoxialquilo se refiere a una cadena de hidrocarburo interrumpida por un átomo de oxígeno.

Según se utiliza en este documento, el término «heteroariloxilo» se refiere preferiblemente al grupo HetO-, donde Het es heteroarilo según se define en este documento.

El término «Hal» se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Generalmente, se prefieren bromo y flúor. El más preferido es el flúor cuando los halógenos se sustituyen en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxilo (p. ej., CF₃ y CF₃O).

Según se utiliza en este documento, el término «haloalquilo» se refiere preferiblemente a un grupo alquilo según se definió anteriormente que contiene al menos un átomo de carbono sustituido con al menos un halógeno, siendo el halógeno según se define en este documento. Entre los ejemplos de grupos «haloalquilo C₁-C₆» de cadena lineal o ramificados útiles en la presente invención se incluyen, pero sin limitaciones, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo.

El término «composición», como en composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el principio o principios activos y el principio o principios inertes que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los términos «administración de» y «administrar un» compuesto deben entenderse como proporcionar un compuesto de la invención y un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que lo necesite.

Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, por ejemplo, un investigador o un médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.

Los compuestos de fórmula estructural I pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención pretende abarcar todas las formas isoméricas de los compuestos de fórmula estructural I. Algunos de

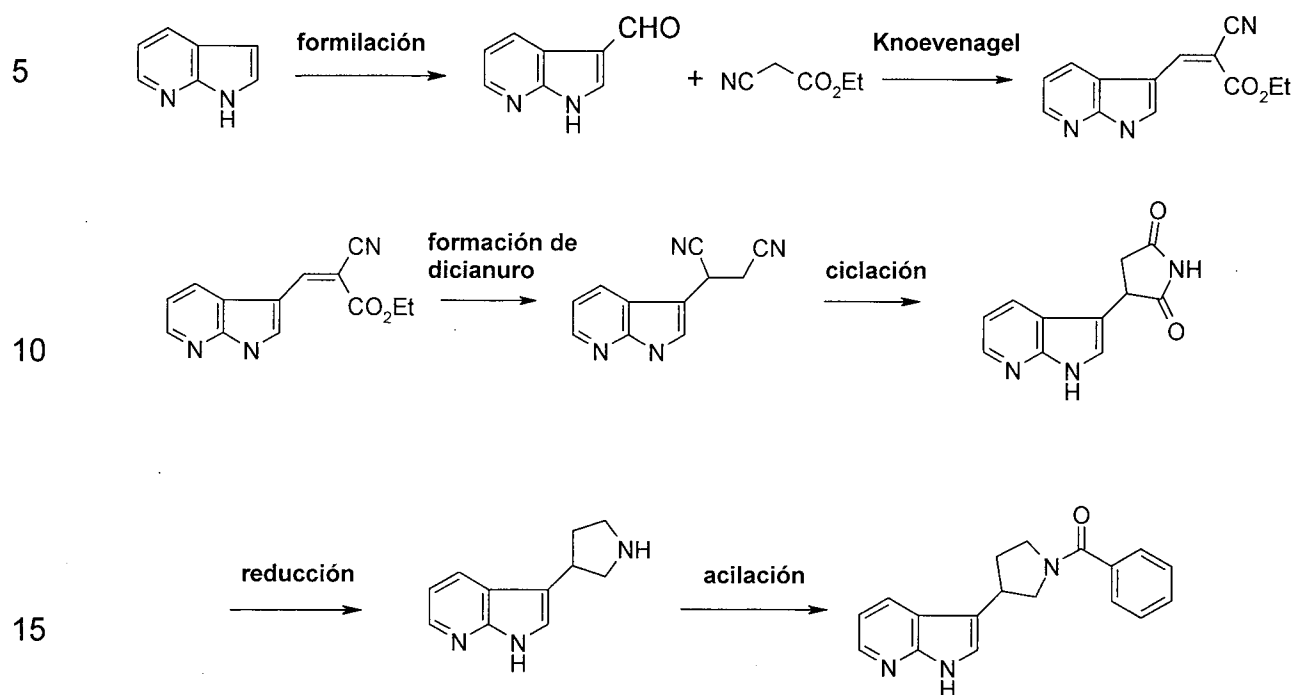
los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefinicos y, siempre que no se especifique otra cosa, esto significa que se incluyen los isómeros geométricos E y Z.

5 Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden encontrarse en forma de tautómeros, como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales, así como las mezclas de los mismos, se incluyen dentro de los compuestos de fórmula estructural I. Los compuestos de fórmula estructural I pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada a partir de un
10 disolvente adecuado como, por ejemplo, metanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos; o mediante cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. La estereoquímica absoluta puede ser determinada mediante cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivan, si es necesario, con un reactivo
15 que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

Alternativamente, cualquier estereoisómero de un compuesto de la fórmula estructural general I puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica usando materias primas ópticamente puras o reactivos de configuración
20 absoluta conocida. En un aspecto diferente de la invención, se aborda una composición farmacéutica I que comprende un compuesto según la fórmula estructural I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Mediante el término «solvato» se hace referencia a un hidrato, alcoholato u otro solvato de cristalización.

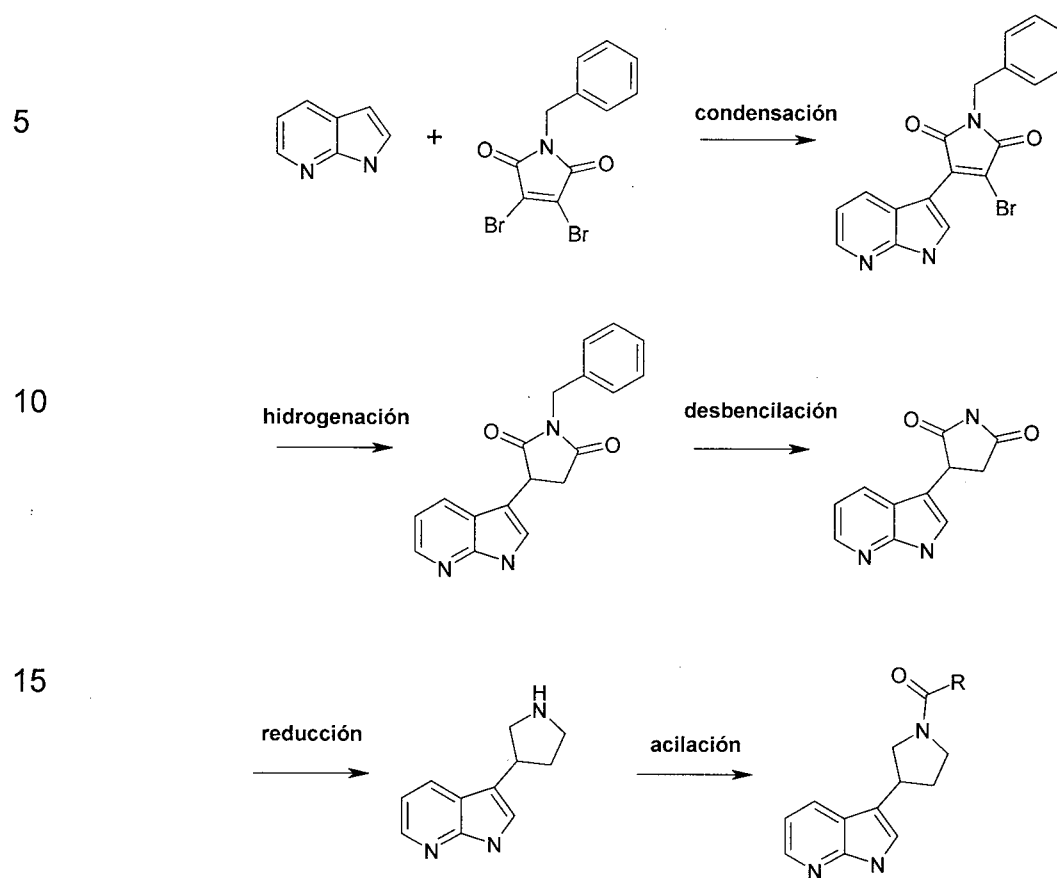
Los compuestos pueden prepararse mediante métodos generales según los esquemas 1 a 3, que se recogen a continuación. En todos los métodos
30 preparativos, todas las materias primas son conocidas o pueden prepararse fácilmente a partir de materias primas conocidas.

