



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

10-54276

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: ACIDO 4-[4-(2-ADAMANTILCARBAMOIL)-5-TERT-BUTILPIRAZOL-1-IL]BENZOICO - 465

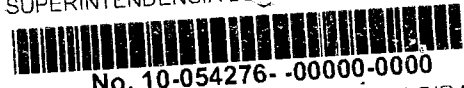
SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-SE-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 06 de Mayo de 2010

P2010/000059



No. 10-054276-00000-0000

Fecha: 2010-05-06 16:39:44
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASE NACIONAL
Folios: 88

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000059

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: ASTRAZENECA ABDirección: S-SE-151 85 SödertäljeNacionalidad o Domicilio: SueciaLugar de Constitución: Suecia

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: J. IAN RAISBECKDirección: Diagonal 34 No. 5-28 BogotáTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996TP 135.799INVENTOR (ES)
(72)Nombre: 1) Martin PACKER, 2) James SCOTT, 3) Andrew STOCKER,
4) Paul Robert Owen TAMOREDirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield
Cheshire SK10 4TG, Gran BretañaNacionalidad o Domicilio: Británica

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/051029Fecha Noviembre 5, 2008Publicación Internacional No. WO 2009/060232Fecha Mayo 14, 2009

6

Título (54) ACIDO 4-[4-(2-ADAMANTILCARBAMOIL)-5-TERT-BUTILPIRAZOL
-1-IL]BENZOICO - 465Clasificación Internacional (51) A61K 31/415, C07D 231/14, A61P 3/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

PK

(32) Fecha

Noviembre 6, 2007

Febrero 4, 2008

(31) Número de Solicitud

60/985,735

108/2008

9

Comprobante de pago No. 10-Fecha Mayo 5, 2010

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 08-129.814

☐

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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12.

☐

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.

☐

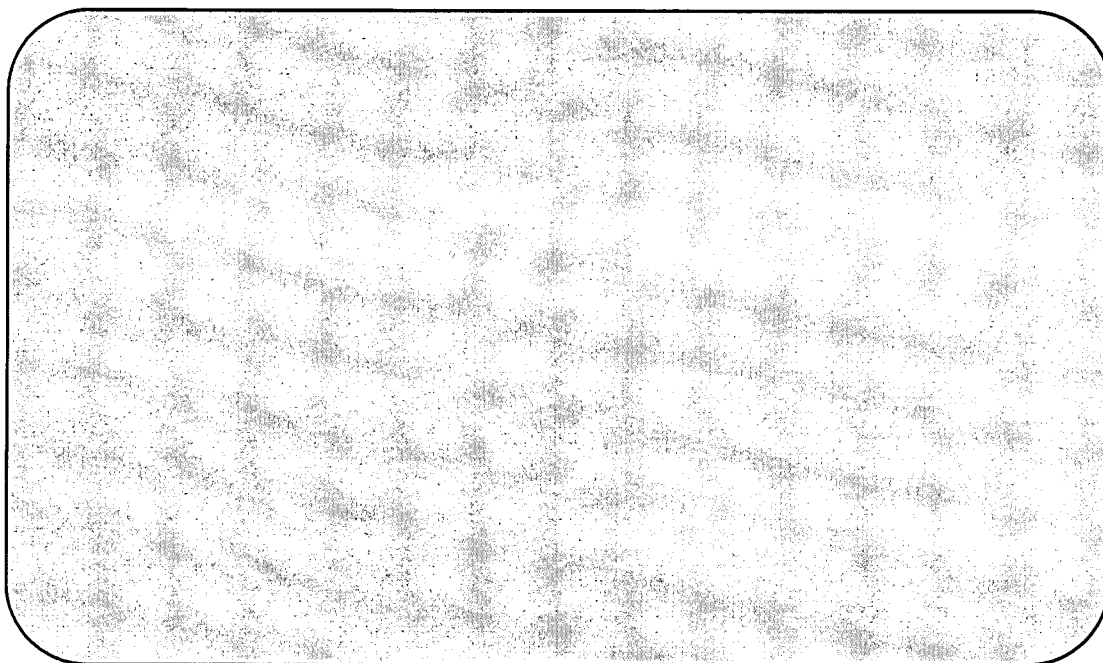
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

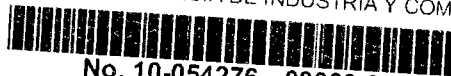
J. Ian Raisbeck
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 35,518
FECHA : MAYO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054276- -00000-0000

Fecha: 2010-05-06 16:39:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	6238665	05/05/2010	4,158,000.00
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174686676	05/05/2010	706,000.00
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174686680	05/05/2010	1,412,000.00
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174695205	05/05/2010	706,000.00

***** 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. _____

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo.

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex officio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

5

	APOSTILLE (Convention du La Haye du 5 octobre 1961)
1. País:	Suecia
	<u>El presente documento público</u>
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	<u>Certificado</u>
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4070
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

6

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

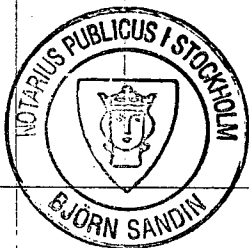
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp:

10. Signature:



Björn Sandin

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Mour
Natalia Castro

Zayde Chahí
Simón Salina
Alexander Agudiel
Camilo A. Rodríguez
Lina Mosquera
Catalina Barbatofan

Of Counsel
Guillermo Chahí
Graciela Mel
Jacqueline Chaparr
Cruz E. de Moncalean

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in


AstraZeneca AB
domiciliado en
Vastra-Malarehamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Mour and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Mour y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente; responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

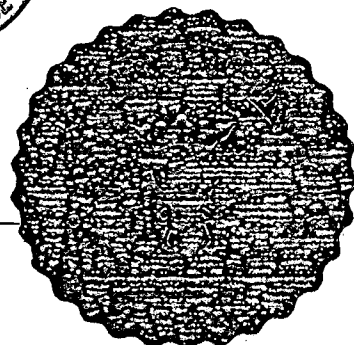
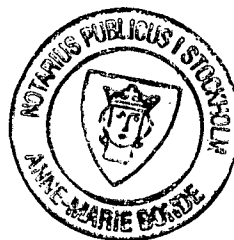

Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha:

24 OCTOBER 2007

City/Country/Ciudad,País:

SÖDERTÄLJE



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

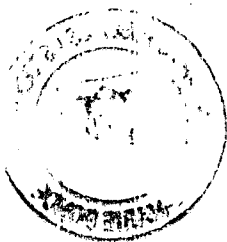
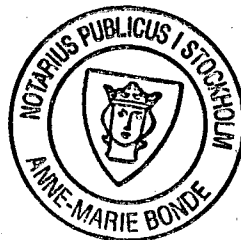
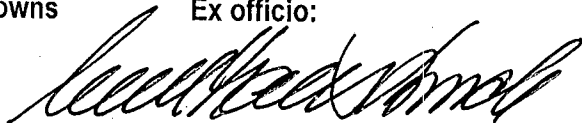
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



Anders Burén
Authorized Signatory



MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in:

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

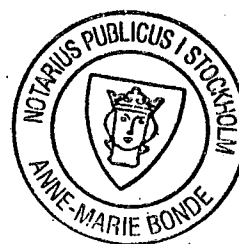
4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)



Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 - Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (llegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.

(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLE (Convention du La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Suecia
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
<u>Certificado</u>	
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4070
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

12

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

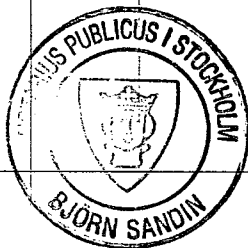
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp:

10. Signature:



[Handwritten signature]

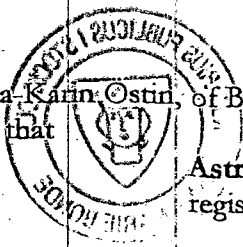
Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se



Certificate of Good Standing

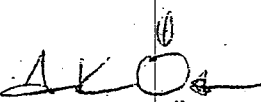
I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that



AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

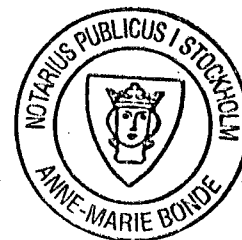

Anna-Karin Östin



Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason.

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

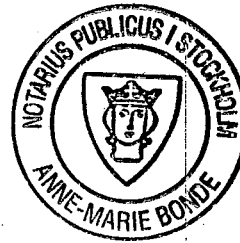
duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26

Crowns Ex officio:



14

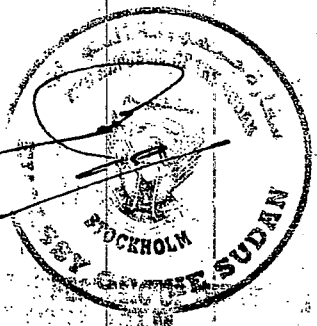
11426
The Ministry for Foreign
Affairs in Stockholm, hereby
certifies that
Mr. *Anna-Karin Jön*

Swedish Companies Registration
Office, *Sundsvall*

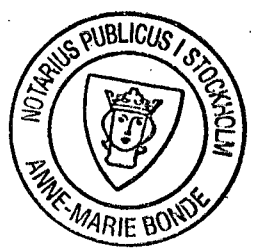
has issued and signed the
foregoing attestation in his
official capacity

For Stockholm this *14th* day of *August*
2007

Agnete Söderlund



SIGNATURE OF *Agnete Söderlund*
AND STAMP OF: *SE MFA*
SIGNATURE: *Mohamed Hussein*
DATE: *20-08-07*



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/060232 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/415 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2008/051029

(22) International Filing Date:

5 November 2008 (05.11.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/985,735	6 November 2007 (06.11.2007)	US
108/2008	4 February 2008 (04.02.2008)	PK
PCT/GB2008/000454		
	11 February 2008 (11.02.2008)	GB
61/082,304	21 July 2008 (21.07.2008)	US

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant (for MG only): **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **PACKER, Martin** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). **SCOTT, James, Stewart** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley

Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). **STOCKER, Andrew** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). **WHIT-TAMORE, Paul, Robert, Owen** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agent: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(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, 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.

(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).

Published:

— with international search report

(54) Title: 4-[4-(2-ADAMANTYLCARBAMOYL)-5-TERT-BUTYL-PYRAZOL-1-YL]BENZOIC ACID - 465

(57) Abstract: 4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid and pharmaceutically-acceptable salts thereof and a particular crystalline form of the Agent (Form 1); their use in the inhibition of 11 β HSD1, processes for making them and pharmaceutical compositions comprising them are also described.



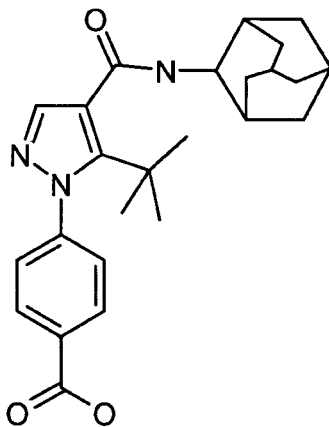
WO 2009/060232 A1

76

4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid - 465

This invention relates to 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid (the Agent) and pharmaceutically-acceptable salts thereof and a particular crystalline form of the Agent (Form 1). The Agent possesses human 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enzyme (11 β HSD1) inhibitory activity and accordingly has value in the treatment of disease states including metabolic syndrome and are useful in methods of treatment of a warm-blooded animal, such as man. The invention also relates to processes for the manufacture of the Agent, processes for the manufacture of a crystalline form of the Agent (Form 1), to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments to inhibit 11 β HSD1 in a warm-blooded animal, such as man.

The Agent is illustrated in Formula (I) hereinafter:



Glucocorticoids (cortisol in man, corticosterone in rodents) are counter regulatory hormones i.e. they oppose the actions of insulin (Dallman MF, Strack AM, Akana SF et al. 1993; Front Neuroendocrinol 14, 303-347). They regulate the expression of hepatic enzymes involved in gluconeogenesis and increase substrate supply by releasing glycerol from adipose tissue (increased lipolysis) and amino acids from muscle (decreased protein synthesis and increased protein degradation). Glucocorticoids are also important in the differentiation of pre-adipocytes into mature adipocytes which are able to store triglycerides (Bujalska IJ et al. 1999; Endocrinology 140, 3188-3196). This may be critical in disease states where glucocorticoids induced by "stress" are associated with central obesity which itself is a strong risk factor for type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease (Bjorntorp P & Rosmond R 2000; Int. J. Obesity 24, S80-S85).

It is now well established that glucocorticoid activity is controlled not simply by secretion of cortisol but also at the tissue level by intracellular interconversion of active cortisol and inactive cortisone by the 11-beta hydroxysteroid dehydrogenases, 11 β HSD1 (which activates cortisone) and 11 β HSD2 (which inactivates cortisol) (Sandeep TC & Walker BR 2001 Trends in Endocrinol & Metab. 12, 446-453). That this mechanism may be important in man was initially shown using carbenoxolone (an anti-ulcer drug which inhibits both 11 β HSD1 and 2) treatment which (Walker BR et al. 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159) leads to increased insulin sensitivity indicating that 11 β HSD1 may well be regulating the effects of insulin by decreasing tissue levels of active glucocorticoids (Walker BR et al. 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159).

Clinically, Cushing's syndrome is associated with cortisol excess which in turn is associated with glucose intolerance, central obesity (caused by stimulation of pre-adipocyte differentiation in this depot), dyslipidaemia and hypertension. Cushing's syndrome shows a number of clear parallels with metabolic syndrome. Even though the metabolic syndrome is not generally associated with excess circulating cortisol levels (Jessop DS et al. 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 4109-4114) abnormally high 11 β HSD1 activity within tissues would be expected to have the same effect. In obese men it was shown that despite having similar or lower plasma cortisol levels than lean controls, 11 β HSD1 activity in subcutaneous fat was greatly enhanced (Rask E et al. 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 1418-1421). Furthermore, the central fat, associated with the metabolic syndrome expresses much higher levels of 11 β HSD1 activity than subcutaneous fat (Bujalska IJ et al. 1997; Lancet 349, 1210-1213). Thus there appears to be a link between glucocorticoids, 11 β HSD1 and the metabolic syndrome.

11 β HSD1 knock-out mice show attenuated glucocorticoid-induced activation of gluconeogenic enzymes in response to fasting and lower plasma glucose levels in response to stress or obesity (Kotelevtsev Y et al. 1997; Proc. Natl. Acad. Sci USA 94, 14924-14929) indicating the utility of inhibition of 11 β HSD1 in lowering of plasma glucose and hepatic glucose output in type 2 diabetes. Furthermore, these mice express an anti-atherogenic lipoprotein profile, having low triglycerides, increased HDL cholesterol and increased apo-lipoprotein AI levels. (Morton NM et al. 2001; J. Biol. Chem. 276, 41293-41300). This phenotype is due to an increased hepatic expression of enzymes of fat

catabolism and PPAR α . Again this indicates the utility of 11 β HSD1 inhibition in treatment of the dyslipidaemia of the metabolic syndrome.