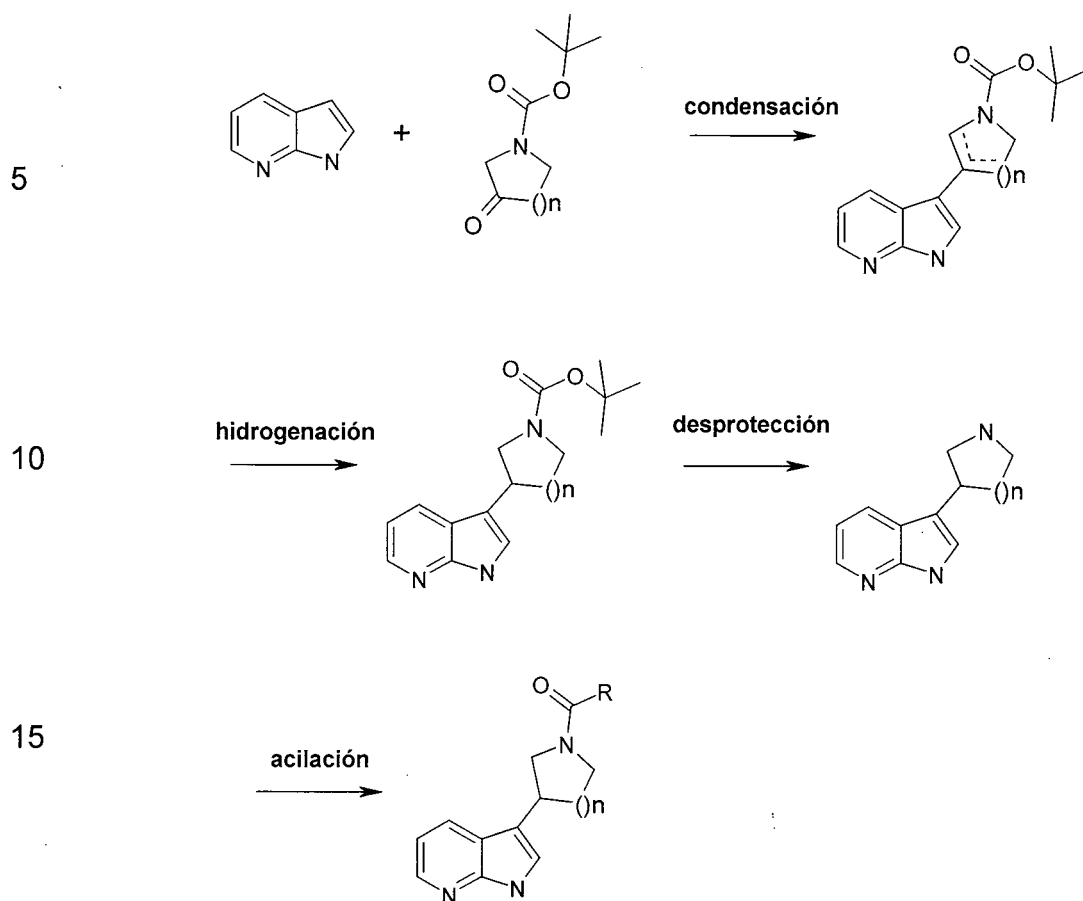
Esquema 1

20

25

30

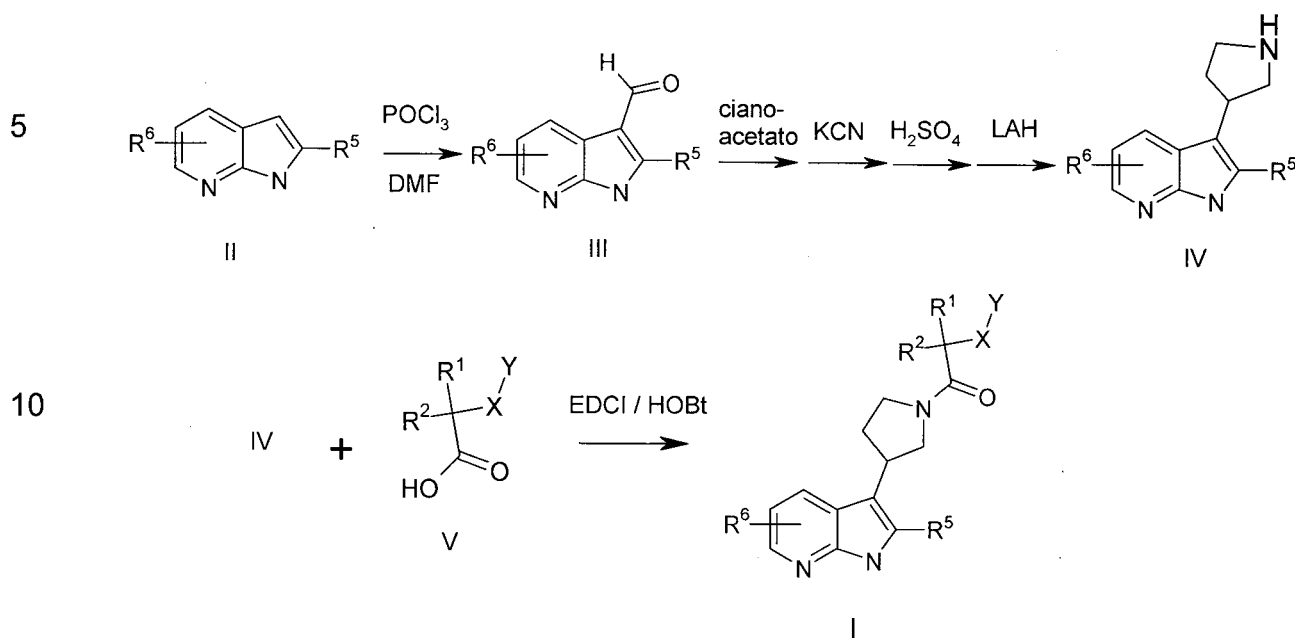
Esquema 2:

Esquema 3:

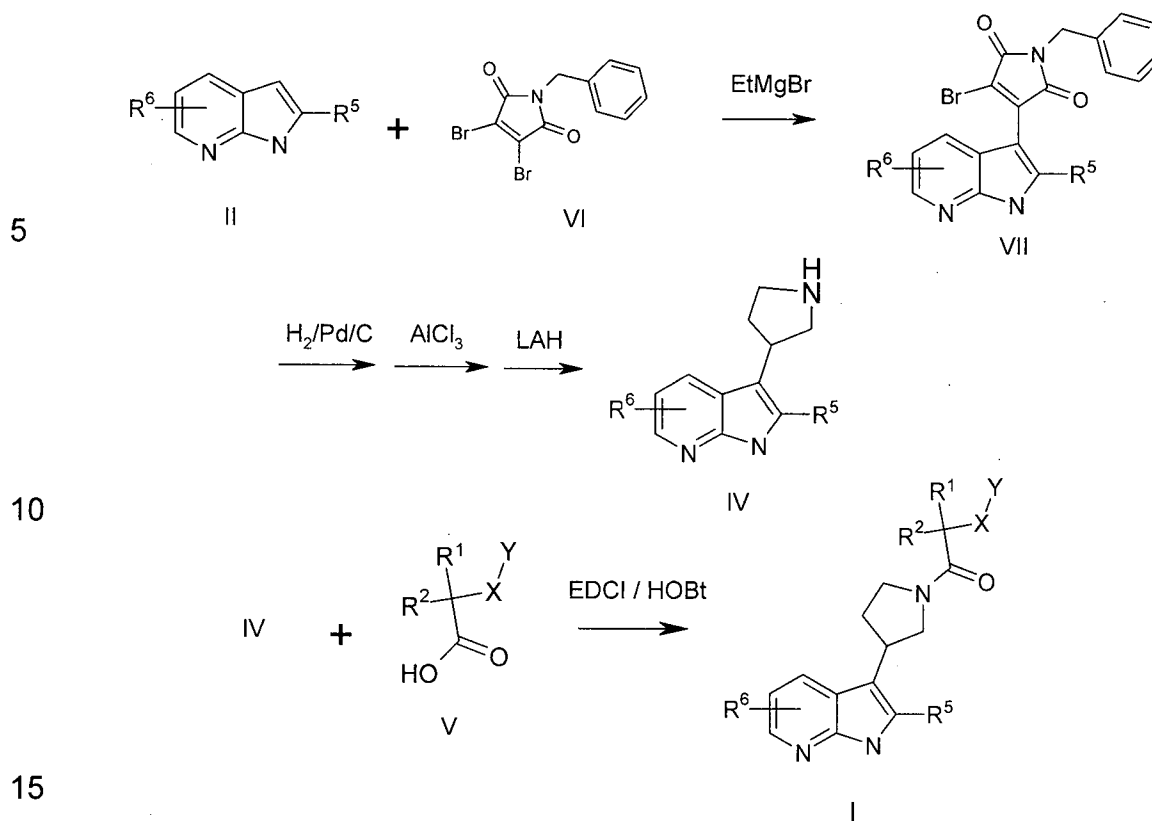
20 Por tanto, una realización adicional de la presente invención es un método para la preparación de los compuestos de la presente invención, caracterizado porque:

- 25 a) un azaindol de fórmula II, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se formula para obtener el aldehído de fórmula III, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, dicho aldehído de fórmula III se hace reaccionar con cianoacetato de etilo seguido de la adición de Michael de cianuro, ciclación ácida y reducción con hidruro para obtener un pirrolidin-azaindol de fórmula IV, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente; la acilación de dicho pirrolidin-azaindol de fórmula IV, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se realiza
- 30 con ácido carboxílico activado de fórmula V, donde R^1 , R^2 , X e Y son

como se definió anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula I, donde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , X e Y son como se define anteriormente,

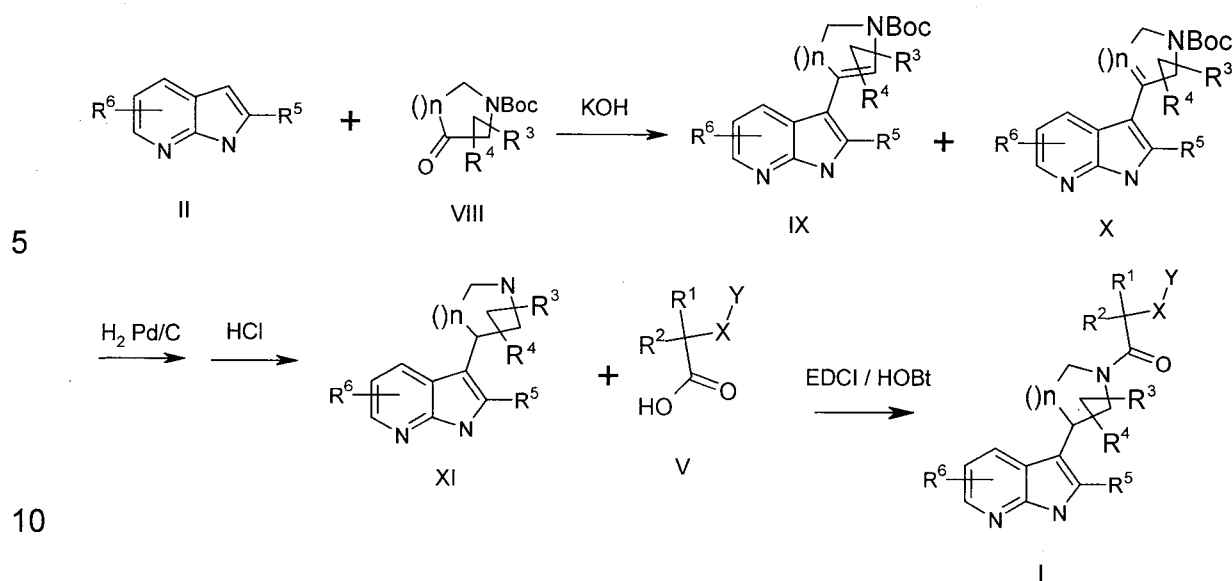


- b) un azaindol de formula II, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se condensa con una bromomaleimida de fórmula VI para obtener la pirrolidindiona de fórmula VII, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, la hidrogenación de dicha pirrolidindiona de fórmula VII seguida sucesivamente de desprotección bencílica y reducción con hidruro produce un pirrolidin-azaindol de fórmula IV, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se realiza la acilación de dicho pirrolidin-azaindol de fórmula IV, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, con ácido carboxílico activado de fórmula V, donde R^1 , R^2 , X e Y son como se definió anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula I, donde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , X e Y son como se define anteriormente,



- c) un azaindol de formula II, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se hace reaccionar en medio básico con una cetona de fórmula VIII, donde R^3 , R^4 y n son como se definió anteriormente, para obtener una mezcla de olefinas de fórmulas IX y X, donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definió anteriormente; la hidrogenación de dichas olefinas de fórmulas IX y X donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definió anteriormente, seguida de la desprotección del grupo Boc produjo un pirrolidin-azaindol de fórmula XI, donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definió anteriormente, la acilación de dicho pirrolidin-azaindol de fórmula XI, donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definió anteriormente, se hace reaccionar con ácido carboxílico activado de fórmula V, donde R^1 , R^2 , X e Y son como se definió anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ; X e Y son como se definió anteriormente,

JLS



- 15
- d) un resto X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y/o R⁸ según se define en la reivindicación 1, se convierte en otro resto X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y/o R⁸, p. ej., mediante la introducción de un grupo alquilo, o
- e) un compuesto de formula I se aísla y/o trata con un ácido o base, para obtener la sal del mismo.

20

Todos los productos sin procesar se sometieron a cromatografía convencional usando mezclas de solventes que contenían metanol, etanol, isopropanol, n-hexano, ciclohexano o éter de petróleo, respectivamente.

25

Para una descripción más detallada de los procesos de fabricación, véanse también los ejemplos y la descripción general que aparece a continuación de las condiciones preferidas.

También puede obtenerse una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto según la fórmula I aislando y/o tratando el compuesto de fórmula I obtenido mediante la reacción descrita con un ácido o una base.

30

Los compuestos de formula I y también las materias primas para su preparación se preparan mediante métodos como los descritos en los ejemplos

JLG

o mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan con mayor detalle.

Las materias primas para el proceso reivindicado también pueden obtenerse, si se desea, *in situ* sin necesidad de asilarlos de la mezcla de reacción, sino en su lugar, convertirlas inmediatamente después en los compuestos de fórmula I. Por otro lado, es posible realizar la reacción por etapas.

Preferiblemente, la reacción de los compuestos tiene lugar en presencia de un solvente idóneo, que preferiblemente es inerte en las condiciones respectivas de reacción. Son ejemplos de solventes idóneos hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetílico del etilénglicol o éter dimetílico del etilénglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes o con agua. En general, se prefieren los solventes polares. Ejemplos de solventes polares idóneos son

117

hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente la dimetilformamida (DMF).

5

Como se estableció previamente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -100°C y 300°C, dependiendo de la etapa de la reacción y de las condiciones utilizadas.

10

Los tiempos de reacción están, generalmente, dentro del intervalo de unos minutos a varios días, dependiendo de la reactividad de los respectivos compuestos y de las respectivas condiciones de reacción. Los tiempos de reacción idóneos se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, monitorizando la reacción. En función de las

15

temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción idóneos generalmente están dentro del intervalo comprendido entre 10 min y 48 horas.

20

Una base de la formula I puede convertirse en la sal de adición de ácido asociado usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en, preferiblemente, un solvente inerte como el etanol, seguido de evaporación. Los ácidos idóneos para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por

25

ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos

30

o carboxílicos heterocíclicos monobásicos o polibásicos, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido

118

5 octadecanoico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantanocarboxílico, ácido p-toluensulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido plamítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftalenmono y disulfónicos o ácido laurilsulfúrico.

15 Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, para aislar y/o purificar los compuestos de la fórmula I.

20 Por otro lado, los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en las correspondientes sales metálicas, en especial, en sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, usando bases (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico). Las sales idóneas son además sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil, dietil y diisopropilamonio, sales monoetanol, dietanol y diisopropanolamonio, ciclohexil y dicitclohexilamonio, sales dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo, de sales con arginina o lisina.

25 Si se desea, las bases libres de la fórmula I pueden liberarse de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico, siempre que la molécula
30 no presente otros grupos ácidos. En los casos en que los compuestos de fórmula I tengan grupos ácidos libres, la formación de sales puede conseguirse, asimismo, mediante el tratamiento con bases. Las bases idóneas

son hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

5 Cada etapa de la reacción descrita en este documento puede ir seguida, opcionalmente, de uno o más procedimientos de trabajo y/o procedimientos de aislamiento. En la técnica se conocen estos procedimientos idóneos, por ejemplo, a partir de trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-
10 Thieme-Verlag, Stuttgart. Entre los ejemplos de estos procedimientos, pero sin limitaciones, se incluyen evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado al vacío y/o a temperatura ele-
15 vada.

Los compuestos descritos en este documento son inhibidores selectivos de la enzima 11 β -HSD1. Por tanto, la presente invención se refiere al uso
20 de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad reductasa de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, que es responsable de la conversión de la cortisona en cortisol.

Los inhibidores de la 11 β -HSD1 de fórmula estructural I generalmente tie-
25 nen una constante de inhibición IC₅₀ de menos de aproximadamente 500 nM y, preferiblemente, menos de aproximadamente 100 nM. Generalmente, la relación IC₅₀ de 11 β -HSD2 con respecto a 11 β -HSD1 de un compuesto es al menos aproximadamente dos o más, y preferiblemente, aproximadamente diez o más. Incluso son más preferidos los compuestos
30 con una proporción IC₅₀ de 11 β -HSD2 con respecto a 11 β -HSD1 de aproximadamente 20 o más. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención muestran idealmente una constante de inhibición IC₅₀ frente a

11 β -HSD2 mayor de aproximadamente 1.000 nM y, preferiblemente, mayor de 5.000 nM.

5 La presente invención incluye el uso de un inhibidor de la 11 β -HSD1 para el tratamiento, control, mejora, prevención, retraso del inicio o reducción del riesgo de desarrollo de las enfermedades y afecciones que se describen en este documento, mediadas por un exceso o cantidades incontroladas de cortisol y/u otros corticosteroides en un paciente mamífero, especialmente un humano, mediante la administración de una cantidad eficaz
10 de un compuesto de fórmula estructural I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La inhibición de la enzima 11 β -HSD1 limita la conversión de cortisona, que normalmente es inerte, en cortisol, lo que puede causar o contribuir a los síntomas de estas enfermedades y afecciones, si se presenta en cantidades excesivas.

15 Por tanto, una realización preferida de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención como inhibidor de la 11 β -HSD1.

20 Una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento.

25 Una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, que están producidas, mediadas y/o propagadas por altos niveles de cortisol.

30 Una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una o más enfermedades o afecciones seleccionadas entre el grupo compuesto por síndrome metabó-

lico, diabetes, especialmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, prediabetes, resistencia a la insulina, baja tolerancia a la glucosa, hiperglucemia, obesidad y trastornos relacionados con el peso, trastornos lipídicos como dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL o niveles altos de LDL, glaucoma, osteoporosis, efectos mediados por glucocorticoides sobre la función neuronal, como deterioro cognitivo, ansiedad o depresión, enfermedad neurodegenerativa, trastornos inmunitarios como tuberculosis, lepra o psoriasis, hipertensión, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedades cardiovasculares, pancreatitis, retinopatía, neuropatía y nefropatía.

En otro aspecto de la invención, se describe un método para tratar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por: hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que sea eficaz para tratar dicha enfermedad.

En otro aspecto de la invención, se describe un método para retrasar el inicio de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por: hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía,

112

5 síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que es eficaz para tratar dicha enfermedad.

10 Una realización preferida adicional de la presente invención es una composición farmacéutica caracterizada porque contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la invención.

15 Una realización adicional de la presente invención es una composición farmacéutica caracterizada porque además contiene uno o más compuestos adicionales seleccionados entre el grupo compuesto por agentes excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención.

20 Una realización adicional preferida de la presente invención es un juego (kit) compuesto de envases separados con
a) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la invención y
b) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención.

25 Los compuestos de fórmula estructural I pueden usarse en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de fórmula estructural I o los otros fármacos son útiles. Típicamente, la combinación de los fármacos es más segura o eficaz que cada fármaco por
30 separado, o la combinación es más segura o eficaz que lo que podría esperarse en base a las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos otros fármacos pueden administrarse por una vía o en una cantidad

normalmente utilizada de forma simultánea o secuencial con un compuesto de fórmula estructural I. Cuando un compuesto de fórmula estructural I se usa de forma simultánea con uno o más fármacos distintos, se prefiere un producto de combinación que contenga este otro fármaco (o fármacos) y el compuesto de fórmula estructural I. Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de fórmula estructural I y uno o más fármacos diferentes se administran en diferentes programas solapados. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención, el otro principio activo o ambos, puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado. Por consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos distintos, además de un compuesto de fórmula estructural I. Entre los ejemplos de otros principios activos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de fórmula estructural I, se administrados por separado o en la misma composición farmacéutica, se incluyen, pero sin limitaciones: inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), agentes sensibilizadores a la insulina, incluyendo agonistas PPAR γ como las glitazonas (p. ej., troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona y similares) y otros ligandos PPAR, incluyendo agonistas dobles PPAR α/γ , como KRP-297, y agonistas PPAR α como gemfibrozilo, colfibrato, fenofibrato y bezafibrato, y biguanidas, como metformina y fenformina; insulina o miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina como tolbutamida, glipizida, meglitinida y materiales relacionados; inhibidores de α -glucosidasa, como acarbosa; antagonistas del receptor de glucagón como los descritos en los documentos WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 y WO 00/69810; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1, como los descritos en los documentos WO 00/42026 y WO 00/59887; GIP, miméticos de GIP como los descritos en el documento WO 00/58360, y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP como los descritos en el documento WO 01/23420;

agentes reductores de los niveles de colesterol, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, rosuvastatina y otras estatinas),
5 secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol y derivados dialquilaminoalquilo de un dextrano entrecruzado), alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal de los mismos, inhibidores de la absorción de colesterol, como ezetimiba y beta-sitosterol, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, como por ejemplo, avasimiba, y antioxidantes, como probucol; agonistas de PPAR δ , como los descritos en el documento WO
10 97/28149; compuestos antiobesidad como fenfluramina, dextenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, agonistas de los neuropéptidos Y1 o Y5, agonistas y antagonistas inversos del receptor CB 1, agonistas del receptor adrenérgico, agonistas del receptor de la melanocortina, en especial, agonistas del receptor de melanocortina-4, antagonistas de ghrelina y
15 antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH); inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; agentes utilizados en afecciones inflamatorias distintos a los glucocorticoides, como la aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, azulfidina e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2; inhibidores de la proteína tirosina fosfa-
20 tasa 1B (PTB-1B); antihipertensores, que incluyen aquellos que actúan sobre los sistemas angiotensina o renina, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II o inhibidores de renina, como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartán, cilexetilo, epro-
25 santán, irbesartán, losartán, tasosartán, telnisartán y valsartán, e inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP). Las combinaciones anteriores incluyen un compuesto de fórmula estructural I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más compuestos activos adicionales. Ejemplos no limitantes son combina-
30 ciones de compuestos de fórmula estructural I con dos o más compuestos activos seleccionados entre biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la

HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de DP-IV y compuestos antiobesidad.

5 En otro aspecto de la invención, se describe un método para reducir el riesgo de desarrollar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, 10 obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la fórmula 15 estructural I en una cantidad que es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar dicha enfermedad.

En otro aspecto de la invención, se describe un método para tratar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, baja 20 tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome 25 metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto según se define en la fórmula estructural I y un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por: dipeptidil 30 peptidasa IV (DP-IV); inhibidores; agentes sensibilizadores a la insulina seleccionados entre el grupo compuesto por agonistas de PPAR γ , agonistas de PPAR α , agonistas dobles de PPAR α/γ y biguanidas; insulina y

5 miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; inhibidores de α -glucosidasa; antagonistas del receptor de glucagón; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1; GIP, miméticos de GIP y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP; agentes reductores el nivel de colesterol seleccionados entre el grupo compuesto por inhibidores de la HMG-CoA reductasa, secuestradores, alcohol nicotinilo, ácido nicotínico y sales de los mismos, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa y antioxidantes; agonistas de PPAR δ ; com-
10 puestos antiobesidad; inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; agentes antiinflamatorios, excluyendo glucocorticoides; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B) y antihipertensores que incluyen a aquellos que actúan sobre los sistemas angiotensina o renina, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II o inhibidores de renina, como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartán, cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán y valsartán; administrándose dichos compuestos al paciente en una cantidad que sea eficaz para tratar dicha enfermedad. Entre los inhibidores de la
15 dipeptidil peptidasa IV que pueden combinarse con los compuestos de fórmula estructural I se incluyen los descritos en los documentos WO03/004498, WO 03/004496, EP 1 258 476, WO 02/083128, WO 02/062764, WO 03/00025, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/000180 y WO 03/000181. Entre los
20 compuestos inhibidores de DP-IV específicos se incluyen tiazolidina isoleucina; NVP-DPP728, P32/98 y LAF 237.