The most convincing demonstration of a link between the metabolic syndrome and 11 β HSD1 comes from recent studies of transgenic mice over-expressing 11 β HSD1 (Masuzaki H et al. 2001; Science 294, 2166-2170). When expressed under the control of an adipose specific promoter, 11 β HSD1 transgenic mice have high adipose levels of corticosterone, central obesity, insulin resistant diabetes, hyperlipidaemia and hyperphagia. Most importantly, the increased levels of 11 β HSD1 activity in the fat of these mice are similar to those seen in obese subjects. Hepatic 11 β HSD1 activity and plasma corticosterone levels were normal, however, hepatic portal vein levels of corticosterone were increased 3 fold and it is thought that this is the cause of the metabolic effects in liver.

Overall it is now clear that the complete metabolic syndrome can be mimicked in mice simply by overexpressing 11 β HSD1 in fat alone at levels similar to those in obese man.

11 β HSD1 tissue distribution is widespread and overlapping with that of the glucocorticoid receptor. Thus, 11 β HSD1 inhibition could potentially oppose the effects of glucocorticoids in a number of physiological/pathological roles. 11 β HSD1 is present in human skeletal muscle and glucocorticoid opposition to the anabolic effects of insulin on protein turnover and glucose metabolism are well documented (Whorwood CB et al. 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 2296-2308). Skeletal muscle must therefore be an important target for 11 β HSD1 based therapy.

Glucocorticoids also decrease insulin secretion and this could exacerbate the effects of glucocorticoid induced insulin resistance. Pancreatic islets express 11 β HSD1 and carbenoxolone can inhibit the effects of 11-dehydrocorticosterone on insulin release (Davani B et al. 2000; J. Biol. Chem. 275, 34841-34844). Thus in treatment of diabetes 11 β HSD1 inhibitors may not only act at the tissue level on insulin resistance but also increase insulin secretion itself.

Skeletal development and bone function is also regulated by glucocorticoid action. 11 β HSD1 is present in human bone osteoclasts and osteoblasts and treatment of healthy volunteers with carbenoxolone showed a decrease in bone resorption markers with no

change in bone formation markers (Cooper MS et al 2000; Bone 27, 375-381). Inhibition of 11 β HSD1 activity in bone could be used as a protective mechanism in treatment of osteoporosis.

Glucocorticoids may also be involved in diseases of the eye such as glaucoma.

- 5 11 β HSD1 has been shown to affect intraocular pressure in man and inhibition of 11 β HSD1 may be expected to alleviate the increased intraocular pressure associated with glaucoma (Rauz S et al. 2001; Investigative Ophthalmology & Visual Science 42, 2037-2042).

- There appears to be a convincing link between 11 β HSD1 and the metabolic syndrome both in rodents and in humans. Evidence suggests that a drug which specifically
10 inhibits 11 β HSD1 in type 2 obese diabetic patients will lower blood glucose by reducing hepatic gluconeogenesis, reduce central obesity, improve the atherogenic lipoprotein phenotype, lower blood pressure and reduce insulin resistance. Insulin effects in muscle will be enhanced and insulin secretion from the beta cells of the islet may also be increased.

- 15 Currently there are two main recognised definitions of metabolic syndrome.

- 1) The Adult Treatment Panel (ATP III 2001 JMA) definition of metabolic syndrome indicates that it is present if the patient has three or more of the following symptoms:
Waist measuring at least 40 inches (102 cm) for men, 35 inches (88 cm) for women;
Serum triglyceride levels of at least 150 mg/dl (1.69 mmol/l);
20 HDL cholesterol levels of less than 40 mg/dl (1.04 mmol/l) in men, less than 50 mg/dl (1.29 mmol/l) in women;
Blood pressure of at least 135/80 mm Hg; and / or Blood sugar (serum glucose) of at least 110 mg/dl (6.1 mmol/l).

- 2) The WHO consultation has recommended the following definition which does not
25 imply causal relationships and is suggested as a working definition to be improved upon in due course:

The patient has at least one of the following conditions: glucose intolerance, impaired glucose tolerance (IGT) or diabetes mellitus and/or insulin resistance; together with two or more of the following:

- 30 Raised Arterial Pressure;
Raised plasma triglycerides
Central Obesity

Microalbuminuria

We have found that the Agent, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, is an effective 11 β HSD1 inhibitor, and accordingly has value in the treatment of disease states associated with metabolic syndrome. We have also found that the compound of the invention has improved properties, which would make it a better candidate for use as pharmaceuticals.

Accordingly the invention relates to 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

A suitable pharmaceutically-acceptable salt of a compound of the invention is, for example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric or maleic acid. In addition a suitable pharmaceutically-acceptable salt of a compound of the invention which is sufficiently acidic is an alkali metal salt, for example a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or a salt with an organic base which affords a physiologically-acceptable cation, for example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms, which possess 11 β HSD1 inhibitory activity.

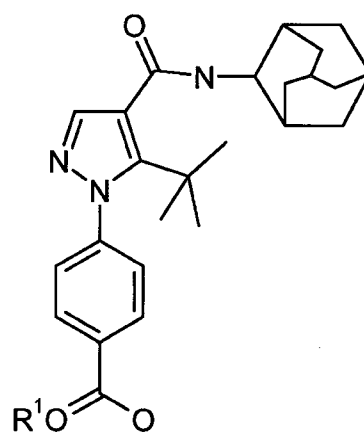
The invention also relates to in vivo hydrolysable esters of a compound of the Agent. In vivo hydrolysable esters are those esters that are broken down in the animal body to produce the parent carboxylic acid.

In one embodiment of the invention is provided 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid. In an alternative embodiment are provided pharmaceutically-acceptable salts of 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid.

Another aspect of the present invention provides a process for preparing the Agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof which process (wherein variable groups are, unless otherwise specified, as defined in formula (1)) comprises any one of processes a) or b):

a) hydrolysis of an ester of formula (2):

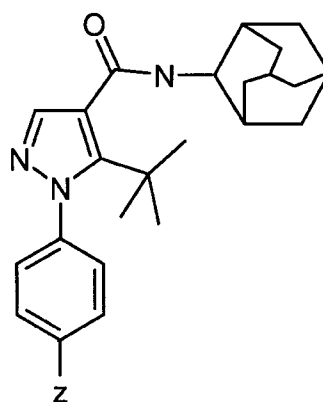
6



(2)

wherein R¹ is an alkyl or aryl group; or

b) converting Z in a compound of the formula (3):



(3)

into a carboxy group, wherein Z is an functional group capable of conversion into a carboxylic acid;

and thereafter if necessary or desirable forming a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

10 Sutable conditions for the above processes a) to b) are as follows.

Process a) may be carried out under either acidic or basic conditions dependant on the nature of the ester group (R¹) but typically may be carried out under basic conditions, for example with aqueous sodium hydroxide, using a suitable solvent such as methanol for example. Typically the reaction is carried out at ambient temperature, however some esters
 15 may require cleavage using Microwave or conventional heating, for example at temperatures between 30-100°C. Examples of suitable values for R¹ include methyl, ethyl, tert-butyl, phenyl, benzyl and paramethoxybenzyl, particularly methyl or ethyl.

An example of process b) is the conversion of an aryl halide into an aryl carboxylic acid through the use of metal-catalysed carbonylation. Examples of such processes are known to the art and are carried out in a suitable solvent such as ethanol/dioxane for example using a suitable catalyst, or combination of catalysts, for example, Herrmann's catalyst together with Fu's salt in the presence of a suitable source of carbon monoxide, for example, molybdenum hexacarbonyl or gaseous CO typically in the presence of a suitable base, or combination of bases for example DMAP/DIPEA. Typically the reaction is carried out at elevated temperature using Microwave or conventional heating, for example at temperatures between 100-180°C. It will be appreciated by those skilled in the art that the choice of solvent will depend on the nature of the product isolated, for example alcoholic solvents will tend to lead to isolation of the ester which may be subsequently cleaved on work-up of the reaction to give the appropriate acid. It will also be appreciated by those skilled in the art that compounds of formula (3) may be accessed by all of the methods used to describe the synthesis of compounds of formula (2).

It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in the compounds. The instances where protection is necessary or desirable and suitable methods for protection are known to those skilled in the art. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (for illustration see T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Thus, if reactants include groups such as amino, carboxy or hydroxy it may be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein.

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulphuric or

73

phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example hydroxylamine, or with hydrazine.

A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art.

Another aspect of the invention relates to a crystalline form of 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-*tert*-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid (Form 1), which has an X-ray diffraction pattern with at least one specific peak at about 2- θ = 16.8.

The 2- θ (θ) values were measured using CuK α radiation.

According to the present invention there is provided a crystalline form, Form 1, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at about 2- θ = 16.8° and 18.5°.



According to the present invention there is provided a crystalline form, Form 1, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at about 2-theta = 16.8, 18.5 and 14.4°.

According to the present invention there is provided a crystalline form, Form 1,
5 which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at about 2-theta = 16.8, 18.5, 14.4, 13.9 and 19.8°.

According to the present invention there is provided a crystalline form, Form 1, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at about 2-theta = 16.8, 18.5, 14.4, 13.9, 19.8, 20.1, 15.8, 22.6, 19.4 and 20.4°.

10 According to the present invention there is provided crystalline form, Form 1 which has an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as the X-ray powder diffraction pattern, using CuK α radiation, shown in Figure 1.

According to the present invention there is provided crystalline form, Form 1, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = °
15 plus or minus 0.5° 2-theta.

According to the present invention there is provided a crystalline form, Form 1, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 16.8° plus or minus 0.5° 2-theta.

According to the present invention there is provided a crystalline form, Form 1,
20 which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at 2-theta = 16.8° and 18.5° wherein said values may be plus or minus 0.5° 2-theta.

According to the present invention there is provided a crystalline form, Form 1, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2-theta = 16.8, 18.5 and 14.4° wherein said values may be plus or minus 0.5° 2-theta.

25 According to the present invention there is provided a crystalline form, Form 1, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2-theta = 16.8, 18.5, 14.4, 13.9 and 19.8° wherein said values may be plus or minus 0.5° 2-theta.

According to the present invention there is provided a crystalline form, Form 1, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2-theta = 16.8, 18.5,
30 14.4, 13.9, 19.8, 20.1, 15.8, 22.6, 19.4 and 20.4° wherein said values may be plus or minus 0.5° 2-theta.

According to the present invention there is provided a crystalline form, Form 1, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at 2-theta = 16.8°.

According to the present invention there is provided a crystalline form, Form 1, which has an X-ray powder diffraction pattern with at least two specific peaks at 2-theta = 16.8 and 18.5 °.

According to the present invention there is provided crystalline form, Form 1, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2-theta = 16.8, 18.5 and 14.4°.

According to the present invention there is provided crystalline form, Form 1, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2-theta = 16.8, 18.5, 14.4, 13.9 and 19.8°.

According to the present invention there is provided crystalline form, Form 1, which has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2-theta = 16.8, 18.5, 14.4, 13.9, 19.8, 20.1, 15.8, 22.6, 19.4 and 20.4°.

According to the present invention there is provided crystalline form, Form 1, which has an X-ray powder diffraction pattern, using CuKα radiation, as shown in Figure 1.

Table A
Ten most Prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid (Form 1)

Angle 2-Theta (2θ)	Intensity %	Relative Intensity
16.845	100.0	vs
18.511	65.9	vs
14.408	36.5	vs
13.874	23.8	s
19.772	23.2	s
20.105	18.3	s
15.758	16.4	s

22.621	15.0	s
19.400	14.6	s
24.408	14.5	s

vs = very strong

s = strong

DSC analysis shows Form 1 has an onset of melting at 308.8°C and a peak at
5 310.5°C. The DCS thermogram is depicted in Figure 2.

When it is stated that the present invention relates to a crystalline form of Form 1,
the degree of crystallinity is conveniently greater than about 60%, more conveniently
greater than about 80%, preferably greater than about 90% and more preferably greater
than about 95%. Most preferably the degree of crystallinity is greater than about 98%.

10 The Form 1 provides X-ray powder diffraction patterns substantially the same as
the X-ray powder diffraction patterns shown in Figure 1 and has substantially the ten most
prominent peaks (angle 2-theta values) shown in Table A. It will be understood that the 2-
theta values of the X-ray powder diffraction pattern may vary slightly from one machine to
another or from one sample to another, and so the values quoted are not to be construed as
15 absolute.

It is known that an X-ray powder diffraction pattern may be obtained which has one
or more measurement errors depending on measurement conditions (such as equipment or
machine used). In particular, it is generally known that intensities in an X-ray powder
diffraction pattern may fluctuate depending on measurement conditions. Therefore it
20 should be understood that the Form 1 of the present invention is not limited to the crystals
that provide X-ray powder diffraction patterns identical to the X-ray powder diffraction
pattern shown in Figure 1, and any crystals providing X-ray powder diffraction patterns
substantially the same as those shown in Figure 1 fall within the scope of the present
invention. A person skilled in the art of X-ray powder diffraction is able to judge the
25 substantial identity of X-ray powder diffraction patterns.

Persons skilled in the art of X-ray powder diffraction will realise that the relative
intensity of peaks can be affected by, for example, grains above 30 microns in size and
non-unitary aspect ratios, which may affect analysis of samples. The skilled person will
also realise that the position of reflections can be affected by the precise height at which

the sample sits in the diffractometer and the zero calibration of the diffractometer. The surface planarity of the sample may also have a small effect. Hence the diffraction pattern data presented are not to be taken as absolute values. (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

Generally, a measurement error of a diffraction angle in an X-ray powder diffractogram is about 5% or less, in particular plus or minus 0.5° 2-theta, and such degree of a measurement error should be taken into account when considering the X-ray powder diffraction pattern in Figure 1 and when reading Tables A. Furthermore, it should be understood that intensities might fluctuate depending on experimental conditions and sample preparation (preferred orientation).

Details of Techniques Used

X-Ray Powder Diffraction

Table B

% Relative Intensity*	Definition
25 - 100	vs (very strong)
10 - 25	s (strong)
3 - 10	m (medium)
1 - 3	w (weak)

* The relative intensities are derived from diffractograms measured with fixed slits

Analytical Instrument: Siemens D5000.

The X-ray powder diffraction spectra were determined by mounting a sample of the crystalline material on a Siemens single silicon crystal (SSC) wafer mount and spreading out the sample into a thin layer with the aid of a microscope slide. The sample was spun at 30 revolutions per minute (to improve counting statistics) and irradiated with X-rays generated by a copper long-fine focus tube operated at 40kV and 40mA with a wavelength of 1.5406 angstroms. The collimated X-ray source was passed through an automatic variable divergence slit set at V20 and the reflected radiation directed through a 2mm antiscatter slit and a 0.2mm detector slit. The sample was exposed for 1 second per 0.02 degree 2-theta increment (continuous scan mode) over the range 2 degrees to 40 degrees 2-



theta in theta-theta mode. The running time was 31 minutes and 41 seconds. The instrument was equipped with a scintillation counter as detector. Control and data capture was by means of a Dell Optiplex 686 NT 4.0 Workstation operating with Diffract+ software. Persons skilled in the art of X-ray powder diffraction will realise that the relative intensity of peaks can be affected by, for example, grains above 30 microns in size and non-unitary aspect ratios that may affect analysis of samples. The skilled person will also realise that the position of reflections can be affected by the precise height at which the sample sits in the diffractometer and the zero calibration of the diffractometer. The surface planarity of the sample may also have a small effect. Hence the diffraction pattern data presented are not to be taken as absolute values.

Differential Scanning Calorimetry

Analytical Instrument: TA Instruments Q1000 DSC.

Typically less than 5mg of material contained in a 40µl aluminium pan fitted with a lid was heated over the temperature range 25°C to 325°C at a constant heating rate of 10°C per minute. A purge gas using nitrogen was used - flow rate 100ml per minute.

As stated hereinbefore the Agent possesses 11βHSD1 inhibitory activity. These properties may be assessed using the following assay.

Assays

The conversion of cortisone to the active steroid cortisol by 11βHSD1 oxo-reductase activity, can be measured using a competitive homogeneous time resolved fluorescence assay (HTRF) (CisBio International, R&D, Administration and Europe Office, In Vitro Technologies — HTRF® / Bioassays BP 84175, 30204 Bagnols/Cèze Cedex, France. Cortisol bulk HTRF kit: Cat No. 62CORPEC).

The evaluation of the compound described herein was carried out using a baculovirus expressed N terminal 6-His tagged full length human 11βHSD1 enzyme(*1). The enzyme was purified from a detergent solubilised cell lysate, using a copper chelate column. Inhibitors of 11βHSD1 reduce the conversion of cortisone to cortisol, which is identified by an increase in signal, in the above assay.

The compound to be tested was dissolved in dimethyl sulphoxide (DMSO) to 10mM and diluted further in assay buffer containing 1% DMSO to 10 fold the final assay concentration. Diluted compound was then plated into black 384 well plates (Matrix, Hudson NH, USA).

5 The assay was carried out in a total volume of 20µl consisting of cortisone (Sigma, Poole, Dorset, UK, 160nM), glucose-6-phosphate (Roche Diagnostics, 1mM), NADPH (Sigma, Poole, Dorset, 100µM), glucose-6-phosphate dehydrogenase (Roche Diagnostics, 12.5µg/ml), EDTA (Sigma, Poole, Dorset, UK, 1mM), assay buffer (K₂HPO₄/KH₂PO₄, 100mM) pH 7.5, recombinant 11βHSD1 [using an appropriate dilution to give a viable
10 assay window – an example of a suitable dilution may be 1 in 1000 dilution of stock enzyme] plus test compound. The assay plates were incubated for 25 minutes at 37°C after which time the reaction was stopped by the addition of 10µl of 0.5mM glycerolacetic acid plus conjugated cortisol (XL665 or D2). 10µl of anti-cortisol Cryptate was then added and the plates sealed and incubated for 6 hours at room temperature. Fluorescence at 665nm
15 and 620nm was measured and the 665nm:620nm ratio calculated using an Envision plate reader.

These data were then used to calculate IC₅₀ values for each compound (Origin 7.5, Microcal software, Northampton MA, USA) and/or the % inhibition at 30µM of compound.

*1 The Journal of Biological Chemistry, Vol. 26, No 25, pp16653 – 16658

20 The following results were obtained: Example 1 IC₅₀ 0.008 µM.

The oral bioavailability of the compound of the invention may be tested as follows:

Determination of Bioavailability in PK Studies

Compounds are dosed intravenously at 2mg/kg (2ml/kg) and orally at 5mg/kg (5ml/kg) in a 25% HPBCD in sorrensons buffer pH 5.5 formulation. Blood samples (200ul) are taken
25 Predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 and 24 h post dose for both routes and plasma prepared by centrifugation. Plasma samples are analysed as below. PK parameters (clearance, volume of distribution, bioavailability, fraction absorbed etc.) are calculated by standard PK methods using suitable PK software (WinNon-Lin).

Bioanalysis of plasma samples

30 The guidelines described are for the manual preparation of plasma samples following single compound or cassette dosing of project compounds to all PK species used within

discovery DMPK. Analysis by open access (LC-MS/MS) or manual approaches (LC-MS) is described.

Contents

- 1. Materials
- 5 2. Generic Extraction Method
- 3. Example Sample List Using Generic Plate Layout
- 4. Open Access Batch Submission and System Checks
- 5. Acceptance Criteria for Batch Pass

1. Materials

- 10 Solvents: Methanol, acetonitrile and DMSO
- Water: Purified or HPLC grade
- 1ml shallow 96-well plates OR eppendorf tubes
- 2ml deep well 96-well plates plus lids
- Blank (control) plasma

15 2. Generic Extraction Method

Solubilise compound(s) to 1mg/ml using DMSO taking into account salt factors if any.
The DMSO stock(s) may be used to make all calibration & quality control (QC) samples:

2.i Single compound analysis

2.i.a Preparation of calibration and QC samples:

- 20 1. Prepare standard solutions as follows:

Stock diluted	Volume methanol	Volume stock	Standard conc.	Post plasma dilution conc.
ng/ml	ml	ml	ng/ml	ng/ml
1mg/ml	0.9	0.1	100,000	10,000
100,000	0.5	0.5	50,000	5,000
50,000	0.75	0.5	20,000	2,000
20,000	0.5	0.5	10,000	1,000
10,000	0.5	0.5	5,000	500
5,000	2	0.5	1,000	100
1,000	0.5	0.5	500	50
500	0.75	0.5	200	20
200	0.5	0.5	100	10

31

Stock diluted	Volume methanol	Volume stock	Standard conc.	Post plasma dilution conc.
100	0.5	0.5	50	5
50	0.5	0.5	10	1

- 2. Transfer 50ul blank plasma to a well of a 1ml 96-well plate (shallow well)
- 3. Transfer 5ul of each of the standard solutions to further wells of the plate
- 4. Add 50ul blank plasma to each of these wells.
- 5. To generate the QC samples, add three aliquots of 5ul of the 100ng/ml, 1000ng/ml and 10,000ng/ml standard solutions to the plate (3 QCs at each concentration).
- 6. Add 50ul blank plasma to each of these.
- 7. Transfer 50ul of each PK sample to the 1ml 96-well plate
- 8. Add 5ul methanol (- compound) to each of the PK samples
- 9. Ensure all dose formulations are well mixed by vortex mixing.
- 10. Dilute intravenous (IV) and oral dose (PO) formulations of expected concentration to 10ug/ml in methanol. (For example, a formulation made to an expected concentration of 2 mg/ml would be diluted 1:200 to give 10ug/ml solution).
- 11. Add 6x 50 ul aliquots of plasma to the plate. Add 5 ul of diluted IV formulation to three of the wells, repeat with PO formulation and remaining 3 wells.
- 15. 12. Precipitate proteins by adding 100ul acetonitrile containing a project related internal standard (at 1ug/ml) to all calibration, QC, PK and formulation samples.
- 13. Vortex mix the plate before centrifugation at 4,000g for 10 minutes.
- 14. Transfer 100ul of the supernatant to the wells of a 2ml 96-well plate (see following plate map). Care should be taken not to disturb the pellet.
- 20. 15. Add ~1.5ml of 50:50 Methanol: Water into the last well.
- 16. For analysis on triple quad systems: add 400ul water (HPLC grade) to each sample. Gently mix.
- 17. Add 100ul of the 100,000ng/ml stock of each of the standard solutions to the 2ml plate and add 900ul water. Add a sample of internal standard to a further well (see plate map). *These are for compound tuning (denoted on the plate map as tune solutions)*
- 25. 18. For analysis on platform systems: add 100ul water (HPLC grade) to each sample. Gently mix.

19. Manually tune all compounds using compound solutions prepared to 5,000ng/ml
(add 100ul of the 50,000ng/ml standard solutions to 900ul water)

2.ii Cassette dose analysis

2.ii.a Preparation of calibration and QC samples:

5 Note: For cassette dosing, the amount of methanol required to dilute the 1mg/ml stock will be adjusted according to the number of compounds present.

1. Add 100ul of each 1mg/ml stock required to a vial.
2. Add the required volume of methanol to yield a total volume of 1ml.
3. Perform all further steps as for single compound analysis (steps 2 –16 above).

10 2.iii In cases where PK samples exceed the Upper limit of Quantification (ULOQ).

1. Prepare a further calibration curve and QC samples as above (steps 1 – 6).
2. Transfer <50ul (e.g. 25ul) of the PK samples that exceed the ULOQ.
3. Add enough control plasma to these samples to yield a final plasma volume of 50ul. Make a note of the dilution made.

15 4. Transfer 50ul of all remaining PK samples.

5. Prepare all formulation samples and extract all samples as described above. (steps 8 – 16)

Note: Upper concentrations used to generate the calibration curve may be reviewed, however, care must be taken to avoid saturation of the HPLC column or MS equipment. It is for this reason that dilution of PK samples is recommended.

2.iv In cases of poor sensitivity (high Lower Limit of Quantification).

Note: High LLOQ is taken as when most of the plasma concentrations lie below the lower limit of quantification or where the LLOQ is greater the 10ng/ml. The following methods should be applied when either of these scenarios is encountered.

25 According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition, which comprises the Agent, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by
30 inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration

33

by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing). In general, compositions in a form suitable for oral use are preferred.

5 The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.

 Suitable pharmaceutically-acceptable excipients for a tablet formulation include,
10 for example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium carbonate, granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid; binding agents such as starch; lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc; preservative agents such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, and anti-oxidants, such as ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either
15 to modify their disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the gastrointestinal tract, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

 Compositions for oral use may be in the form of hard gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate,
20 calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with water or an oil such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

 Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form together with one or more suspending agents, such as sodium
 carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate,
25 polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents such as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxethylene stearate), or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as
30 polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as

polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives (such as ethyl or propyl *p*-hydroxybenzoate, anti-oxidants (such as ascorbic acid), colouring agents, flavouring agents, and/or sweetening agents (such as sucrose, 5 saccharine or aspartame).

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil (such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil) or in a mineral oil (such as liquid paraffin). The oily suspensions may also contain a thickening agent such as 10 beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavouring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water generally contain the active ingredient together with a dispersing 15 or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients such as sweetening, flavouring and colouring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of 20 oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a mineral oil, such as for example liquid paraffin or a mixture of any of these. Suitable emulsifying agents may be, for example, naturally-occurring gums such as gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides such as soya bean, lecithin, an esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides (for example 25 sorbitan monooleate) and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide such as polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavouring and preservative agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as glycerol, propylene glycol, sorbitol, aspartame or sucrose, and may also contain a demulcent, 30 preservative, flavouring and/or colouring agent.

The pharmaceutical compositions may also be in the form of a sterile injectable aqueous or oily suspension, which may be formulated according to known procedures

using one or more of the appropriate dispersing or wetting agents and suspending agents, which have been mentioned above. A sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example a solution in 1,3-butanediol.

5 Compositions for administration by inhalation may be in the form of a conventional pressurised aerosol arranged to dispense the active ingredient either as an aerosol containing finely divided solid or liquid droplets. Conventional aerosol propellants such as volatile fluorinated hydrocarbons or hydrocarbons may be used and the aerosol device is conveniently arranged to dispense a metered quantity of active ingredient.

10 For further information on formulation the reader is referred to Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral
15 administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 2 g of active agent compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition. Dosage unit forms will generally contain about 1 mg to about 500 mg of an active ingredient. For
20 further information on Routes of Administration and Dosage Regimes the reader is referred to Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

We have found that the Agent, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, is an effective 11 β HSD1 inhibitor, and accordingly has value in the treatment of disease states
25 associated with metabolic syndrome.

It is to be understood that where the term "metabolic syndrome" is used herein, this relates to metabolic syndrome as defined in 1) and/or 2) or any other recognised definition of this syndrome. Synonyms for "metabolic syndrome" used in the art include Reaven's Syndrome, Insulin Resistance Syndrome and Syndrome X. It is to be understood that
30 where the term "metabolic syndrome" is used herein it also refers to Reaven's Syndrome, Insulin Resistance Syndrome and Syndrome X.

According to a further aspect of the present invention there is provided the Agent, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use in a method of prophylactic or therapeutic treatment of a warm-blooded animal, such as man.

Thus according to this aspect of the invention there is the Agent, or a
5 pharmaceutically-acceptable salt thereof, for use as a medicament.

According to another feature of the invention there is provided the use of the Agent, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of an 11β HSD1 inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

10 According to another feature of the invention there is provided the Agent, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of an 11β HSD1 inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

Where production of or producing an 11β HSD1 inhibitory effect is referred to suitably this refers to the treatment of metabolic syndrome. Alternatively, where
15 production of an 11β HSD1 inhibitory effect is referred to this refers to the treatment of diabetes, obesity, hyperlipidaemia, hyperglycaemia, hyperinsulinemia or hypertension, particularly type 2 diabetes and obesity. Alternatively, where production of an 11β HSD1 inhibitory effect is referred to this refers to the treatment of glaucoma, osteoporosis, tuberculosis, dementia, cognitive disorders or depression.

20 Alternatively, where production of an 11β HSD1 inhibitory effect is referred to this refers to the treatment of cognitive disorders, such as improving the cognitive ability of an individual, for example by improvement of verbal fluency, verbal memory or logical memory, or for treatment of mild cognitive disorders. See for example WO03/086410 and references contained therein, and Proceedings of National Academy of Sciences (PNAS),
25 2001, 98(8), 4717-4721.

Alternatively, where production of an 11β HSD1 inhibitory effect is referred to this refers to the treatment of, delaying the onset of and/or reducing the risk of atherosclerosis – see for example J. Experimental Medicine, 2005, 202(4), 517-527.