Entre los compuestos antiobesidad que pueden combinarse con compuestos de fórmula estructural I se incluyen fenfluramina, dexfenfluramina,
30 fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas de los neuropéptidos Y1 o Y5, antagonistas o agonistas inversos del receptor cannabiniode CB1, agonistas del receptor de melanocortina, en especial, agonistas del

227

receptor de melanocortina 4, antagonistas de ghrelina y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH). Para una revisión de los compuestos antiobesidad que pueden combinarse con compuestos de fórmula estructural I, véase S. Chaki y col., «Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity», Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001) y D. Spanswick y K. Lee, «Emerging antiobesity drugs», Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217- 237 (2003).

Entre los antagonistas del neuropéptido Y5 que pueden combinarse con compuestos de fórmula estructural I se incluyen los descritos en la patente de EE.UU. N° 6.335.345 y en el documento WO 01/14376 y los compuestos específicos identificados como GW59884A, GW569180A, LY366377 y COP-71683A.

Entre los antagonistas del receptor cannabinoide CB1 que pueden combinarse con compuestos de fórmula I se incluyen los descritos en la publicación PCT WO 03/007887, patente de EE.UU. N° 5.624.941, como rimona-bant, publicación PCT WO 02/076949, como SLV-319, patente de EE.UU. N° 6.028.084, publicación PCT WO 98/41519, publicación PCT WO 00/10968, publicación PCT WO 99/02499, patente de EE.UU. N° 5.532.237 y patente de EE.UU. N° 5.292.736.

Entre los agonistas del receptor de melanocortina que pueden combinarse con los compuestos de fórmula I se incluyen los descritos en los documentos WO 03/009847, WO 02/068388, WO 99/64002, WO 00/74679, WO 01/70708 y WO 01/70337, así como los descritos en J. D. Speake y col., «Recent advances in the development of melanocortin-4 receptor agonists», Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1631-1638 (2002).

En otro aspecto de la invención, se describe un método de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterole-

5 mia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la fórmula estructural I y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

10 Más especialmente, en otro aspecto de la invención, se describe un método de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

15 Incluso más especialmente, en otro aspecto de la invención, se describe un método de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada entre el grupo compuesto por lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina y rosuvastatina.

20

25 En otro aspecto de la invención, se describe un método de reducción del riesgo de desarrollar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, y las secuelas de dichas afecciones que comprende la administración a un paciente mamífero que necesita de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la fórmula estructural I y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

30

En otro aspecto de la invención, se describe un método para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita de dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la fórmula estructural I y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Más especialmente, se describe un método para el retraso de la aparición o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

Incluso más especialmente, se describe un método para el retraso del inicio o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada entre el grupo compuesto por: lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina y rosuvastatina.

Incluso más especialmente, se describe un método para el retraso de la aparición o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que la estatina es simvastatina.

En otro aspecto de la invención se describe un método para el retraso del inicio o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina y además comprende la administración de un inhibidor de la absorción de colesterol.

Más en particular, en otro aspecto de la invención se describe un método para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollo de aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor

de la HMG-CoA reductasa es una estatina y el inhibidor de la absorción del colesterol es ezetimiba.

5 En otro aspecto de la invención, se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula estructural I, un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por: inhibidores de la DP-IV, agentes sensibilizadores a la insulina seleccionados entre el grupo compuesto por agonistas de PPAR α , agonistas de PPAR γ , agonistas dobles de PPAR α/γ y biguanidas; insulina y miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; inhibidores de α -glucosidasa; antagonistas del receptor de glucagón; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1; GIP, miméticos de GIP y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP; agentes reductores de colesterol seleccionados entre el grupo compuesto por inhibidores de la HMG-CoA reductasa, secuestradores, alcohol nicotínilo, ácido nicotínico o una sal de los mismos; inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa y antioxidantes; agonistas de PPAR δ ; compuestos antiobesidad; inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; agentes antiinflamatorios, excluyendo 10 los glucocorticoides; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B) y antihipertensores que incluyen aquellos que actúan sobre los sistemas angiotensina o renina, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II o inhibidores de renina, como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, 15 quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartán, cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán y valsartán; inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la fabricación de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos

seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y principios farmacéuticamente activos sólidos, líquidos o semilíquidos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma de dosificación adecuada.

5

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que logre la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado.

10

15

Se prefiere la administración parenteral. Es especialmente preferida la administración oral.

Entre las formas de administración idóneas se incluyen, pero sin limitaciones, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidos, polvos, granulados, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, parches, colirios, solución, jarabe, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

20

25

Comprimidos:

mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares, comprimir dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa) y, opcionalmente, granular parte de la mezcla antes de la compresión.

30

Cápsulas:

mezclar el principio (o principios) activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente, granular el polvo, rellenar las cápsulas abiertas con el polvo/granulado, cerrar las cápsulas.

5

Semisólidos (pomadas, geles y cremas):

disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneizar (sólo las cremas).

10

Supositorios (por vía rectal y vaginal):

disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo capaz de licuarse mediante calor (vía rectal: el material vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciar dicha mezcla dentro de los moldes de supositorio, enfriar y sacar los supositorios de los moldes.

15

Aerosoles:

dispersar/disolver el principio o principios activos en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un atomizador.

20

En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden las etapas de procesamiento de medios mecánicos adecuados conocidos en la técnica que transfieren uno o más compuestos según la invención en una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos según la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados entre el grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención. Entre las etapas de procesamiento idóneas se incluyen, pero sin limitaciones,

25

30

combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los medios mecánicos para realizar dichos pasos de procesamiento son conocidos en la técnica a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, al menos un compuesto según esta invención y uno o más compuestos adicionales distintos a los compuestos según la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, que se describen en este documento.

Especialmente idóneos para su uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, zumos y gotas, idóneos para el uso rectal son los supositorios, idóneos para su uso parenteral son las soluciones, especialmente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes, e idóneas para su uso tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Los preparados indicados pueden estar liofilizados y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

Son excipientes idóneos las sustancias orgánicas u inorgánicas que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles de alquileo, glicoles de polietileno, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), preparados de celulosa y/o

fosfatos cálcicos, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

5

Si se desea, pueden añadirse agentes de desintegración, tales como los almidones mencionados anteriormente y, también, almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato cálcico y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados, que, si se desea, sean resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas en solución y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma de administración que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo estando el último en forma de un envoltorio sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve como resistencia a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Pueden usarse diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca shellac, alcohol acetilo, soluciones de preparados adecuados de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las gra-

10

15

20

25

30

geas recubiertas para su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

5 Las sustancias vehículo idóneas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son idóneas para la administración enteral (p. ej., oral) y parenteral o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, poli-
10 etilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, para la administración enteral se usan comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios, para la administración paren-
teral se usan soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes y para la aplicación
15 tópica se usan pomadas, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparaciones para inyección.

Las preparaciones indicadas pueden esterilizarse y/o pueden contener
20 excipientes, como compuestos lubricantes, conservantes, esterilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales que afectan a la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. También pueden contener, si se desea, uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

25 Entre otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral, se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que
30 pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferi-

blemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

- 5 Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las composiciones nuevas de la presente invención para su administración oral incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizadas, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.
- 10 Entre los agentes dispersantes o de suspensión idóneos para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.
- 15 Entre las formulaciones idóneas para la administración parenteral se incluyen soluciones de los compuestos activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales hidrosolubles y soluciones alcalinas. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos
- 20 lipófilos adecuados se incluyen ácidos grasos, por ejemplo, el aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, el oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400).
- 25 Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, como por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.
- 30 Para su administración mediante inhalación, es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gas propulsor (por ejemplo, CO₂ o clorofluoro-

5 carbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso, pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables como, por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

10 Entre las preparaciones farmacéuticas posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos de una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Las bases para supositorios idóneas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los compuestos activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafinados.

20 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos según la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas idóneas, p. ej., sales de amonio cuaternario.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de la presente invención mencionados anteriormente. En general, estos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de la presente invención, que se convierten fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido de la presente invención. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed., H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

10

Los preparados farmacéuticos pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, por ejemplo, un investigador o un médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adversos, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos según la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

25

Las sustancias según la invención se administran generalmente de forma análoga a las preparaciones comerciales. Normalmente, las dosis idóneas que son terapéuticamente eficaces están en el intervalo entre 0,0005 y 1.000 mg, preferiblemente entre 0,005 y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal.

30

5 Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden varias en función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la técnica determinan fácilmente las dosis preferidas de un compuesto determinado mediante una diversidad de medios. Un sistema preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

10 El hospedador, o paciente, puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, p. ej., primate sp, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos, équidos, bóvidos, cánidos, félidos, etc. Los modelos animales son interesantes para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

20 La dosis específica para el paciente individual depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, tasa de excreción, tipo de administración y forma de dosificación que se va a administrar, la combinación farmacéutica y la gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis eficaz terapéutica específica para el paciente individual puede determinarse fácilmente mediante experimentación habitual, por ejemplo, por el doctor o el médico que aconseja o es responsable del tratamiento terapéutico.

30 En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos en cuestión puede ser determinada mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente como para que los principios acti-

vos muestren una reacción relevante, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para la prueba *in vitro*, pueden usarse cultivos celulares de una muestra de biopsia.

5 Incluso sin más detalles, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

10 Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «trabajo convencional» significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario, se añade agua y, si es necesario se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo y diclorometano, las
15 fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de NaHCO₃ saturada, si se desea con agua y solución de NaCl saturada, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, mediante HPLC preparativa y/o cristalización. Si se desea, los compuestos purificados se liofilizan.