Alternatively, where production of an 11β HSD1 inhibitory effect is referred to this
30 refers to the treatment of Alzheimers and/or neurodegenerative disorders.

37

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an 11 β HSD1 inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (1), or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

5 In addition to their use in therapeutic medicine, the Agent, or a pharmaceutically-salt thereof, are also useful as pharmacological tools in the development and standardisation of *in vitro* and *in vivo* test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of 11 β HSD1 in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

10 The inhibition of 11 β HSD1 described herein may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the subject of the present invention, one or more other substances and/or treatments. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. Simultaneous treatment may be in a single tablet or in separate tablets. For
15 example agents than might be co-administered with 11 β HSD1 inhibitors, particularly those of the present invention, may include the following main categories of treatment:

- 1) Insulin and insulin analogues;
- 2) Insulin secretagogues including sulphonylureas (for example glibenclamide, glipizide), prandial glucose regulators (for example repaglinide, nateglinide), glucagon-like peptide 1 agonist (GLP1 agonist) (for example exenatide, liraglutide) and dipeptidyl
20 peptidase IV inhibitors (DPP-IV inhibitors);
- 3) Insulin sensitising agents including PPAR γ agonists (for example pioglitazone and rosiglitazone);
- 4) Agents that suppress hepatic glucose output (for example metformin);
- 25 5) Agents designed to reduce the absorption of glucose from the intestine (for example acarbose);
- 6) Agents designed to treat the complications of prolonged hyperglycaemia; e.g. aldose reductase inhibitors
- 7) Other anti-diabetic agents including phosphotyrosine phosphatase inhibitors, glucose
30 6 - phosphatase inhibitors, glucagon receptor antagonists, glucokinase activators, glycogen phosphorylase inhibitors, fructose 1,6 biphosphatase inhibitors, glutamine:fructose -6-phosphate amidotransferase inhibitors

- 8) Anti-obesity agents (for example sibutramine and orlistat);
- 9) Anti- dyslipidaemia agents such as, HMG-CoA reductase inhibitors (statins, eg pravastatin); PPAR α agonists (fibrates, eg gemfibrozil); bile acid sequestrants (cholestyramine); cholesterol absorption inhibitors (plant stanols, synthetic inhibitors);
- 5 ileal bile acid absorption inhibitors (IBATi), cholesterol ester transfer protein inhibitors and nicotinic acid and analogues (niacin and slow release formulations);
- 10) Antihypertensive agents such as, β blockers (eg atenolol, inderal); ACE inhibitors (eg lisinopril); calcium antagonists (eg. nifedipine); angiotensin receptor antagonists (eg candesartan), α antagonists and diuretic agents (eg. furosemide, benzthiazide);
- 10 11) Haemostasis modulators such as, antithrombotics, activators of fibrinolysis and antiplatelet agents; thrombin antagonists; factor Xa inhibitors; factor VIIa inhibitors; antiplatelet agents (eg. aspirin, clopidogrel); anticoagulants (heparin and Low molecular weight analogues, hirudin) and warfarin;
- 12) Anti-inflammatory agents, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (eg. aspirin) and steroidal anti-inflammatory agents (eg. cortisone); and
- 15 13) Agents that prevent the reabsorption of glucose by the kidney (SGLT inhibitors).

The invention also relates to pharmaceutical compositions, combinations, medical uses and methods of treatment of the Agent (Form 1) as for the Agent hereinabove described.

20

Examples

The invention will now be illustrated by the following Example in which, unless stated otherwise:

- 25 (i) temperatures are given in degrees Celsius ($^{\circ}\text{C}$); operations were carried out at room or ambient temperature, that is, at a temperature in the range of 18-25 $^{\circ}\text{C}$ and under an atmosphere of an inert gas such as argon;
- (ii) evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 Pa; 4.5-30 mmHg) with a bath temperature of up to 60 $^{\circ}\text{C}$;
- (iii) chromatography means flash chromatography on silica gel;
- 30 (iv) in general, the course of reactions was followed by TLC and reaction times are given for illustration only;
- (v) yields are given for illustration only and are not necessarily those which can be

obtained by diligent process development; preparations were repeated if more material was required;

(vi) where given, NMR data (^1H) is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS), determined at 300 or 400 MHz (unless otherwise stated) using perdeuterio dimethyl sulfoxide (DMSO- d_6) as solvent, unless otherwise stated; peak multiplicities are shown thus: s, singlet; d, doublet; dd, doublet of doublets; dt, doublet of triplets; dm, doublet of multiplets; t, triplet; m, multiplet; br, broad;

(vii) chemical symbols have their usual meanings; SI units and symbols are used;

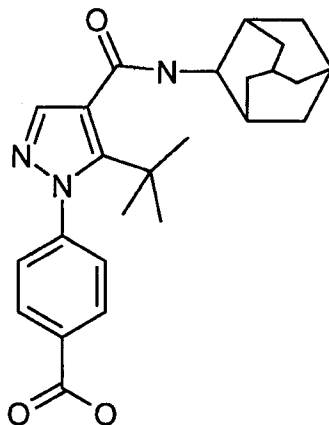
(viii) solvent ratios are given in volume : volume (v/v) terms;

(ix) mass spectra (MS) were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionisation (CI) mode using a direct exposure probe; where indicated ionisation was effected by electron impact (EI), fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ESP); values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported;

(x) The following abbreviations may be used below or in the process section hereinbefore:

Et ₂ O	diethyl ether
DMF	dimethylformamide
DCM	dichloromethane
THF	tetrahydrofuran
DMSO	dimethylsulfoxide
EtOAc	ethyl acetate
MTBE	methyl tert-butyl ether
DSC	differential scanning calorimetry

yp

Example 1**4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid**

2M aqueous sodium hydroxide solution (51.7 mL, 103.32 mmol) was added to
5 methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoate (**Intermediate 1**)
(4.5 g, 10.33 mmol) in methanol (100 mL). The mixture was stirred at 70 °C for 1 hour
and then cooled to ambient temperature, concentrated under reduced pressure and diluted
with water (100 mL). The reaction mixture was adjusted to pH 3 with 2M HCl. The
reaction mixture was extracted with EtOAc (500 mL) and washed sequentially with water
10 (2x100 mL), and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄,
filtered and evaporated to give a pale yellow solid. The solid was washed with EtOAc
(20mL), collected by filtration and dried under vacuum to give 4-[4-(2-
adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid (3.89 g, 89 %) as a cream
crystalline solid.
15 ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (9H, s), 1.49 (2H, d), 1.70-1.96 (10H, m), 2.09
(2H, d), 3.98 - 4.01 (1H, m), 7.49 - 7.53 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.06 - 8.09 (2H, m), 8.20
(1H, d), 13.30 (1H, s)
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 422
m.p. 308.8°C (onset)

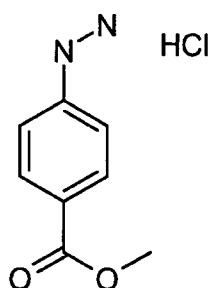
20 Example 1 may also be prepared as follows:

Aqueous sodium hydroxide (2M) (2.5 eq) was added portionwise over 5 minutes to a
stirred suspension of methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-
yl]benzoate (**Intermediate 1**) (1.0 eq) in methanol (10 vol) at 20°C (exotherm 20 - 27°C).
The resulting suspension was heated to 70°C (jacket temperature), (batch refluxes approx

60-65°C) for 1 hour (complete by LCMS). The orange reaction mixture was cooled to 20°C (solution remained slightly cloudy) and filtered through celite to remove a small amount of solids. The filtrate was then poured into a flange flask and water (25 vol) was added. The mixture was then adjusted to pH 3 with 2M HCl (approx 800-850ml) (turns very thick).

- 5 The aqueous was then filtered and the pale yellow solid washed with water, sucked dry overnight, and washed with acetonitrile and finally 1:1 acetonitrile/diethyl ether and dried under vacuum at 50°C for 72 hours (weekend) to give 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tertbutyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid (80 %) as a solid.

10 **Intermediate 2: methyl 4-hydrazinylbenzoate hydrochloride**



- Hydrogen chloride 4M in Dioxan (100 mL, 399.60 mmol) was added to 4-
- 15 Hydrazinobenzoic acid (15.2 g, 99.90 mmol) in MeOH (200 mL). The resulting suspension was stirred at 90 °C for 5 hours. After cooling to 20°C the precipitate was collected by filtration, washed with Et₂O (100 mL) and dried under vacuum to afford 2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)hydrazinium chloride (16.50 g, 82 %) as a cream crystalline solid.
- 20 m/z (ESI-) (M-H)- = 165; HPLC t_R = 1.12 min.
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 3.81 (3H, s), 6.99 - 7.02 (2H, m), 7.86 - 7.90 (2H, m), 8.98 (1H, s), 10.47 (3H, s)

Intermediate 2 may also be prepared as follows:

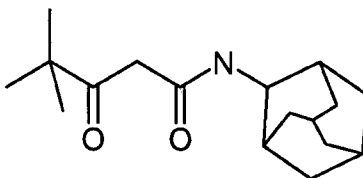
- Methanolic hydrochloric acid solution (4M) (4 equiv., freshly prepared) was added to a
- 25 suspension of 4-hydrazinobenzoic acid (1 equiv.) in methanol (12.6 vols.), under nitrogen.

The mixture was stirred under reflux for three hours and then cooled to below 15 °C. The solid was collected by filtration, washed with MTBE (6.5 vols.) and dried in air to give the product as a solid.

TLC DCM : MeOH, 9 : 1, Produit R_f 0.87

mp 233.8 – 234.6 °C

Intermediate 3: N-(2-adamantyl)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanamide



5

A 1M solution of solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide in THF (22.84 ml, 22.84 mmol) was added to THF (25mL) and cooled under nitrogen to -78°C. A solution of 3,3-dimethyl-2-butanone (2.287 g, 22.84 mmol) in THF (25mL) was added drop wise over a period of 5 minutes. The resulting solution was stirred at -78 °C under nitrogen for 15 minutes. A solution of 2-isocyanatoadamantane (*prepared from 2-adamantylamine hydrochloride by the method of R.Reck & C.Jochims Chem. Ber. 115(1982) p864*) (3.68 g, 20.76 mmol) in THF (20mL) was added over a period of 5 minutes. The resulting solution was stirred at -78 °C for 1 hour and then allowed to warm to 20°C over 1h. The reaction mixture was poured into saturated NH_4Cl (150 mL) and extracted with EtOAc (2 x 100 mL), the organic layer was washed with water (50mL) and brine (50mL) dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to afford a yellow oil. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford N-(2-adamantyl)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanamide (4.64 g, 81 %) as a white solid.

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.08 - 1.09 (9H, m), 1.50 (2H, d), 1.66 - 1.89 (10H, m), 1.95 - 2.00 (2H, m), 3.53 (1.4H, s), 3.80 - 3.94 (1H, m), 5.30 (0.3H, s), 7.77- 7.87 (1H, m), 14.43 (0.3H, s) (2:1 mixture of keto and enol forms)
 m/z (ESI+) (M+H)+ = 278

Intermediate 3 may also be prepared as follows:

Aqueous sodium hydroxide solution (3M) (5 vols.) was added to a stirred suspension of 2-adamantylamine hydrochloride (1 equiv.) in water (5 vols.). DCM (5 vols.) was added to the resulting thick suspension and the phases separated. The aqueous was extracted with DCM (4 x 5 vols.) and the combined organics concentrated to give the free amine as a white solid.

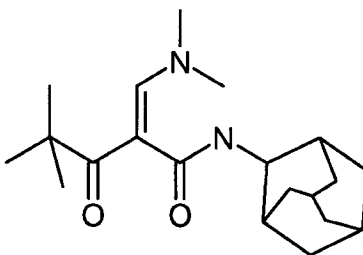
43

Ethyl pivaloylacetate (1 equiv.) was added to a suspension of the free amine in xylenes (6.5 vols.), under nitrogen, and the mixture stirred under reflux for 6.5 hours. The batch was cooled to room temperature and concentrated to dryness. The residue was purged with toluene (3 x 1 vol.) followed by hexane (3 x 1 vol.). The resulting solid was digested in hexane at 50 °C for five minutes and then cooled to room temperature. The white solid was filtered, washed with hexane (2 vols.) and dried in air.

TLC Hexane : EtOAc, 1 : 1, Product R_f 0.66

mp 124.5 – 125.1 °C

10 **Intermediate 4: (2)-N-(2-adamantyl)-2-(dimethylaminomethylidene)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanamide**



N,N -Dimethylformamide dimethyl acetal (3.02 mL, 22.71 mmol) was added to a stirred suspension of N -(2-adamantyl)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanamide (**Intermediate 3**) (5.25 g, 18.93 mmol) in 1,4-dioxane (50 mL) under nitrogen. The resulting mixture was stirred at 100 °C for 2 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and the resulting pale cream solid was dried under vacuum to afford (2)- N -(2-adamantyl)-2-(dimethylaminomethylidene)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanamide (5.83 g, 93 %).

^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.13 (9H, s), 1.47 (2H, d), 1.69 - 1.83 (10H, m), 2.03 (2H, d), 2.92 (6H, s), 3.90 (1H, d), 7.24 (1H, s), 7.94 (1H, d)

m/z (ESI+) ($M+H$) $^+$ = 333

Intermediate#4 may also be prepared as follows:

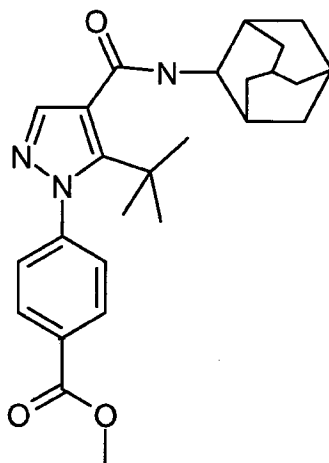
N,N -Dimethylformamide dimethyl acetal (1.2 equivs.) was added to a solution of N -(2-adamantyl)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanamide (**Intermediate 3**) (1 equiv.) in 1,4-dioxane (9.6 vols.) under nitrogen. The mixture was heated under reflux for five hours and then cooled to room temperature. The solvent was removed *in vacuo* and the pale yellow solid used directly in the next stage.