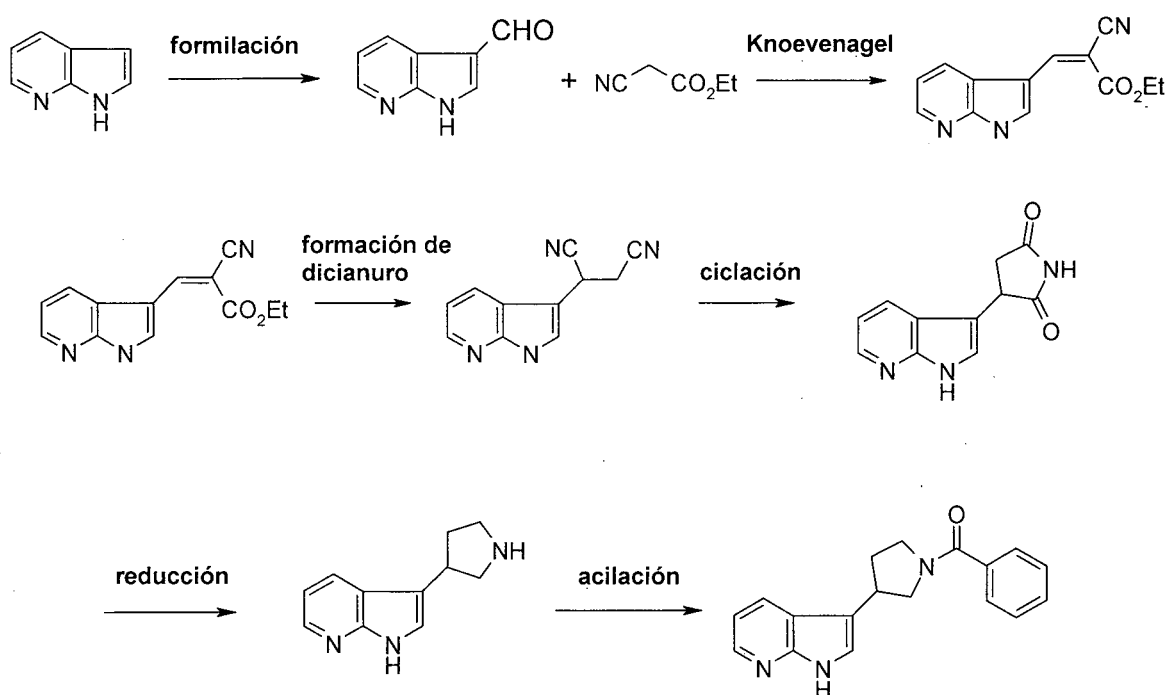
20 Espectrometría de masas (EM): ESI (ionización por electropulverización) (M+H)⁺

Lista de abreviaturas y acrónimos:

25 AcOH: ácido acético; anh: anhídrido; atm: atmósfera(s); BOC: tert-butoxi-carbonilo; CDI: 1,1'-carbonildiimidazol; conc: concentrado; d: día(s); desc: descomposición; DMAC: NN-dimetilacetamida; DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona; DMF: NN-dimetilformamida; DMSO: dimetil-sulfóxido; DPPA: difenilfosforilazida; EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol (100%); Et₂O: éter dietílico; Et₃H: trietilamina; h: hora(s); MeOH: metanol; pet.: éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60°C); temp.: temperatura; THF: tetrahydrofurano; TFA: trifluoro AcOH; Tf: trifluorometanosulfonilo.
30

Los compuestos de fórmula general I de la presente invención pueden prepararse según los procedimientos de los siguientes esquemas 1 y 2 y los ejemplos. En todos los métodos preparativos, todas las materias primas son conocidas o pueden prepararse fácilmente a partir de materias primas conocidas.

Esquema 1



Ejemplo 1

(2-fluorofenil)-[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

Etapas 1: formilación

1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxaldehído

El compuesto se preparó como se describe en Seng-Jun Oh y col. (Bioorg. Med. Chem., 2004, 12, 5505).

Se añadió POCl_3 (45 ml) gota a gota a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno a DMF seco (28 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. Se añadió lentamente 7-azaindol (25 g, 0,21 mol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y, posteriormente, a 80°C durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se introdujo en hielo, se neutralizó con una solución de NaOH 1 N enfriada, se extrajo con acetato de etilo, a continuación con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10), se basificó con una solución de NaOH 1 N y se extrajo de nuevo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta la sequedad hasta obtener un sólido de color naranja (16,3 g).

HPLC-EM (M+1) 147,1

^1H RMN (DMSO-d_6) 7,30 (dd, 1H), 8,36-8,43 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 12,82(s, 1H)

Etapas 2: condensación de Knoevenagel

Éster metílico del ácido 2-ciano-3-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-acrílico

Se tomó 7-azaindol-3-carboxialdehído (3,36 g, 22,99 mol) en 60 ml de metanol y se enfrió a 0°C . Se añadió piperidina (2,5 ml, 25,28 mmol) seguido de cianoacetato etílico (2,23 ml, 25,27 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, a continuación se concentró inactiva con agua y se filtró para obtener un producto sólido de color amarillo (4,07 g).

HPLC-EM (M+1) 228,0

^1H RMN (DMSO-d_6) 3,85 (s, 3H), 7,33 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,65 (s, 1H)

Etapla 3: formación de dicianuro2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-succinonitrilo

5 Se tomó cianoéster (4,42 g, 19,45 mmol) en metanol (60 ml) y agua (12 ml). Se añadió cianuro potásico (2,53 g, 38,85 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2,5 h. La masa de la reacción se concentró después de inactivar con agua, se extrajo con acetato etílico y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación mediante cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂/MeOH (95/05) como eluyente, dio lugar a un producto
10 sólido de color marrón (2,67 g).

HPLC-EM (M+1) 197,0

¹H RMN (DMSO-d₆) 3,46 (d, 2H), 5,02 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H),
15 8,17 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 11,93 (s, 1H)

Etapla 4: ciclación3-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-2,5-diona

20 Se tomó el dicianuro (0,64 g, 3,26 mmol) en (3 ml) de ácido acético glacial y se añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,64 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1,5 h. La mezcla se concentró y se inactivó con agua, seguido de la extracción con acetato etílico. La capa orgánica se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando heptano/acetato etílico (10/90) y, a continuación,
25 acetato etílico como eluyente para obtener un sólido de color naranja (0,368 g).

HPLC-EM (M+1) 216,1

¹H RMN (DMSO-d₆) 2,87 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 7,10 (dd,
30 1H), 7,50 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 11,33 (s, 1H), 11,60 (s, 1H)

Etapla 5: reducción3-pirrolidin-3-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina

5 Se tomó LAH (0,211 g, 5,5 mmol) en un matraz RB y se enfrió a 0-5°C, se añadió THF seco (10 ml) lentamente seguido de diona (0,25 g, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se inactivó con agua, NaOH al 15% y agua. El producto derivado se extrajo con acetato etílico y se concentró hasta obtener un aceite (187 mg) como producto no procesado, que se utilizó en la siguiente fase sin purificación adicional.

10

¹H RMN (DMSO-d₆) 1,78 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,7-3,05 (m, 2H), 3,2-3,45 (m, 3H), 7,03 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 11,37 (s, 1H)

15

Etapla 6: acilación(2-fluorofenil)-[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

20 La amina anterior (0,2 g, 1,08 mmol) se disolvió en DMF (3 ml) y se enfrió a 0°C. A continuación se añadieron HOBt (0,0432 g, 0,318 mmol), EDCI (0,303 g, 1,59 mmol) seguido de trietilamina (0,44 ml) y ácido 2-fluorobenzoico (0,178 g, 1,27 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se inactivó con 20 ml de una solución de bicarbonato sódico al 10% y se extrajo con acetato etílico. El acetato etílico se concentró y se obtuvo en producto puro mediante cromatografía en columna como un sólido de color blanco (0,050 g).

25

HPLC-EM (M+1) 310,1

30

¹H RMN (CDCl₃) 2-2,5 (m, 2H), 3,4-4 (m, 4H), 4,2 (m, 1H), 7-7,5 (m, 6H), 7,9 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 11,25 (s, 1H)

142

Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se describe en el ejemplo 1.

5

Ejemplo 2

(4-metoxi-2-metilfenil)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

HPLC-EM (M+1) 336,0

10

¹H RMN (CDCl₃) 2-2,5 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 3,2-4 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 4,25 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,1-7,3 (m, 3H), 8,0 (dd, 1H), 8,35 (s, 1H), 10,6 (sl, 1H)

15

Ejemplo 3

(Ciclohexil)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

HPLC-EM (M+1) 298,3

20

¹H RMN (CDCl₃) 1-2,5 (m, 13H), 3,4-3,9 (m, 4H), 4,1 (m, 1H), 7,1-7,3 (m, 2H), 8,15 (dd, 1H), 8,35 (s, 1H), 10,8 (sl, 1H)

25

Ejemplo 4

(Piridin-3-il)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

HPLC-EM (M+1) 293,1

30

¹H RMN (MeOD) 2,1-2,5 (m, 2H), 3,6-4 (m, 4H), 4,2 (m, 1H), 7,1 (dd, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,9-8,3 (m, 3H), 8,65 (dd, 1H), 8,8 (s, 1H)

Ejemplo 5

[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-o-tolil-metanona

- 5 HPLC-EM (M+1) 306,3
¹H RMN (CDCl₃) 2,1-2,5 (m, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,3-4,2 (m, 5H), 7,1-7,5 (m, 6H), 8,15-8,3 (m, 2H)

10 **Ejemplo 6**

(2-metil-2-fenil-1)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona

- HPLC-EM (M+1) 334,1
15 ¹H RMN (DMSO-d₆) 1,5 (s, 6H), 1,6-2,2 (m, 2H), 2,6-2,9 (m, 1H), 3,1-3,9 (m, 4H), 6,9-7,5 (m, 7H), 7,9 (dd, 1H), 8,2 (s, 1H)

Ejemplo 7

- 20 (4-dimetilaminofenil)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

HPLC-EM (M+1) 335,1

25

Ejemplo 8

(1-fenilciclopropil)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

- HPLC-EM (M+1) 332,2
30 ¹H RMN (DMSO-d₆) 0,75-1,4 (m, 4H), 1,8-2,2 (m, 2H), 3,1-3,9 (m, 5H), 6,9-7,4 (m, 7H), 7,9 (dd, 1H), 8,2 (s, 1H)

Ejemplo 9

5 2-(4-clorofenil)-2-metil-1-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona

HPLC-EM (M+1) 368,0

¹H RMN (CDCl₃) 1,5 (m, 6H), 1,7-2,3 (m, 2H), 2,8-4,1 (m, 5H), 6,9-7,5 (m, 6H), 7,9 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,6 (s, 1H)

10

Ejemplo 10

15 2-metil-2-fenoxi-1-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona

HPLC-EM (M+1) 350,2

Ejemplo 11

20 (1-4(clorofenil)ciclobutil-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

HPLC-EM (M+1) 380,0

¹H RMN (MeOD) 1,8-2,5 (m, 6H), 2,7-3,25 (m, 4H), 3,5-4 (m, 3H), 6,9-7,5 (m, 6H), 8,0 (dd, 1H), 8,15 (sl, 1H)

25

Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se describe en el ejemplo 1 usando 3-piperidin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en lugar de 3-pirrolidin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

30

Ejemplo 12

2-(4-clorofenoxi)-2-metil-1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona

5 HPLC-EM (M+1) 398,1
¹H RMN (DMSO-d₆) 1,1-1,9 (m, 4H), 1,61 (s, 6H), 2,65-3,2 (m, 3H), 4,6 (d, 2H), 6,8-7,1 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 11,33 (s, 1H)