TLC Hexane : EtOAc, 1 : 1, Product R_f 0.94 (impurities: R_f 0.06 + 0.66)

mp 143.6 – 147.6 °C

Intermediate 1: methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-

5 **yl]benzoate**



Methyl 4-hydrazinylbenzoate hydrochloride (**Intermediate 2**) (3.04 g, 15.00 mmol) was added in one portion to (2)-N-(2-adamantyl)-2-(dimethylaminomethylidene)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanamide (**Intermediate 4**) (4.99 g, 15 mmol) in ethanol (100 mL). 5 drops of acetic acid were added and the resulting solution was stirred at 80 °C for 2 hours. The reaction mixture was concentrated and diluted with EtOAc (500 mL), and washed sequentially with water (200 mL), and saturated brine (200 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and evaporated to afford crude product.

The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoate (4.66 g, 71.3 %) as a yellow solid.

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.19 (9H, s), 1.50 (2H, d), 1.69-1.95 (10H, m), 2.09 (2H, d), 3.91 (3H, s), 3.99 (1H, d), 7.53 - 7.56 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.09 - 8.12 (2H, m), 8.20 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 436

Intermediate# 1 may also be prepared as follows:

2-(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)hydrazinium chloride (**Intermediate 2**) (1 equiv.) and then acetic acid (0.023 equivs.) were added to a solution of (2*Z*)-N-(2-adamantyl)-2-

(dimethylamino-methylidene)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanamide (**Intermediate 4**) (1 equiv.) in methanol (200 vols.), under nitrogen. The mixture stirred under reflux for 1.5 hours, cooled, concentrated to below 3.5 vols. and the resulting suspension diluted with ethyl acetate (96 vols.). The suspension was washed with water (34.4 vols.) giving a
5 solution which was washed with brine (34.4 vols.), dried (MgSO₄) and concentrated to dryness. The crude product was slurried in MTBE (9 vols.) and stirred for 15 minutes. The pale yellow solid was filtered, washed with MTBE (11.4 vols.) and dried under vacuum at 60 °C.

TLC DCM : MeOH, 9 : 1, Product R_f 0.86 (trace impurity R_f 0.68)

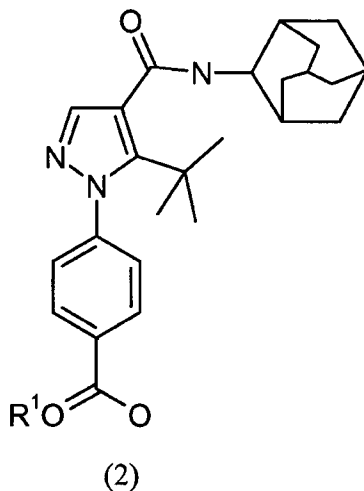
10 mp 193.6 – 194.5 °C

ub

Claims

1. The compound 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid; and pharmaceutically-acceptable salts thereof.
- 5 2. A crystalline form of 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid as claimed in claim 1.
3. A crystalline compound according to claim 2 having an X-ray powder diffraction
10 pattern with peaks at the following 2-theta values measured using CuK α radiation: 16.8° and 18.5°.
4. A crystalline form of a compound according to claim 2 having an X-ray powder
15 diffraction pattern with peaks at the following 2-theta values measured using CuK α radiation: 16.8°, 18.5° and 14.4°.
5. A crystalline form of a compound according to claim 2 having an X-ray powder
diffraction pattern with peaks at the following 2-theta values measured using CuK α
radiation: 16.8°, 18.5°, 14.4°, 13.9 and 19.8.
- 20 6. A crystalline compound as claimed in claim 2 having an X-ray diffraction pattern, using CuK α radiation, substantially the same as shown in Figure 1.
7. A crystalline form of 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]
25 benzoic acid having a melting point of about 308.8°C (onset).
8. A pharmaceutical composition, which comprises a compound according to any one of claims 1 to 7 in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.
- 30 9. A compound according to any one of claims 1 to 7 for use in a method of prophylactic or therapeutic treatment of a warm-blooded animal, such as man.

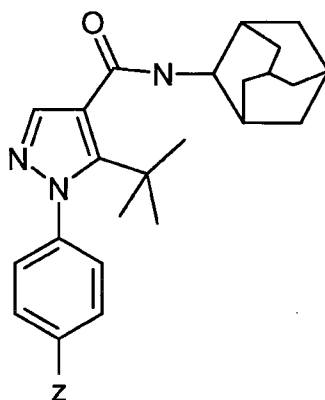
10. A compound according to any one of claims 1 to 7 for use as a medicament.
11. A compound according to any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in the production of an 11β HSD1 inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.
12. A method of producing a 11β HSD1 inhibitory effect by administering an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 7 to a mammal in need of such treatment.
13. A method according to claim 12 wherein the 11β HSD1 inhibitory effect is to treat type 2 diabetes.
14. A process for preparing a compound according to claim 1, which process comprises any one of processes a) or b):
- a) hydrolysis of an ester of formula (2):



wherein R¹ is an alkyl or aryl group; or

- b) converting Z in a compound of the formula (3):

33



(3)

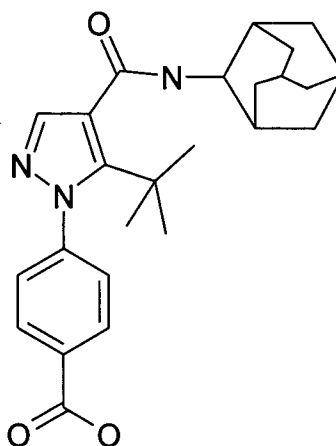
into a carboxy group, wherein Z is an functional group capable of conversion into a carboxylic acid;

5 and thereafter if necessary or desirable forming a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico - 465

Esta invención se refiere al ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico (el Agente) y a sales farmacéuticamente aceptables de este y a una forma cristalina particular del Agente (Forma 1). El agente posee actividad inhibidora de la enzima 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa humana tipo 1 (11 β HSD1) y, por consiguiente, es valioso en el tratamiento de enfermedades incluido el síndrome metabólico y es útil en métodos de tratamiento de un animal de sangre caliente como un ser humano. La invención también se refiere a procesos para la fabricación del Agente, a procesos para la fabricación de una forma cristalina del Agente (Forma 1), a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la fabricación de medicamentos para inhibir la 11 β HSD1 en un animal de sangre caliente como un ser humano.

El Agente se ilustra mediante la denominada Fórmula (I) en lo sucesivo en la presente:



Los glucocorticoides (cortisol en seres humanos, corticosterona en roedores) son hormonas contrarreguladoras, es decir, contrarrestan las acciones de la insulina (Dallman MF, Strack AM, Akana SF *et al.* 1993; Front Neuroendocrinol 14, 303-347). Regulan la expresión de enzimas hepáticas implicadas en la gluconeogénesis y aumentan el suministro de sustrato liberando glicerol del tejido adiposo (aumento de la lipólisis) y aminoácidos del músculo (disminución de la síntesis proteica y aumento de la degradación proteica). Los glucocorticoides también son importantes en la diferenciación de preadipocitos en adipocitos maduros que pueden almacenar triglicéridos (Bujalska IJ *et al.* 1999;

60

Endocrinology 140, 3188-3196). Esto puede ser crucial en enfermedades en las que los glucocorticoides inducidos por el "estrés" están asociados con la obesidad central, la cual es de por sí un factor de riesgo importante de la diabetes tipo 2, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular (Bjorntorp P & Rosmond R 2000; Int. J. Obesity 24, S80-S85).

5 Recientemente, se ha establecido con certeza que la actividad glucocorticoide no se controla simplemente por secreción de cortisol, sino también a nivel tisular por interconversión intracelular de cortisol activo y cortisona inactiva por parte de las 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasas, 11 β HSD1 (que activa la cortisona) y 11 β HSD2 (que inactiva el cortisol) (Sandeep TC & Walker BR 2001 Trends in Endocrinol & Metab. 12, 10 446-453). Inicialmente, se demostró que este mecanismo puede ser importante en humanos empleando un tratamiento con carbenoxolona (un fármaco antiulceroso que inhibe tanto la 11 β HSD1 como la 2) el cual (Walker BR *et al.* 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159) produce un aumento de la sensibilidad a la insulina, lo que indica que la 11 β HSD1 podría estar regulando los efectos de la insulina mediante la disminución de los 15 niveles tisulares de glucocorticoides activos (Walker BR *et al.* 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159).

Clínicamente, el síndrome de Cushing se asocia con un exceso de cortisol que a su vez se asocia con la intolerancia a la glucosa, obesidad central (causada por estimulación de la diferenciación de preadipocitos en este depósito), dislipidemia e hipertensión. El 20 síndrome de Cushing presenta una serie de paralelismos claros con el síndrome metabólico. A pesar de que el síndrome metabólico no se asocia generalmente con un exceso en los niveles de cortisol circulante (Jessop DS *et al.* 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 4109-4114) cabe esperar que una actividad de la 11 β HSD1 anormalmente elevada dentro de los tejidos tenga el mismo efecto. Se demostró que en seres humanos 25 obesos, a pesar de tener niveles de cortisol en plasma similares o inferiores a los de los controles delgados, la actividad de la 11 β HSD1 en la grasa subcutánea había aumentado considerablemente (Rask E *et al.* 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 1418-1421). Además, la grasa central asociada con el síndrome metabólico expresa niveles mucho más elevados de actividad de la 11 β HSD1 que la grasa subcutánea (Bujalska IJ *et al.* 1997; Lancet 349, 30 1210-1213). Por lo tanto, parece existir un vínculo entre los glucocorticoides, 11 β HSD1 y el síndrome metabólico.

91

Los ratones con el gen de la 11 β HSD1 desactivado muestran una activación de enzimas gluconeogénicas inducida por glucocorticoides atenuada en respuesta al ayuno y unos niveles de glucosa en plasma reducidos en respuesta al estrés u obesidad (Kotelevtsev Y *et al.* 1997; Proc. Natl. Acad. Sci USA 94, 14924-14929) lo cual indica la utilidad de la inhibición de la 11 β HSD1 en la reducción de la glucosa en plasma y de la producción de glucosa hepática en la diabetes tipo 2. Además, estos ratones expresan un perfil lipoproteico antiaterogénico, que posee triglicéridos bajos, niveles de colesterol HDL más elevados y niveles de apolipoproteínas AI más elevados (Morton NM *et al.* 2001; J. Biol. Chem. 276, 41293-41300). Este fenotipo se debe a un aumento de la expresión hepática de enzimas del catabolismo de grasas y PPAR α . Esto indica de nuevo la utilidad de la inhibición de 11 β HSD1 en el tratamiento de la dislipidemia del síndrome metabólico.

La prueba más convincente de la existencia de un vínculo entre el síndrome metabólico y la 11 β HSD1 proviene de estudios recientes de ratones transgénicos que sobreexpresan la 11 β HSD1 (Masuzaki H *et al.* 2001; Science 294, 2166-2170). Cuando se expresan bajo el control de un promotor específico adiposo, los ratones transgénicos para la 11 β HSD1 presentan niveles elevados de corticosterona en el tejido adiposo, obesidad central, diabetes resistente a la insulina, hiperlipidemia e hiperfagia. Cabe destacar que el aumento de los niveles de actividad de la 11 β HSD1 en la grasa de estos ratones es similar al observado en sujetos obesos. La actividad de la 11 β HSD1 hepática y los niveles de corticosterona en plasma fueron normales, sin embargo, los niveles de corticosterona en la vena porta hepática se triplicaron y se cree que esta es la causa de los efectos metabólicos en el hígado.

En términos generales, ahora queda claro que el síndrome metabólico completo puede mimetizarse en ratones simplemente por sobreexpresión de la 11 β HSD1 únicamente en la grasa con niveles similares a los de seres humanos obesos.

La distribución tisular de la 11 β HSD1 está ampliamente extendida y se solapa con la del receptor de glucocorticoides. Por lo tanto, la inhibición de la 11 β HSD1 podría contrarrestar potencialmente los efectos de los glucocorticoides en varias funciones fisiológicas/patológicas. La presencia de la 11 β HSD1 en el músculo esquelético humano, la oposición de los glucocorticoides a los efectos anabólicos de la insulina en la renovación de proteínas y el metabolismo de la glucosa están debidamente documentados (Whorwood

g2

CB *et al.* 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 2296-2308). El músculo esquelético debe ser por tanto un objetivo importante para la terapia basada en la 11 β HSD1.

Los glucocorticoides también disminuyen la secreción de insulina y esto podría intensificar los efectos de resistencia a la insulina inducida por glucocorticoides. Los islotes pancreáticos expresan la 11 β HSD1 y la carbenoxolona puede inhibir los efectos de la 11-deshidro corticosterona sobre la liberación de insulina (Davani B *et al.* 2000; J. Biol. Chem. 275, 34841-34844). Por lo tanto, en el tratamiento de la diabetes, puede que los inhibidores de la 11 β HSD1 no actúen únicamente a nivel tisular en la resistencia a la insulina, sino que también aumenten la propia secreción de insulina.

El desarrollo esquelético y la función ósea también se regulan por acción glucocorticoide. La 11 β HSD1 está presente en los osteoclastos y osteoblastos óseos en seres humanos. Mediante el tratamiento de voluntarios sanos con carbenoxolona se demostró la existencia de una disminución en los marcadores de reabsorción ósea sin ningún cambio en los marcadores de formación ósea (Cooper MS *et al.* 2000; Bone 27, 375-381). La inhibición de la actividad de la 11 β HSD1 en los huesos podría emplearse como un mecanismo de protección en el tratamiento de la osteoporosis.

Los glucocorticoides también pueden estar implicados en enfermedades oculares tales como el glaucoma. Se ha demostrado que la 11 β HSD1 afecta la presión intraocular en humanos y cabe esperar que la inhibición de la 11 β HSD1 alivie el aumento de la presión intraocular asociado al glaucoma (Rauz S *et al.* 2001; Investigative Ophthalmology & Visual Science 42, 2037-2042).

Parece existir un vínculo convincente entre la 11 β HSD1 y el síndrome metabólico tanto en roedores como en seres humanos. Las pruebas evidentes sugieren que un fármaco que inhiba específicamente la 11 β HSD1 en pacientes obesos diabéticos de tipo 2 disminuirá la glucosa en sangre por reducción de la gluconeogénesis hepática, reducirá la obesidad central, mejorará el fenotipo de lipoproteínas aterogénicas, disminuirá la presión arterial y reducirá la resistencia a la insulina. Los efectos de la insulina en el músculo aumentarán y también puede que aumente la secreción de insulina desde las células beta de los islotes.

Actualmente existen dos definiciones principales reconocidas del síndrome metabólico.

3

1) La definición del síndrome metabólico del Panel de Tratamiento de Adultos (PTA III 2001 JMA) indica que está presente si el paciente manifiesta tres o más de los siguientes síntomas:

cintura que mida al menos 40 pulgadas (102 cm) en hombres, 35 pulgadas (88 cm) en mujeres;

niveles de triglicéridos en suero de al menos 150 mg/dl (1.69 mmol/l);

niveles de colesterol HDL de menos de 40 mg/dl (1.04 mmol/l) en hombres, menos de 50 mg/dl (1.29 mmol/l) en mujeres;

presión arterial de al menos 135/80 mm de Hg; y/o azúcar en sangre (glucosa en suero) de al menos 110 mg/dl (6.1 mmol/l).

2) La consulta realizada a la OMS ha recomendado la siguiente definición que no implica relación de causalidad y se sugiere como una definición provisional que se debe mejorar a su debido tiempo:

el paciente padece al menos una de las siguientes afecciones: intolerancia a la glucosa,

tolerancia alterada a la glucosa (TAG) o diabetes mellitus y/o resistencia a la insulina;

junto con dos o más de las siguientes:

hipertensión;

niveles elevados de triglicéridos en plasma;

obesidad central;

microalbuminuria.

Se ha descubierto que el Agente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un inhibidor eficaz de la 11 β HSD1 y, por consiguiente, es valioso en el tratamiento de enfermedades asociadas con el síndrome metabólico. También hemos descubierto que el compuesto de la invención presenta propiedades mejoradas, lo cual lo convertiría en un mejor candidato para utilizar como producto farmacéutico.

Por consiguiente, la invención se refiere al ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico,

SM

fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención que es suficientemente ácido es una sal de un metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que produce un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

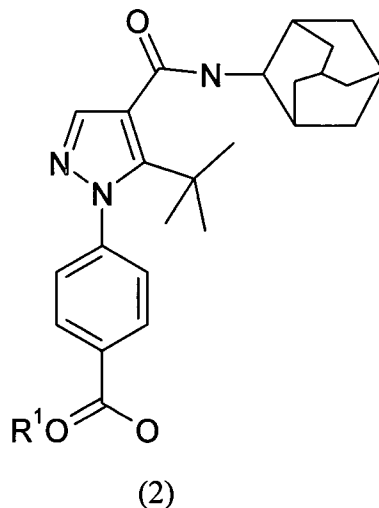
Se sobreentenderá que la invención incluye todas estas formas solvatadas, que poseen actividad inhibidora de la 11 β HSD1.

La invención también se refiere a ésteres hidrolizables *in vivo* de un compuesto del Agente. Son ésteres hidrolizables *in vivo* aquellos ésteres que se descomponen en el cuerpo animal para producir el ácido carboxílico original.

En una realización de la invención, se proporciona el ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico. En una realización alternativa, se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables del ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el Agente o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dicho proceso (donde los grupos variables son, a menos que se indique lo contrario, como se definen en la fórmula (1)) comprende cualquiera de los siguientes procedimientos a) o b):

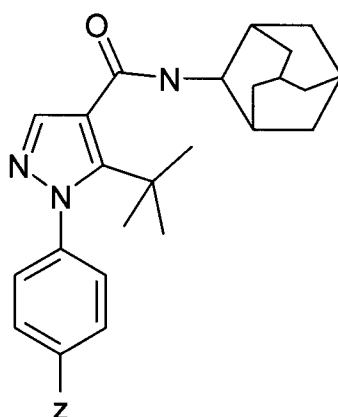
a) hidrólisis de un éster de fórmula (2):



donde R¹ es un grupo alquilo o arilo; o

b) convertir Z en un compuesto de fórmula (3):

7



(3)

en un grupo carboxi, donde Z es un grupo funcional que se puede convertir en un ácido carboxílico;

- 5 y posteriormente, si fuese necesario o deseable, formar una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Las condiciones adecuadas para los procesos a) a b) anteriores son las siguientes:

- El proceso a) se puede llevar a cabo en condiciones ácidas o básicas dependiendo de la naturaleza del grupo éster (R^1) pero normalmente se pueden llevar a cabo en condiciones básicas, por ejemplo, con hidróxido sódico acuoso, utilizando un solvente adecuado como, por ejemplo, metanol. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, sin embargo, algunos ésteres pueden requerir ruptura mediante calentamiento convencional o por microondas, por ejemplo, a temperaturas entre 30–100 °C. Los ejemplos de valores adecuados para R^1 incluyen metilo, etilo, *tert*-butilo, fenilo, bencilo y *para*-metoxibencilo, particularmente metilo o etilo.

- Un ejemplo del proceso b) es la conversión de un haluro de arilo en un ácido arilcarboxílico mediante el uso de una carbonilación catalizada por un metal. Se conocen en la materia ejemplos de tales procesos y se llevan a cabo en un solvente adecuado como, por ejemplo, etanol/dioxano, utilizando un catalizador adecuado o una combinación de catalizadores, por ejemplo, el catalizador de Herrmann junto con la sal de Fu en presencia de una fuente adecuada de monóxido de carbono, por ejemplo, hexacarbonilo de molibdeno o CO gaseoso normalmente en presencia de una base adecuada o una combinación de bases, por ejemplo, DMAP/DIPEA. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura elevada, usando calentamiento convencional o por microondas, por ejemplo, a temperaturas de entre 100-180 °C. Los expertos en la materia se darán cuenta de que la elección de

sb

solvente dependerá de la naturaleza del producto aislado, por ejemplo, los solventes alcohólicos tenderán a producir el aislamiento del éster, el cual se puede eliminar posteriormente durante el tratamiento de la reacción para obtener el ácido apropiado. Los expertos en la materia también se darán cuenta de que los compuestos de fórmula (3) se pueden obtener mediante todos los métodos empleados para describir la síntesis de los compuestos de fórmula (2).

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente puede ser necesario/deseable proteger cualesquiera grupos sensibles en los compuestos. Los expertos en la materia estarán familiarizados con los casos en los que la protección es necesaria o deseable y los métodos adecuados para dicha protección. Se pueden emplear grupos protectores convencionales conforme a la práctica estándar (a modo ilustrativo, remítase a T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Así pues, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en la presente.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así pues, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo, o un grupo aroilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácido trifluoroacético; y un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, hidroxilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanóilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así
5 pues, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanóilo o un grupo aroilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Como alternativa, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

10 Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o un grupo etilo, que se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base, tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo, que se puede eliminar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo,
15 que se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente en la síntesis, empleando técnicas convencionales de uso común en el campo de la química.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina del ácido 4-[4-(2-
20 adamantilcarbamoilo)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico (Forma 1), que posee un patrón de difracción de rayos X con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-}\theta = 16.8$.

Los valores $2\text{-}\theta$ (θ) se midieron empleando radiación CuK α .

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos
25 específicos a aproximadamente $2\text{-}\theta = 16.8^\circ$ y 18.5° .

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente $2\text{-}\theta = 16.8$, 18.5 y 14.4° .

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a
30 aproximadamente $2\text{-}\theta = 16.8$, 18.5 , 14.4 , 13.9 y 19.8° .

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 16.8, 18.5, 14.4, 13.9, 19.8, 20.1, 15.8, 22.6, 19.4$ y 20.4° .

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo considerablemente igual al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 1 empleando radiación CuK α .

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = ^\circ$ más o menos $0.5^\circ 2\text{-theta}$.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 16.8^\circ$ más o menos $0.5^\circ 2\text{-theta}$.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a $2\text{-theta} = 16.8^\circ$ y 18.5° , donde dichos valores pueden ser más o menos $0.5^\circ 2\text{-theta}$.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a $2\text{-theta} = 16.8, 18.5$ y 14.4° , donde dichos valores pueden ser más o menos $0.5^\circ 2\text{-theta}$.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a $2\text{-theta} = 16.8, 18.5, 14.4, 13.9$ y 19.8° , donde dichos valores pueden ser más o menos $0.5^\circ 2\text{-theta}$.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a $2\text{-theta} = 16.8, 18.5, 14.4, 13.9, 19.8, 20.1, 15.8, 22.6, 19.4$ y 20.4° , donde dichos valores pueden ser más o menos $0.5^\circ 2\text{-theta}$.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 16.8^\circ$.

51

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a 2-theta = 16.8° y 18.5°.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a 2-theta = 16.8, 18.5 y 14.4°.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a 2-theta = 16.8, 18.5, 14.4, 13.9 y 19.8°.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a 2-theta = 16.8, 18.5, 14.4, 13.9, 19.8, 20.1, 15.8, 22.6, 19.4 y 20.4°.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma cristalina, Forma 1, que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo como se muestra en la Figura 1 empleando radiación CuK α .

Tabla A

Los diez picos más prominentes de difracción de rayos X en polvo para el ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico (Forma 1)

Ángulo 2-Theta (2 θ)	% de intensidad	Intensidad relativa
16.845	100.0	mf
18.511	65.9	mf
14.408	36.5	mf
13.874	23.8	f
19.772	23.2	f
20.105	18.3	f
15.758	16.4	f
22.621	15.0	f
19.400	14.6	f
24.408	14.5	f

mf = muy fuerte



f= fuerte

El análisis DSC muestra que la Forma 1 presenta un inicio de la fusión a 308.8°C y presenta un máximo a 310.5°C. El termograma DCS está representado en la Figura 2.

5 Cuando se establece que la presente invención se refiere a una forma cristalina de la Forma 1, el grado de cristalinidad es convenientemente mayor de aproximadamente un 60%, más convenientemente mayor de aproximadamente un 80%, preferiblemente mayor de aproximadamente un 90% y más preferiblemente mayor de aproximadamente un 95%. Más preferiblemente el grado de cristalinidad es mayor de aproximadamente un 98%.

10 La Forma 1 proporciona patrones de difracción de rayos X en polvo considerablemente iguales a los patrones de difracción de rayos X en polvo que se muestran en la Figura 1 y presenta considerablemente los diez picos más prominentes (valores del ángulo 2-theta) que se muestran en la Tabla A. Se sobreentenderá que los valores de 2-theta para el patrón de difracción de rayos X en polvo pueden variar
15 ligeramente de un equipo a otro o de una muestra a otra y, por lo tanto, los valores indicados para el patrón de difracción de rayos X en polvo no se deben considerar como absolutos.

Se sabe que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X en polvo con uno o más errores de medida dependiendo de las condiciones de medida (tal como el equipo o
20 la máquina empleados). En particular, se sabe que generalmente las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medida. Por lo tanto, se sobreentenderá que la Forma 1 de la presente invención no se limita a los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo idénticos al patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 1, y que todos
25 cristales que proporcionen patrones de difracción de rayos X en polvo considerablemente iguales al que se muestra en la Figura 1 quedan incluidos dentro del alcance de la presente invención. Un experto en el campo de la difracción de rayos X en polvo será capaz de valorar la existencia de una igualdad considerable entre patrones de difracción de rayos X en polvo.

30 Los expertos en el campo de la difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos se puede ver afectada, por ejemplo, por granos con un tamaño superior a 30 micrones y proporciones no unitarias, lo cual puede afectar a los

61

análisis de las muestras. El experto también se dará cuenta de que la posición de las reflexiones se puede ver afectada por la altura precisa a la cual la muestra se sitúa en el difractómetro y el ajuste a cero del difractómetro. Puede que también tenga un pequeño efecto el cómo de plana sea la superficie de la muestra. Por consiguiente, los datos de los patrones de difracción presentados no se deben considerar como valores absolutos. (Jenkins, R & Snyder, R.L. ‘Introduction to X-Ray Powder Diffractometry’ John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, Londres; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

Generalmente, un error de medida del ángulo de difracción en un difractograma de rayos X en polvo es de aproximadamente un 5% o menor, en particular más o menos 0.5° 2-theta, y tal grado de error de medida se debe tener en cuenta cuando se considere el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Figura 1 y cuando se lea la Tabla A. Además, se debe sobreentender que las intensidades pueden fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales y la preparación de la muestra (orientación preferida).

Detalles de las técnicas empleadas

Difracción de rayos X en polvo

Tabla B

% de intensidad relativa*	Definición
25 - 100	mf (muy fuerte)
10 - 25	f (fuerte)
3 - 10	m (media)
1 - 3	d (débil)

* Las intensidades relativas se derivan de los difractogramas medidos con ranuras fijas

Instrumento analítico: Siemens D5000.

Los espectros de difracción de rayos X en polvo se determinaron montando la muestra de material cristalino sobre un soporte de obleas de monocristales de silicio (SSC) de Siemens y esparciendo la muestra para formar una capa delgada con la ayuda de un portaobjetos de microscopio. La muestra se centrifugó a 30 revoluciones por minuto (para mejorar la estadística del recuento) y se irradió con rayos X generados por un tubo de foco fino largo de cobre que funcionaba a 40kV y 40mA con una longitud de onda de 1.5406 angstroms.

La fuente de rayos X colimados se hizo pasar a través de una rendija automática de divergencia variable, ajustada a V20 y la radiación reflejada se dirigió a través de una rendija antidispersión de 2mm y una rendija detectora de 0.2mm. La muestra se expuso durante 1 segundo por incremento de 0.02 grados 2-theta (en modo de barrido continuo) en el intervalo de 2 grados hasta 40 grados 2-theta en el modo theta-theta. El tiempo transcurrido fue de 31 minutos y 41 segundos. El instrumento estaba equipado con un contador de centelleo como detector. El control y la recogida de datos se realizó con una estación de trabajo Dell Optiplex 686 NT 4.0 que funcionaba con el programa Diffract+. Los expertos en el campo de la difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos se puede ver afectada, por ejemplo, por granos con un tamaño superior a 30 micrones y proporciones no unitarias, lo cual puede afectar a los análisis de las muestras. El experto también se dará cuenta de que la posición de las reflexiones se puede ver afectada por la altura precisa a la cual la muestra se sitúa en el difractómetro y el ajuste a cero del difractómetro. Puede que también tenga un pequeño efecto el cómo de plana sea la superficie de la muestra. Por consiguiente, los datos de los patrones de difracción presentados no se deben considerar como valores absolutos.

Calorimetría diferencial de barrido

Instrumento analítico: TA Instruments Q1000 DSC.

Normalmente, se calentaron menos de 5mg de material contenidos en un recipiente de aluminio de 40µl equipado con una tapa a una temperatura superior al rango de temperatura de 25°C a 325°C con una velocidad de calentamiento constante de 10°C por minuto. Se empleó un gas de purga con nitrógeno (velocidad de flujo 100ml por minuto).

Como se indicó previamente en la presente, el Agente posee actividad inhibidora de la 11βHSD1. Estas propiedades pueden determinarse usando el siguiente ensayo.