10 **Ejemplo 13**

2-metil-1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona

15 HPLC-EM (M+1) 501,2

Ejemplo 14

4-(4-fluorofenoxi)-3,3-dimetil-1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1-ona

20 HPLC-EM (M+1) 410,2

Ejemplo 15

25 2-(4-clorofenil)-2-metil-1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona

HPLC-EM (M+1) 382,1

30

Ejemplo 16

[1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-metanona

5 HPLC-EM (M+1) 380,1

Ejemplo 17

4-(4-fluorofenoxi)-3,3-dimetil-1-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-butan-1-ona

10

HPLC-EM (M+1) 396,1

15 ¹H RMN (DMSO-d₆) 1,13 (d, 6H), 2,04 (m, 1H), 2,38 (m, 3H), 3,25-4,05 (m, 7H), 6,91 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 7,33 (dd, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 11,47 (sl, 1H)

Ejemplo 18

[1-(4-fluorofenoxi)-ciclopropil]-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

20

HPLC-EM (M+1) 366,1

25 ¹H RMN (DMSO-d₆) 0,90-1,52 (m, 5H), 2,01 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 3,40-4,25 (m, 4H), 7,03 (m, 3H), 7,05-7,30 (m, 3H), 7,94 (t, 1H), 8,21 (dd, 1H), 11,41 (dl, 1H)

30

Ejemplo 19

[1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etanona

5 HPLC-EM (M+1) 366,1

¹H RMN (DMSO-d₆) 1-1,50 (m, 4H), 2,01 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,40-3,95 (m, 4H), 7,03 (m, 1H), 7,10-7,45 (m, 5H), 7,90 (dd, 1H), 8,21 (t, 1H), 11,45 (sl, 1H)

10

Ejemplo 20

2-(4-clorobencenosulfonil)-1-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolo-1-il]-etanona

15

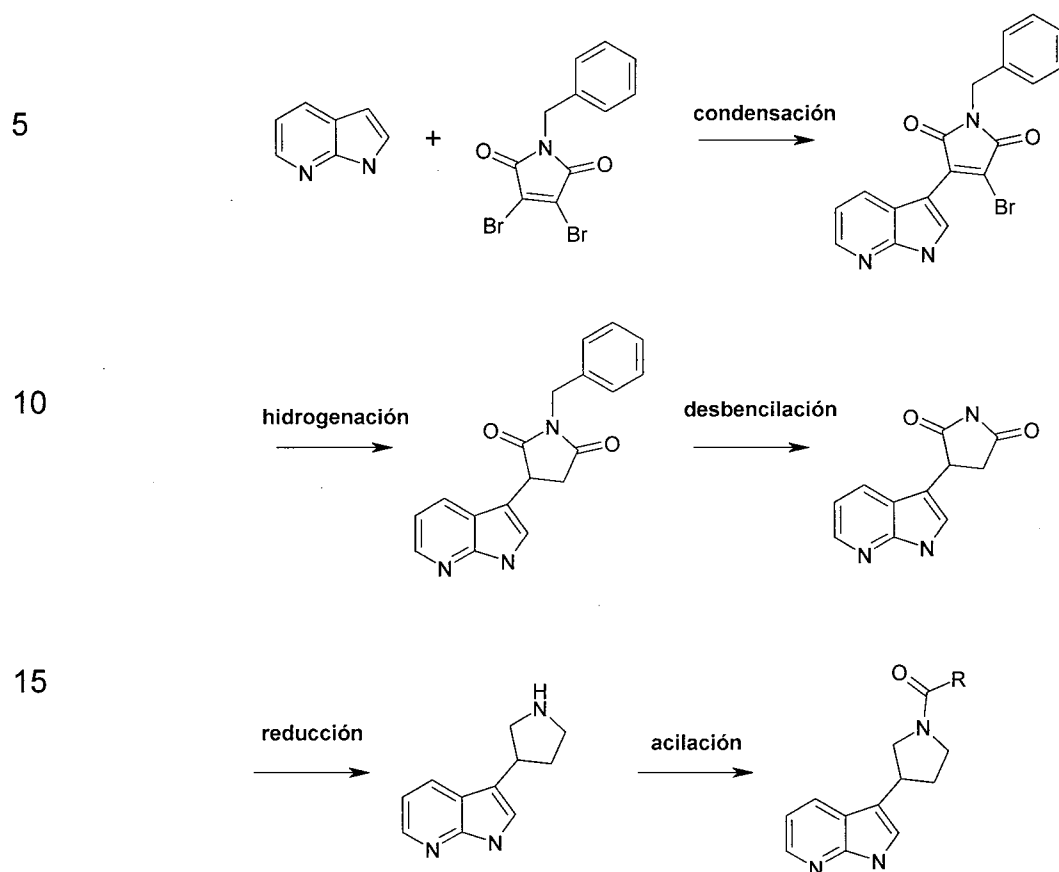
HPLC-EM (M+1) 404,0

¹H RMN (DMSO-d₆) 2,01 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 3,25-4,15 (m, 5H), 4,69 (s, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,01 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 11,50 (sl, 1H)

20

25

30

Esquema 2:**Ejemplo 21****Etapla 1: condensación**1-bencil-3-bromo-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-2,5-diona

El compuesto se preparó según Bioorg. Med. Chem., 2004, 12, 3167.

Se añadió gota a gota una solución de EtMgBr (86,96 ml, 86,96 mmol, 1 M en THF) bajo atmósfera de nitrógeno a una solución de 7-azaindol (10,273 g, 86,96 mmol) en 240 ml de tolueno a temperatura ambiente.

Después de 1,5 h, se añadió gota a gota una solución de 2,3-dibromo-N-bencilmaleimida (10 g, 28,98 mmol) en tolueno (240 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 0,3 h, se añadió CH₂Cl₂ (360 ml) y la

mezcla se calentó a 45°C durante 72 h. La hidrólisis se realizó mediante una solución saturada de NH₄Cl. Después de la extracción con acetato etílico y la concentración al vacío, el compuesto deseado se precipitó a partir del CH₂Cl₂ y se secó (6,92 g de un polvo de color amarillo).

5

HPLC-EM (M+1) 384,0

¹H RMN (DMSO-d₆) 4,72 (s, 2H), 7,15-7,45 (m, 7H), 8,24 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 12,75 (s, 1H)

10

Etapla 2: hidrogenación

1-bencil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-2,5-diona

El bromuro de vinilo (6,8 g, 17,79 mmol) en MeOH (100 ml) se hidrogenó en Pd/C al 5% (0,68 g) a presión (10 bares) durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y concentró hasta la sequedad. El residuo sin procesar se purificó mediante cromatografías ultrarrápida usando CH₂Cl₂, a continuación, CH₂Cl₂/MeOH (97/03) como eluyente para obtener un aceite que se trituró con acetona para obtener 2,23 g del producto deseado como un polvo de color amarillo claro.

15

20

HPLC-EM (M+1) 306,1

¹H RMN (DMSO-d₆) 3,2 (dd, 1H), 3,3 (dd, 1H), 4,38-4,75 (m, 3H), 7,16-7,49 (m, 6H), 7,7 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 12,4 (s, 1H)

Etapla 3: desbencilación

25

(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-2,5-diona

Al compuesto anterior (0,5 g, 1,638 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió AlCl₃ (1,093 g, 8,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. El tolueno se evaporó, se añadió agua y el residuo se extrajo con acetato de etilo. Tras la evaporación, se purificó el producto sin procesar mediante cromatografía ultrarrápida usando como eluyente

30

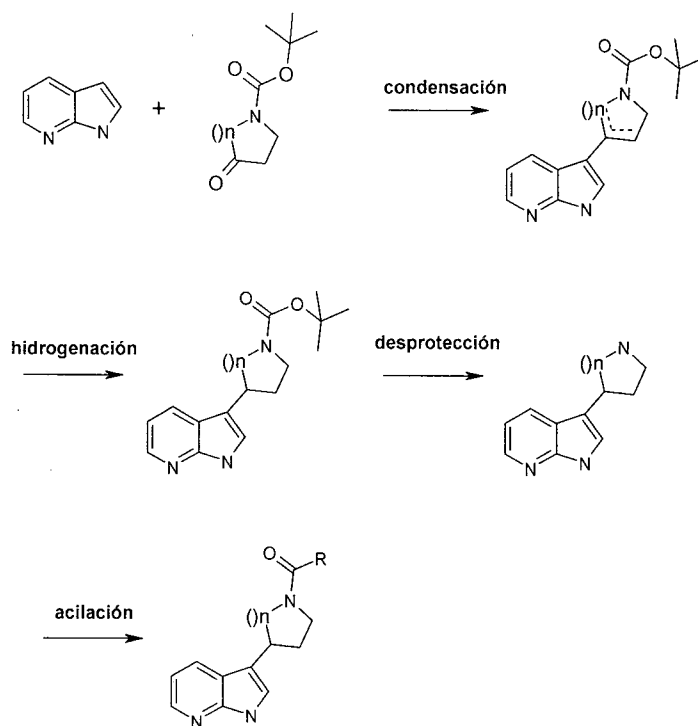
CH₂Cl₂/MeOH (95/05) y se precipitó a partir del éter isopropílico para obtener 0,26 g de un sólido de color marrón.

HPLC-EM (M+1) 216,0

¹H RMN (DMSO-d₆) 2,87 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 11,33 (s, 1H), 11,60 (s, 1H)

Etapas 4 y 5: la reducción y la acilación se realizaron como se ha descrito en el ejemplo 1.

Esquema 3:



Ejemplo 22

Etapas 1: condensación

Éster *tert*-butílico del ácido 5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico y éster *tert*-butílico del ácido 5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico

La mezcla de 7-azaindol (0,5 g, 4,23 mmol), N-Boc-piperidin-3-ona (2,1 g, 10,5 mmol) y KOH 2 M en MeOH (11 ml) se calentó a 60°C durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se colocó en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta la sequedad. El residuo se trituró con una mezcla de cloruro de metileno y heptano. El precipitado se filtró y secó para obtener una mezcla ~75/25 de los productos deseados como un sólido de color amarillo claro (0,356 g). La solución madre (original) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando como eluyente una mezcla de heptano/acetato de etilo de 60/40 a 40/60 para obtener una mezcla ~65/35 de los productos deseados como un polvo de color amarillo claro (0,455 g).

¹H RMN (DMSO-d₆): producto principal 1,51 (d, 9H), 1,92 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 11,64 (sl, 1H), producto secundario 1,46 (s, 9H), 2,30 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,24 (sl, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,56 (sl, 1H), 8,20 (m, 2H), 11,75 (sl, 1H)

Etapla 2: hidrogenación

Éster *tert*-butilico del ácido 3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

Se hidrogenó una mezcla de los isómeros anteriores (0,428 g, 1,43 mmol) en una mezcla 1/1 de MeOH/THF (10 ml) con Pd(OH)₂/C al 10-20% (0,01 g) a presión (10 bares) durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y concentró hasta la sequedad. El residuo sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando como eluyente una

mezcla de heptano/acetato de etilo 60/40 para obtener el producto deseado como un sólido oleoso (0,17 g).