Ensayos

La conversión de cortisona en cortisol esteroideo activo por acción de la actividad oxorreductasa de la 11βHSD1 puede medirse empleando un ensayo homogéneo competitivo de fluorescencia con resolución temporal (HTRF, por sus siglas en inglés)

63

(CisBio International, R&D, Administration and Europe Office, In Vitro Technologies — HTRF® / Bioassays BP 84175, 30204 Bagnols/Cèze Cedex, Francia. Kit HTRF de cortisol a granel: N.º de catálogo 62CORPEC).

La evaluación del compuesto descrito en la presente se llevó a cabo usando una enzima 11 β HSD1 humana de longitud completa marcada con 6-His en el N terminal expresada en baculovirus (*1). La enzima se purificó a partir de un lisado celular solubilizado con detergente, empleando una columna de quelato de cobre. Los inhibidores de la 11 β HSD1 reducen la conversión de cortisona en cortisol, lo cual se identifica por un aumento de la señal en el ensayo anterior.

El compuesto que se iba a probar se disolvió en sulfóxido de dimetilo (DMSO) hasta una concentración de 10 mM y se diluyó además en tampón de ensayo que contenía un 1% de DMSO hasta 10 veces la concentración de ensayo final. Posteriormente, el compuesto diluido se colocó en placas negras de 384 pocillos (Matrix, Hudson NH, EE. UU.).

El ensayo se realizó en un volumen total de 20 μ l que contenía cortisona (Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, 160 nM), glucosa-6-fosfato (Roche Diagnostics, 1 mM), NADPH (Sigma, Poole, Dorset, 100 μ M), glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Roche Diagnostics, 12.5 μ g/ml), EDTA (Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, 1 mM), tampón de ensayo (K_2HPO_4/KH_2PO_4 , 100 mM) pH 7.5, 11 β HSD1 recombinante [usando una disolución apropiada para un espectro de ensayo viable - un ejemplo de una disolución adecuada puede ser una disolución de 1 en 1000 de enzima de reserva] más el compuesto de prueba. Las placas de ensayo se incubaron durante 25 minutos a 37°C, después de lo cual la reacción se detuvo por adición de 10 μ l de ácido glicirretínico 0.5 mM junto con cortisol conjugado (XL665 o D2). Posteriormente, se agregaron 10 μ l de criptato anticortisol, las placas se cerraron herméticamente y se incubaron durante 6 horas a temperatura ambiente. Se midió la fluorescencia a 665 nm y 620 nm, y se calculó la relación 665 nm:620 nm con un lector de placas Envision.

Estos datos se emplearon posteriormente para calcular los valores de CI_{50} para cada compuesto (Origin 7.5, Microcal software, Northampton MA, EE. UU.) y/o el % de inhibición para una concentración 30mM del compuesto.

*1 The Journal of Biological Chemistry, Vol. 26, N.º 25, págs. 16653 – 16658
Se obtuvieron los siguientes resultados: CI_{50} del Ejemplo 1 = 0.008 μ M.

La biodisponibilidad oral del compuesto de la invención se puede determinar como se indica a continuación:

Determinación de la biodisponibilidad en estudios PK

Los compuestos se administran por vía intravenosa en dosis de 2 mg/kg (2 ml/kg) y por vía oral en dosis de 5 mg/kg (5 ml/kg) en una formulación al 25% de HPBCD en tampón de Sorensen, pH 5.5. Se extraen muestras de sangre (200 ul) antes de la dosis, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 y 24 h tras la dosis para ambas vías, y el plasma se prepara por centrifugación. Las muestras de plasma se analizan como se indica a continuación. Los parámetros PK (eliminación, volumen de distribución, biodisponibilidad, fracción absorbida, etc.) se calculan mediante métodos PK estándares empleando un software PK apropiado (WinNon-Lin).

Bioanálisis de muestras de plasma

Las directrices descritas son para la preparación manual de las muestras de plasma después de la dosificación de un solo compuesto o casete de compuestos del proyecto para todas las especies PK usadas en el descubrimiento DMPK. Se describen el análisis por acceso libre (LC-MS/MS) o las aproximaciones manuales (LC-MS).

Contenido

1. Materiales
2. Método genérico de extracción
3. Lista de muestras de ejemplo empleando una disposición de placas genérica
4. Programa de acceso libre por lotes y control del sistema
5. Criterios de aceptación para dar de paso los lotes

1. Materiales

Solventes: metanol, acetonitrilo y DMSO

Agua: purificada o de grado HPLC

Placas de 1 ml de 96 pocillos planas O tubos eppendorf

Placas de 2 ml de 96 pocillos profundas con tapas

Blanco de plasma (control)

2. Método genérico de extracción

Solubilizar los compuestos hasta una concentración de 1 mg/ml con DMSO teniendo en cuenta los factores salinos si los hubiera. Se pueden emplear patrones de DMSO para preparar todas las muestras de calibración y de control de calidad (CC):

2.i Análisis de un solo compuesto

2.i.a Preparación de las muestras de calibración y de CC:

1. Preparar las soluciones estándares como se indica a continuación:

Patrón diluido ng/ml	Volumen de metanol ml	Volumen de patrón ml	Conc. estándar ng/ml	Conc. en plasma tras la dilución ng/ml
1mg/ml	0.9	0.1	100,000	10,000
100 000	0.5	0.5	50,000	5,000
50 000	0.75	0.5	20,000	2,000
20 000	0.5	0.5	10,000	1,000
10 000	0.5	0.5	5,000	500
5000	2	0.5	1,000	100
1000	0.5	0.5	500	50
500	0.75	0.5	200	20
200	0.5	0.5	100	10
100	0.5	0.5	50	5
50	0.5	0.5	10	1

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- 70
- 75
- 80
- 85
- 90
- 95
- 100
- 105
- 110
- 115
- 120
- 125
- 130
- 135
- 140
- 145
- 150
- 155
- 160
- 165
- 170
- 175
- 180
- 185
- 190
- 195
- 200
- 205
- 210
- 215
- 220
- 225
- 230
- 235
- 240
- 245
- 250
- 255
- 260
- 265
- 270
- 275
- 280
- 285
- 290
- 295
- 300
- 305
- 310
- 315
- 320
- 325
- 330
- 335
- 340
- 345
- 350
- 355
- 360
- 365
- 370
- 375
- 380
- 385
- 390
- 395
- 400
- 405
- 410
- 415
- 420
- 425
- 430
- 435
- 440
- 445
- 450
- 455
- 460
- 465
- 470
- 475
- 480
- 485
- 490
- 495
- 500
- 505
- 510
- 515
- 520
- 525
- 530
- 535
- 540
- 545
- 550
- 555
- 560
- 565
- 570
- 575
- 580
- 585
- 590
- 595
- 600
- 605
- 610
- 615
- 620
- 625
- 630
- 635
- 640
- 645
- 650
- 655
- 660
- 665
- 670
- 675
- 680
- 685
- 690
- 695
- 700
- 705
- 710
- 715
- 720
- 725
- 730
- 735
- 740
- 745
- 750
- 755
- 760
- 765
- 770
- 775
- 780
- 785
- 790
- 795
- 800
- 805
- 810
- 815
- 820
- 825
- 830
- 835
- 840
- 845
- 850
- 855
- 860
- 865
- 870
- 875
- 880
- 885
- 890
- 895
- 900
- 905
- 910
- 915
- 920
- 925
- 930
- 935
- 940
- 945
- 950
- 955
- 960
- 965
- 970
- 975
- 980
- 985
- 990
- 995
- 1000
- 1005
- 1010
- 1015
- 1020
- 1025
- 1030
- 1035
- 1040
- 1045
- 1050
- 1055
- 1060
- 1065
- 1070
- 1075
- 1080
- 1085
- 1090
- 1095
- 1100
- 1105
- 1110
- 1115
- 1120
- 1125
- 1130
- 1135
- 1140
- 1145
- 1150
- 1155
- 1160
- 1165
- 1170
- 1175
- 1180
- 1185
- 1190
- 1195
- 1200
- 1205
- 1210
- 1215
- 1220
- 1225
- 1230
- 1235
- 1240
- 1245
- 1250
- 1255
- 1260
- 1265
- 1270
- 1275
- 1280
- 1285
- 1290
- 1295
- 1300
- 1305
- 1310
- 1315
- 1320
- 1325
- 1330
- 1335
- 1340
- 1345
- 1350
- 1355
- 1360
- 1365
- 1370
- 1375
- 1380
- 1385
- 1390
- 1395
- 1400
- 1405
- 1410
- 1415
- 1420
- 1425
- 1430
- 1435
- 1440
- 1445
- 1450
- 1455
- 1460
- 1465
- 1470
- 1475
- 1480
- 1485
- 1490
- 1495
- 1500
- 1505
- 1510
- 1515
- 1520
- 1525
- 1530
- 1535
- 1540
- 1545
- 1550
- 1555
- 1560
- 1565
- 1570
- 1575
- 1580
- 1585
- 1590
- 1595
- 1600
- 1605
- 1610
- 1615
- 1620
- 1625
- 1630
- 1635
- 1640
- 1645
- 1650
- 1655
- 1660
- 1665
- 1670
- 1675
- 1680
- 1685
- 1690
- 1695
- 1700
- 1705
- 1710
- 1715
- 1720
- 1725
- 1730
- 1735
- 1740
- 1745
- 1750
- 1755
- 1760
- 1765
- 1770
- 1775
- 1780
- 1785
- 1790
- 1795
- 1800
- 1805
- 1810
- 1815
- 1820
- 1825
- 1830
- 1835
- 1840
- 1845
- 1850
- 1855
- 1860
- 1865
- 1870
- 1875
- 1880
- 1885
- 1890
- 1895
- 1900
- 1905
- 1910
- 1915
- 1920
- 1925
- 1930
- 1935
- 1940
- 1945
- 1950
- 1955
- 1960
- 1965
- 1970
- 1975
- 1980
- 1985
- 1990
- 1995
- 2000
- 2005
- 2010
- 2015
- 2020
- 2025
- 2030
- 2035
- 2040
- 2045
- 2050
- 2055
- 2060
- 2065
- 2070
- 2075
- 2080
- 2085
- 2090
- 2095
- 2100
- 2105
- 2110
- 2115
- 2120
- 2125
- 2130
- 2135
- 2140
- 2145
- 2150
- 2155
- 2160
- 2165
- 2170
- 2175
- 2180
- 2185
- 2190
- 2195
- 2200
- 2205
- 2210
- 2215
- 2220
- 2225
- 2230
- 2235
- 2240
- 2245
- 2250
- 2255
- 2260
- 2265
- 2270
- 2275
- 2280
- 2285
- 2290
- 2295
- 2300
- 2305
- 2310
- 2315
- 2320
- 2325
- 2330
- 2335
- 2340
- 2345
- 2350
- 2355
- 2360
- 2365
- 2370
- 2375
- 2380
- 2385
- 2390
- 2395
- 2400
- 2405
- 2410
- 2415
- 2420
- 2425
- 2430
- 2435
- 2440
- 2445
- 2450
- 2455
- 2460
- 2465
- 2470
- 2475
- 2480
- 2485
- 2490
- 2495
- 2500
- 2505
- 2510
- 2515
- 2520
- 2525
- 2530
- 2535
- 2540
- 2545
- 2550
- 2555
- 2560
- 2565
- 2570
- 2575
- 2580
- 2585
- 2590
- 2595
- 2600
- 2605
- 2610
- 2615
- 2620
- 2625
- 2630
- 2635
- 2640
- 2645
- 2650
- 2655
- 2660
- 2665
- 2670
- 2675
- 2680
- 2685
- 2690
- 2695
- 2700
- 2705
- 2710
- 2715
- 2720
- 2725
- 2730
- 2735
- 2740
- 2745
- 2750
- 2755
- 2760
- 2765
- 2770
- 2775
- 2780
- 2785
- 2790
- 2795
- 2800
- 2805
- 2810
- 2815
- 2820
- 2825
- 2830
- 2835
- 2840
- 2845
- 2850
- 2855
- 2860
- 2865
- 2870
- 2875
- 2880
- 2885
- 2890
- 2895
- 2900
- 2905
- 2910
- 2915
- 2920
- 2925
- 2930
- 2935
- 2940
- 2945
- 2950
- 2955
- 2960
- 2965
- 2970
- 2975
- 2980
- 2985
- 2990
- 2995
- 3000
- 3005
- 3010
- 3015
- 3020
- 3025
- 3030
- 3035
- 3040
- 3045
- 3050
- 3055
- 3060
- 3065
- 3070
- 3075
- 3080
- 3085
- 3090
- 3095
- 3100
- 3105
- 3110
- 3115
- 3120
- 3125
- 3130
- 3135
- 3140
- 3145
- 3150
- 3155
- 3160
- 3165
- 3170
- 3175
- 3180
- 3185
- 3190
- 3195
- 3200
- 3205
- 3210
- 3215
- 3220
- 3225
- 3230
- 3235
- 3240
- 3245
- 3250
- 3255
- 3260
- 3265
- 3270
- 3275
- 3280
- 3285
- 3290
- 3295
- 3300
- 3305
- 3310
- 3315
- 3320
- 3325
- 3330
- 3335
- 3340
- 3345
- 3350
- 3355
- 3360
- 3365
- 3370
- 3375
- 3380
- 3385
- 3390
- 3395
- 3400
- 3405
- 3410
- 3415
- 3420
- 3425
- 3430
- 3435
- 3440
- 3445
- 3450
- 3455
- 3460
- 3465
- 3470
- 3475
- 3480
- 3485
- 3490
- 3495
- 3500
- 3505
- 3510
- 3515
- 3520
- 3525
- 3530
- 3535
- 3540
- 3545
- 3550
- 3555
- 3560
- 3565
- 3570
- 3575
- 3580
- 3585
- 3590
- 3595
- 3600
- 3605
- 3610
- 3615
- 3620
- 3625
- 3630
- 3635
- 3640
- 3645
- 3650
- 3655
- 3660
- 3665
- 3670
- 3675
- 3680
- 3685
- 3690
- 3695
- 3700
- 3705
- 3710
- 3715
- 3720
- 3725
- 3730
- 3735
- 3740
- 3745
- 3750
- 3755
- 3760
- 3765
- 3770
- 3775
- 3780
- 3785
- 3790
- 3795
- 3800
- 3805
- 3810
- 3815
- 3820
- 3825
- 3830
- 3835
- 3840
- 3845
- 3850
- 3855
- 3860
- 3865
- 3870
- 3875
- 3880
- 3885
- 3890
- 3895
- 3900
- 3905
- 3910
- 3915
- 3920
- 3925
- 3930
- 3935
- 3940
- 3945
- 3950
- 3955
- 3960
- 3965
- 3970
- 3975
- 3980
- 3985
- 3990
- 3995
- 4000
- 4005
- 4010
- 4015
- 4020
- 4025
- 4030
- 4035
- 4040
- 4045
- 4050
- 4055
- 4060
- 4065
- 4070
- 4075
- 4080
- 4085
- 4090
- 4095
- 4100
- 4105
- 4110
- 4115
- 4120
- 4125
- 4130
- 4135
- 4140
- 4145
- 4150
- 4155
- 4160
- 4165
- 4170
- 4175
- 4180
- 4185
- 4190
- 4195
- 4200
- 4205
- 4210
- 4215
- 4220
- 4225
- 4230
- 4235
- 4240
- 4245
- 4250
- 4255
- 4260
- 4265
- 4270
- 4275
- 4280
- 4285
- 4290
- 4295
- 4300
- 4305
- 4310
- 4315
- 4320
- 4325
- 4330
- 4335
- 4340
- 4345
- 4350
- 4355
- 4360
- 4365
- 4370
- 4375
- 4380
- 4385
- 4390
- 4395
- 4400
- 4405
- 4410
- 4415
- 4420
- 4425
- 4430
- 4435
- 4440
- 4445
- 4450
- 4455
- 4460
- 4465
- 4470
- 4475
- 4480
- 4485
- 4490
- 4495
- 4500
- 4505
- 4510
- 4515
- 4520
- 4525
- 4530
- 4535
- 4540
- 4545
- 4550
- 4555
- 4560
- 4565
- 4570
- 4575
- 4580
- 4585
- 4590
- 4595
- 4600
- 4605
- 4610
- 4615
- 4620
- 4625
- 4630
- 4635
- 4640
- 4645
- 4650
- 4655
- 4660
- 4665
- 4670
- 4675
- 4680
- 4685
- 4690
- 4695
- 4700
- 4705
- 4710
- 4715
- 4720
- 4725
- 4730
- 4735
- 4740
- 4745
- 4750
- 4755
- 4760
- 4765
- 4770
- 4775
- 4780
- 4785
- 4790
- 4795
- 4800
- 4805
- 4810
- 4815
- 4820
- 4825
- 4830
- 4835
- 4840
- 4845
- 4850
- 4855
- 4860
- 4865
- 4870
- 4875
- 4880
- 4885
- 4890
- 4895
- 4900
- 4905
- 4910
- 4915
- 4920
- 4925
- 4930
- 4935
- 4940
- 4945
- 4950
- 4955
- 4960
- 4965
- 4970
- 4975
- 4980
- 4985
- 4990
- 4995
- 5000
- 5005
- 5010
- 5015
- 5020
- 5025
- 5030
- 5035
- 5040
- 5045
- 5050
- 5055
- 5060
- 5065
- 5070
- 5075
- 5080
- 5085
- 5090
- 5095
- 5100
- 5105
- 5110
- 5115
- 5120
- 5125
- 5130
- 5135
- 5140
- 5145
- 5150
- 5155
- 5160
- 5165
- 5170
- 5175
- 5180
- 5185
- 5190
- 5195
- 5200
- 5205
- 5210
- 5215
- 5220
- 5225
- 5230
- 5235
- 5240
- 5245
- 5250
- 5255
- 5260
- 5265
- 5270
- 5275
- 5280
- 5285
- 5290
- 5295
- 5300
- 5305
- 5310
- 5315
- 5320
- 5325
- 5330
- 5335
- 5340
- 5345
- 5350
- 5355
- 5360
- 5365
- 5370
- 5375
- 5380
- 5385
- 5390
- 5395
- 5400
- 5405
- 5410
- 5415
- 5420
- 5425
- 5430
- 5435
- 5440
- 5445
- 5450
- 5455
- 5460
- 5465
- 5470
- 5475
- 5480
- 5485
- 5490
- 5495
- 5500
- 5505
- 5510
- 5515
- 5520
- 5525
- 5530
- 5535
- 5540
- 5545
- 5550
- 5555
- 5560
- 5565
- 5570
- 5575
- 5580
- 5585
- 5590
- 5595
- 5600
- 5605
- 5610
- 5615
- 5620
- 5625
- 5630
- 5635
- 5640
- 5645
- 5650
- 5655
- 5660
- 5665
- 5670
- 5675
- 5680
- 5685
- 5690
- 5695
- 5700
- 5705
- 5710
- 5715
- 5720
- 5725
- 5730
- 5735
- 5740
- 5745
- 5750
- 5755
- 5760
- 5765
- 5770
- 5775
- 5780
- 5785
- 5790
- 5795
- 5800
- 5805
- 5810
- 5815
- 5820
- 5825
- 5830
- 5835
- 5840
- 5845
- 5850
- 5855
- 5860
- 5865
- 5870
- 5875
- 5880
- 5885
- 5890
- 5895
- 5900
- 5905
- 5910
- 5915
- 5920
- 5925
- 5930
- 5935
- 5940
- 5945
- 5950
- 5955
- 5960
- 5965
- 5970
- 5975
- 5980
- 5985
- 5990
- 5995
- 6000
- 6005
- 6010
- 6015
- 6020
- 6025
- 6030
- 6035
- 6040
- 6045
- 6050
- 6055
- 6060
- 6065
- 6070
- 6075
- 6080
- 6085
- 6090
- 6095
- 6100
- 6105
- 6110
- 6115
- 6120
- 6125
- 6130
- 6135
- 6140
- 6145
- 6150
- 6155
- 6160
- 6165
- 6170
- 6175
- 6180
- 6185
- 6190
- 6195
- 6200
- 6205
- 6210
- 6215
- 6220
- 6225
- 6230
- 6235
- 6240
- 6245
- 6250
- 6255
- 6260
- 6265
- 6270
- 6275
- 6280
- 6285
- 6290
- 6295
- 6300
- 6305
- 6310
- 6315
- 6320
- 6325
- 6330
- 6335
- 6340
- 6345
- 6350
- 6355
- 6360
- 6365
- 6370
- 6375
- 6380
- 6385
- 6390
- 6395
- 6400
- 6405
- 6410
- 6415
- 6420
- 6425
- 6430
- 6435
- 6440
- 644