5 ^1H RMN (DMSO- d_6) 1,43 (s, 9H), 1,75-1,85 (m, 3H), 2,04 (dl, 1H), 2,89 (m, 3H), 3,93 (dl, 1H), 4,1 (sl, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 11,45 (sl, 1H)

10 **Etapas 3: desprotección**

3-piperidin-3-il-1H-pirrololo[2,3-b]piridina

15 Al compuesto anterior (93 mg, 0,31 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió 0,232 ml de una solución 4 M de HCl en dioxina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando como eluyente una mezcla de heptano/acetato de etilo 90/10 para obtener el producto deseado como un sólido oleoso (10 mg).

20 ^1H RMN (DMSO- d_6) 1,55-1,75 (m, 3H), 2,02 (sl, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 2H), 3,75 (sl, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 11,40 (sl, 1H)

Etapas 4: la acilación se realizó como se ha descrito en el ejemplo 1.

25 **Ejemplo 23: ensayos: medidas de las constantes de inhibición**

30 Las enzimas 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11beta-HSD1) y de tipo 2 (11beta-HSD2) humanas recombinantes se expresaron en *E. coli*. Las fracciones de microsomas hepáticos de ratón y rata se obtuvieron de TEBU.

El ensayo de la enzima 11beta-HSD1 se realizó en placas de microvaloración de 96 pocillo en un volumen total de 100 µl que contenían tampón Hepes 30 mM, pH 7,4 con EDTA 1 mM, sustrato mezcla de cortisona/NADPH (200 nM/200 µM), G-6-P (1 mM) e inhibiciones en diluciones
5 seriadas. Las reacciones se iniciaron con la adición de 10 µl de 11beta-HSD1 (3 µg) de *E. coli*, o bien como fracciones de microsomal de hígado de rata y ratones (2,5 µg). Después de mezclar, las placas se agitaron durante 150 minutos a 37°C. Las reacciones se terminaron con 10 µl de una solución de parada de ácido 18-beta-glicirretínico. Las determinaciones
10 de los niveles de cortisol en las preparaciones de 11beta-HSD1 se siguieron mediante tecnología de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF, por sus siglas en inglés) (ensayo de cortisol HTRF de Cis bio international).

La actividad se expresa en % del control o concentración que inhibe el
15 50% de la actividad enzimática (IC50).

Este ensayo se aplicó de forma similar a la enzima 11beta-HSD2, donde se usaron cortisol, NAD y carbenoxolona como sustrato, cofactor y agente de parada, respectivamente.

20

25

30

157

5

10

15

20

Nº del ejemplo	Inhibición de 11-beta HSD-1 humana IC50 (µM)	Inhibición de 11-beta HSD-1 murina IC50 (µM)	Inhibición de 11-beta HSD-1 de rata IC50 (µM)	Inhibición de 11-beta HSD-2 humana IC50 (µM)	Relación de selectividad HSD2/HSD1 humanas
Ej. 3	0,54	0,95	0,51	-	-
Ej. 5	0,36	60% del control a 1 µM	-	-	-
Ej. 6	0,025	0,23	0,051	> 10	> 400
Ej. 7	-	0,17	0,043	> 10	-
Ej. 8	0,050	-	0,048	> 10	> 200
Ej. 9	0,0098	-	0,92	> 10	> 1.000
Ej. 11	0,0073	-	1,7	-	-
Ej. 13	1,14	-	-	-	-
Ej. 14	0,11	86 % del control a 1 µM	85 % del control a 1 µM	-	-
Ej. 17	0,016	2,1	-	-	-
Ej. 20	0,029	-	-	-	-

Ejemplo 24: viales para inyección

Una solución de 100 g de un compuesto activo de la presente invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico se ajustó a pH 6,5 en 3 l de agua bides-tilada usando ácido clorhídrico 2 N, se esterilizó por filtración, se colocó en viales para inyección que se liofilizaron en condiciones estériles y se sellaron asépticamente. Cada vial para inyección contiene 5 mg del compuesto activo.

Ejemplo 25: supositorios

Una mezcla de 20 g de un compuesto activo de la presente invención se combinó con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se vertió en los moldes y se dejó enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del compuesto activo.

Ejemplo 26: solución

Se preparó una solución de 1 g de un compuesto activo de la presente invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajustó a pH 6,8, se completó hasta 1 l y se esterilizó por radiación. Esta solución puede usarse en forma de colirio.

Ejemplo 27: pomada

Se mezclaron 500 mg de un compuesto activo de la presente invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo 28: comprimidos

Se comprimió una mezcla de 1 kg de un compuesto activo de la presente invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para obtener comprimidos de forma habitual, de manera que cada comprimido contenga 10 mg de compuesto activo.

Ejemplo 29: comprimidos recubiertos

De forma análoga al ejemplo previo, se prensaron los comprimidos y, a continuación, se recubrieron de forma habitual usando un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

5

Ejemplo 30: cápsulas

Se dispensaron 2 kg de un compuesto activo de la presente invención dentro de cápsulas duras de gelatina de forma habitual, de modo que cada cápsula contenga 20 mg del compuesto activo.

10

15

20

25

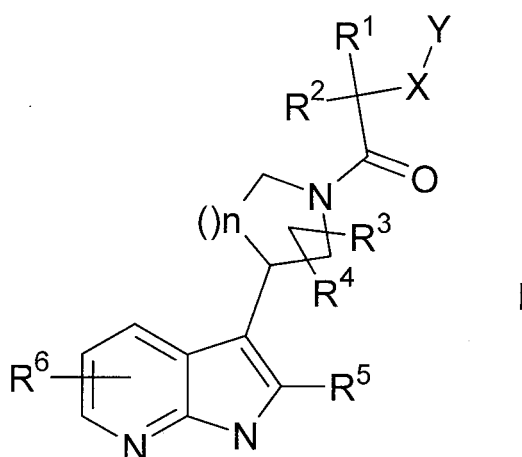
30

Reivindicaciones

1. Compuesto de fórmula I,

5

10



15

donde

R^1 y R^2 son independientemente entre sí H, A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,

R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,

R^5 y R^6 son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal,

20

X es $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$,

Y es A, alcoialquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquioxilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilocarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} o alquioxilo $R^7R^8NC_{1-4}$,

25

R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-7} ,

n es 1 ó 2 y

m es 0 ó 1,

y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mis-

30

mos en todas las proporciones.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

- R^1 y R^2 son independientemente entre sí H, A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
 R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,
 R^5 y R^6 son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal,
5 X es $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$,
Y es A, alcoxialquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquiloalquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquiloalquilo-carbonilo C_{1-4} , alquiloalquilo-carbonilo C_{1-4} o alquiloalquilo $R^7R^8NC_{1-4}$,
10 R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-7} ,
n es 1 y
m es 0 ó 1,
y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que
 R^1 y R^2 son independientemente entre sí A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
20 R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,
 R^5 y R^6 son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal,
X es $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$,
Y es A, alcoxialquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquiloalquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquiloalquilo-carbonilo C_{1-4} , alquiloalquilo-carbonilo C_{1-4} o alquiloalquilo $R^7R^8NC_{1-4}$,
25 R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-7} ,
n es 1 y
m es 0 ó 1,
30 y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que
- R^1 y R^2 son independientemente entre sí A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
- 5 R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,
- R^5 y R^6 son independientemente entre sí H o Hal,
- X es $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$,
- Y es A, alcoxialquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A,
- 10 alquioxilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquioxycarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} o alquioxilo $R^7R^8NC_{1-4}$,
- R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-7} ,
- n es 1 y
- m es 0 ó 1,
- 15 y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que
- 20 R^1 y R^2 son independientemente entre sí A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
- R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,
- R^5 y R^6 son independientemente entre sí H,
- X es $-(C)_m-$,
- 25 Y es ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquioxilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquioxycarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} o alquioxilo $R^7R^8NC_{1-4}$,
- R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-7} ,
- 30 n es 1 y
- m es 0,

y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

- 5 6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que
R¹ y R² son independientemente entre sí H, A, cicloalquilo, haloalquilo,
Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
R³ y R⁴ son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,
R⁵ y R⁶ son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal,
10 X es -(C)_m-, -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-,
Y es A, alcoxilquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o
heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A,
alquiloxilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquiloxicarbo-
nilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄ o alquiloxilo R⁷R⁸NC₁₋₄,
15 R⁷ y R⁸ son independientemente entre sí alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₄₋₇,
n 2 y
m es 0 ó 1,
y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los
mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mis-
20 mos en todas las proporciones.
7. Compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por:
- 25 a) (2-fluorofenil)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-meta-
nona
b) (4-metoxi-2-metilfenil)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-
metanona
c) (Ciclohexil)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
d) (piridin-3-il)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
e) [3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-o-tolil-metanona
30 f) (2-metil-2-fenil-1)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-pro-
pan-1-ona

- g) 4-dimetilaminofenil-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etanona
- h) (1-fenilciclopropil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- 5 i) 2-(4-clorofenil)-2-metil-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona
- j) 2-metil-2-fenoxi-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona
- 10 k) (1-4(clorofenil)ciclobutil-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etanona
- l) 2-(4-clorofenoxi)-2-metil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona
- m) 2-metil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-2-[4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona
- 15 n) 4-(4-fluorofenoxi)-3,3-dimetil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1-ona
- o) 2-(4-clorofenil)-2-metil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona
- 20 p) [1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etanona
- q) 4-(4-fluorofenoxi)-3,3-dimetil-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-butan-1-ona
- r) 1-(4-fluorofenoxi)-ciclopropil-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etanona
- 25 s) [1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-etanona
- t) 2-(4-clorobencenosulfonil)-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etanona
- 30 y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

8. Método para la preparación de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por

- 5 a) un azaindol de formula II, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se formula para obtener el aldehído de fórmula III, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, dicho aldehído de fórmula III se hace reaccionar con cianoacetato de etilo seguido de la adición de Michael de cianuro, ciclación ácida y reducción con hidruro para obtener un pirrolidin-azaindol de fórmula IV, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente; la acilación de dicho pirrolidin-azaindol de fórmula IV, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se realiza con ácido carboxílico activado de fórmula V, donde R^1 , R^2 , X e Y son como se definió anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula I, donde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , X e Y son como se define anteriormente,
- 10 b) un azaindol de formula II, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se condensa con una bromomaleimida de fórmula VI para obtener la pirrolidindiona de fórmula VII, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, la hidrogenación de dicha pirrolidindiona de fórmula VII seguida sucesivamente de desprotección bencílica y reducción con hidruro produce un pirrolidin-azaindol de fórmula IV, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se realiza la acilación de dicho pirrolidin-azaindol de fórmula IV, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, con ácido carboxílico activado de fórmula V, donde R^1 , R^2 , X e Y son como se definió anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula I, donde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , X e Y son como se define anteriormente,
- 15 c) un azaindol de formula II, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se hace reaccionar en medio básico con una cetona de fórmula VIII, donde R^3 , R^4 y n son como se definió anteriormente, para obtener una mezcla de olefinas de fórmulas IX y X, donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definió anteriormente; la hidrogenación
- 20
- 25
- 30

- de dichas olefinas de fórmulas IX y X donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definió anteriormente, seguida de la desprotección del grupo Boc produjo un pirrolidin-azaindol de fórmula XI, donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definió anteriormente, la acilación de dicho pirrolidin-azaindol de fórmula XI, donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definió anteriormente, se hace reaccionar con ácido carboxílico activado de fórmula V, donde R^1 , R^2 , X e Y son como se definió anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X e Y son como se definió anteriormente,
- 5
- 10
- d) un resto X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y/o R^8 según se define en la reivindicación 1, se convierte en otro resto X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y/o R^8 , p. ej., mediante la introducción de un grupo alquilo, o
- 15
- e) un compuesto de fórmula I se aísla y/o trata con un ácido o base, para obtener la sal del mismo.
9. Uso de un Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7 como inhibidor de la enzima 11 β -HSD1.
- 20
10. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento.
11. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que estén causadas, mediadas y/o se propaguen por niveles elevados de cortisol.
- 25
12. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una o más enfermedades o afecciones seleccionadas entre el grupo compuesto por síndrome metabólico, diabetes, especialmente diabetes
- 30

5 mellitus no dependiente de insulina, prediabetes, resistencia a la insulina, baja tolerancia a la glucosa, hiperglucemia, obesidad y trastornos relacionados con el peso, trastornos lipídicos como dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL o niveles elevados de LDL, glaucoma, osteoporosis, efectos
10 mediados por glucocorticoides sobre la función neuronal, como deterioro cognitivo, ansiedad o depresión, enfermedad neurodegenerativa, trastornos inmunitarios como tuberculosis, lepra o psoriasis, hipertensión, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedades cardiovasculares, pancreatitis, retinopatía, neuropatía y nefropatía.

13. Composición farmacéutica caracterizada porque contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según una de la
15 reivindicaciones 1 a 7.

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, caracterizada porque contiene uno o más compuestos adicionales, seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos fisiológicamente aceptables y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7.
20

15. Conjunto (kit) compuesto de envases independientes de
25 a) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7, y
b) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más principios farmacéuticamente activos adicionales distintos a los compuestos según una de la reivindicaciones 1 a 7.
30

16. Proceso para la fabricación de una composición farmacéutica, caracterizado porque uno o más compuestos según una de las reivin-

dicaciones 1 a 7 y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos sólidos, líquidos o semilíquidos y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7, se convierten en una forma de dosificación adecuada.

5

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/008309

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/33 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/051837 A2 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, USA) 4 July 2002 (2002-07-04) abstract; claims; examples	1,8-13, 15,16
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 March 2009		Date of mailing of the international search report 27/03/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer van Laren, Martijn

170

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

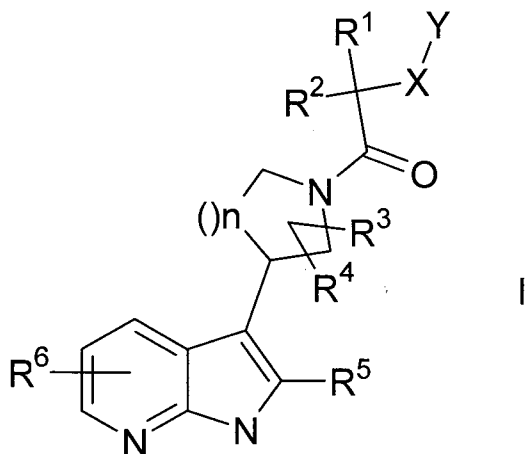
PCT/EP2008/008309

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02051837	A2	04-07-2002	AT 368658 T 15-08-2007
			BR 0116323 A 14-10-2003
			CA 2432654 A1 04-07-2002
			CN 1553910 A 08-12-2004
			DE 60129746 T2 30-04-2008
			DK 1355904 T3 15-10-2007
			EP 1355904 A2 29-10-2003
			ES 2290187 T3 16-02-2008
			HU 0400684 A2 28-07-2004
			JP 2004518668 T 24-06-2004
			MX PA03005432 A 10-09-2003
			NO 20032840 A 20-08-2003
			PL 363241 A1 15-11-2004
			ZA 200305622 A 21-10-2004

(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	C07D 471/004
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s)	MERCK PATENT GMBH
(30) Prioridad	(31) Prioridad 07291325.4	(32) Fecha 05/11/2007	(33) País EP
		(72) Inventor(es)	DENIS CARNIATO Y OTROS
		(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:		05/06/2010
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
	Fecha de presentación de la solicitud:		01/10/2008
	No. de solicitud PCT/EP2008/008309		
(87)	Publicación internacional		
	Fecha:		14/05/2009
	N° publicación:		WO 2009/059666 A1
(54) Título: DERIVADOS DE 7-AZAINDOL COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA 11-BETA-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA DE TIPO 1			

Reivindicación(es):

1. Compuesto de fórmula I,



donde

R¹ y R² son independientemente entre sí H, A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
R³ y R⁴ son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,
R⁵ y R⁶ son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal.

X es $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$,

Y es A, alcóxialquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trissustituídos por Hal, A, alquiloxilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquiloxycarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄ o alquiloxilo R^RR^SNC₁₋₄.

R⁷ y R⁸ son independientemente entre sí alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₄₋₇,

n es 1 ó 2 y

m es 0 ó 1,

y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ y R² son independientemente entre sí H, A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo.

R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,

R⁵ y R⁶ son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal.

X es $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$,

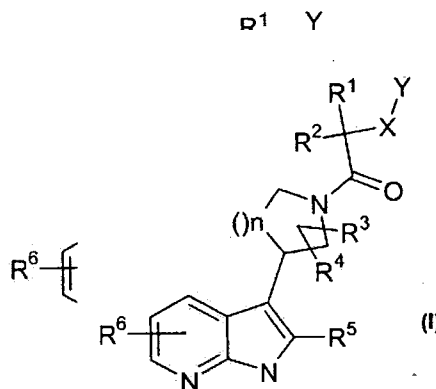
Y es A, alcóxialquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituídos por Hal, A, alquiloxilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄ o alquiloxilo R⁷R⁸NC₁₋₄.

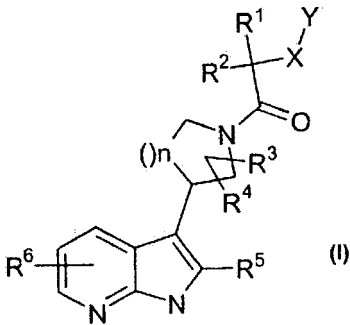
R⁷ y R⁸ son independientemente entre sí alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₄₋₇.

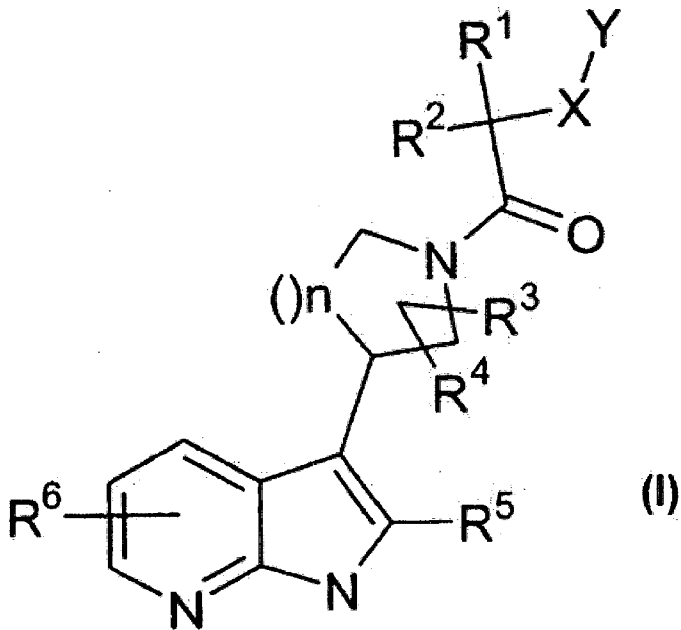
n es 1 y

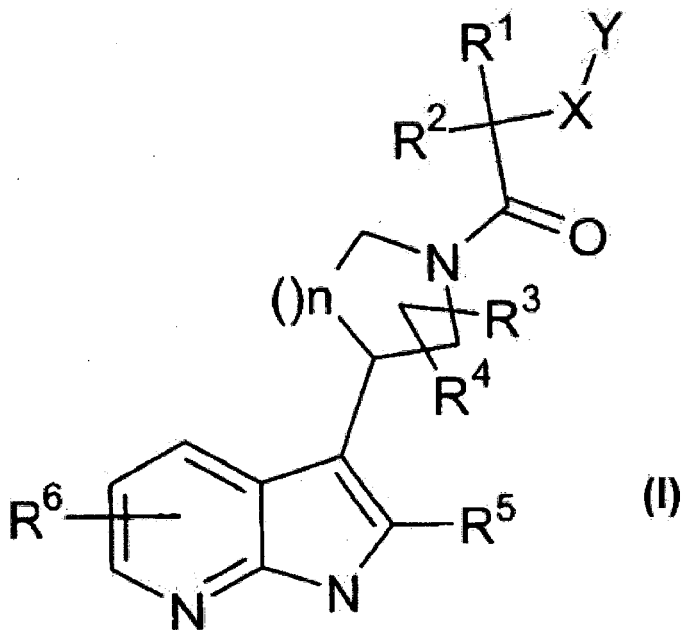
m es 0 ó 1,

y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.









173

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 27,576
FECHA : ABRIL 12 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-053458-00000-0000

Fecha: 2010-05-05 16:11:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 175

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175534542	12/04/2010	49,791,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

010:09266-841-021-7

174

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 20,538
FECHA : MARZO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-053458-00000-0000

Fecha: 2010-05-05 16:11:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 175

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175526956	15/03/2010	56,869,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	155,000.00
		TOTAL :	\$ 155,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:09266 841-021-7.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 27,608
FECHA : ABRIL 12 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-053458-00000-0000

Fecha: 2010-05-05 16:11:36

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 175

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175534542	12/04/2010	49,791,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Código: 09266-841-021-7.



No. 10-053458- -00000-0000

Fecha: 2010-05-05 16:11:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 175

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DL ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK PATENT GMBH

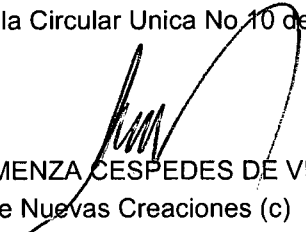
REFERENCIA	Radicación No.	10 053458
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/008309
	Fecha inicio fase nacional	05/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 08148

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001:


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

25 JUN. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____
adpa11