10. Diluir las formulaciones de dosificación intravenosa (IV) y oral (PO) de la concentración esperada hasta 10 ug/ml en metanol (por ejemplo, una formulación preparada para una concentración esperada de 2 mg/ml se diluiría 1:200 para obtener una solución de 10 ug/ml).
- 5 11. Agregar 6 alícuotas x 50 ul de plasma a la placa. Agregar 5 ul de la formulación IV diluida a tres de los pocillos, repetir con la formulación PO y los 3 pocillos restantes.
12. Precipitar las proteínas agregando 100 ul de acetonitrilo que contiene un estándar interno relacionado con el proyecto (1 ug/ml) para todas las muestras de calibración, CC, PK y de formulación.
- 10 13. Mezclar con un mezclador de vórtice la placa antes de la centrifugación a 4000 g durante 10 minutos.
14. Transferir 100 ul del sobrenadante a los pocillos de una placa de 2 ml de 96 pocillos (ver el mapa de placa siguiente). Deben tomarse precauciones para no perturbar el precipitado.
- 15 15. Agregar ~1.5 ml de 50:50 metanol: agua dentro del último pocillo.
16. Para el análisis en sistemas de triple cuádruplo: agregar 400 ul de agua (grado HPLC) a cada muestra. Mezclar suavemente.
17. Agregar 100 ul del patrón de 100 000 ng/ml de cada una de las soluciones estándares a la placa de 2 ml y agregar 900 ul de agua. Agregar una muestra del estándar interno a otro pocillo (ver el mapa de la placa). *Estas son para el ajuste del compuesto (denominadas en el mapa de la placa como soluciones de ajuste).*
- 20 18. Para el análisis en sistemas de plataforma: agregar 100 ul de agua (grado HPLC) a cada muestra. Mezclar suavemente.
- 25 19. Ajustar manualmente todos los compuestos usando las soluciones de compuesto preparadas con una concentración de 5000 ng/ml (agregar 100 ul de las soluciones estándares de 50 000 ng/ml a 900 ul de agua).
- 2.ii Análisis de dosis en casete
- 2.iii Preparación de las muestras de calibración y de CC:
- 30 Nota: Para la dosificación en casete, la cantidad de metanol requerida para diluir el patrón de 1 mg/ml se ajustará de acuerdo con el número de compuestos presentes.
1. Agregar 100 ul de cada patrón requerido de 1 mg/ml a un vial.

2. Agregar el volumen requerido de metanol para obtener un volumen total de 1 ml.
3. Realizar todos los pasos restantes como para el análisis de un solo compuesto (pasos 2 –16 anteriores).

2.iii En casos en los que las muestras PK excedan el límite superior de cuantificación (ULOQ).

1. Preparar una curva de calibración adicional y muestras de CC como se indicó anteriormente (pasos 1 – 6).
2. Transferir <50 ul (p. ej., 25 ul) de las muestras PK que excedan el ULOQ.
3. Agregar suficiente plasma de control a estas muestras para obtener un volumen de plasma final de 50 ul. Tome nota de la dilución realizada.
4. Transferir 50 ul de todas las muestras PK restantes.
5. Preparar todas las muestras de formulación y extraer todas las muestras como se describió anteriormente. (pasos 8 – 16).

Nota: Las concentraciones anteriores empleadas para generar la curva de calibración pueden ser revisadas, sin embargo, deben tomarse precauciones para evitar la saturación de la columna de HPLC o el equipo de MS. Por esta razón se recomienda la dilución de las muestras PK.

2.iv En los casos de sensibilidad pobre (límite mínimo de cuantificación alto).

Nota: Se opta por un LLOQ alto cuando la mayoría de las concentraciones en plasma quedan por debajo del límite mínimo de cuantificación o cuando el LLOQ es mayor de 10 ng/ml. Los siguientes métodos se deben aplicar cuando se presente alguno de estos casos.

De acuerdo con un aspecto más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el Agente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente en la presente asociado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden presentarse en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por

ejemplo, como una solución estéril acuosa u oleosa para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, o como un supositorio para dosificación rectal). En general, se prefieren las composiciones en una forma adecuada para uso oral.

Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales empleando excipientes farmacéuticos convencionales de uso común en la materia. Por consiguiente, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la formulación de comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio; agentes granulantes y disgregantes como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes como almidón; agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; conservantes como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo; y antioxidantes como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimidos pueden estar recubiertas o no, ya sea para modificar su desintegración y la subsiguiente absorción del principio activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia utilizando en ambos casos agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales de uso común en la materia.

Las composiciones para uso oral pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite, como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma de un polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes como lecitina o productos de la condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno); o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de sorbitol polioxietilenado; o productos de la condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo

61

heptadecaetilenoxicetanol; o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de sorbitol polioxietilenado; o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como por ejemplo monooleato de sorbitán polietilenado. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo), antioxidantes (como ácido ascórbico), colorantes, saborizantes y/o edulcorantes (como sacarosa, sacarina o aspartamo).

Las suspensiones oleosas pueden formularse por suspensión del principio activo en un aceite vegetal (como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los edulcorantes como los mencionados anteriormente y los saborizantes pueden agregarse para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse agregando un antioxidante como el ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua contienen generalmente el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados quedan ejemplificados por los mencionados anteriormente. También pueden estar presentes otros excipientes tales como edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones oleoacuosas. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de oliva o aceite de arachis, o un aceite mineral, como por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos aceites. Los agentes emulsionantes adecuados son, por ejemplo, gomas naturales como goma arábica o goma de tragacanto, fosfátidos naturales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán), y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con un óxido de etileno como monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes, saborizantes y conservantes.



Los jarabes y elíxires pueden formularse con edulcorantes como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un demulcente, conservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión oleosa o acuosa inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con los procedimientos conocidos, utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mencionados anteriormente. Un preparado inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable para la administración parenteral, como por ejemplo una solución en 1,3-butandiol.

Las composiciones para la administración por inhalación pueden presentarse en forma de un aerosol presurizado convencional diseñado para dispensar el principio activo, ya sea como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o como microgotas líquidas. Se pueden emplear propelentes para aerosoles convencionales como hidrocarburos o hidrocarburos fluorados volátiles y el dispositivo de aerosol puede diseñarse convenientemente para dispensar una cantidad controlada de principio activo.

Para obtener más información sobre la formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y de la vía específica de administración. Por ejemplo, una formulación preparada para la administración a humanos por vía oral contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.5 mg a 2 g de principio activo compuesta por una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar desde aproximadamente un 5 hasta aproximadamente un 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas de dosificación unitaria generalmente contendrán aproximadamente de 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. Para obtener más información sobre las vías de administración y regímenes de dosificación, se remite al lector al Capítulo 25.3 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.



Se ha descubierto que el Agente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un inhibidor eficaz de la 11 β HSD1 y, por consiguiente, es valioso en el tratamiento de enfermedades asociadas con el síndrome metabólico.

Se debe sobreentender que cuando en la presente se utiliza la expresión “síndrome metabólico”, se hace referencia al síndrome metabólico como se define en 1) y/o 2) o en cualquier otra definición reconocida para este síndrome. Los sinónimos de “síndrome metabólico” usados en el campo incluyen síndrome de Reaven, síndrome de resistencia a la insulina y síndrome X. Se sobreentenderá que cuando en la presente se utiliza la expresión “síndrome metabólico” también se hace referencia al síndrome de Reaven, síndrome de resistencia a la insulina y síndrome X.

De acuerdo con un aspecto más de la presente invención, se proporciona el Agente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente en la presente para usar en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente como un ser humano.

Por lo tanto, de acuerdo con este aspecto de la invención, el Agente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se emplea como medicamento.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona el uso del Agente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la preparación de un medicamento para usar en la producción de un efecto inhibidor de la 11 β HSD1 en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona el Agente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la preparación de un medicamento para usar en la producción de un efecto inhibidor de la 11 β HSD1 en un animal de sangre caliente como un ser humano.

Cuando se hace referencia a la producción de o para producir un efecto inhibidor adecuado de la 11 β HSD1 se hace referencia al tratamiento del síndrome metabólico. Como alternativa, cuando se hace referencia a la producción de un efecto inhibidor de la 11 β HSD1 se hace referencia al tratamiento de diabetes, obesidad, hiperlipidemia, hiperglucemia, hiperinsulinemia o hipertensión, en particular, obesidad y diabetes tipo 2. Como alternativa, cuando se hace referencia a la producción de un efecto inhibidor de la 11 β HSD1 se hace referencia al tratamiento de glaucoma, osteoporosis, tuberculosis, demencia, trastornos cognitivos o depresión.



Como alternativa, cuando se hace referencia a la producción de un efecto inhibidor de la 11 β HSD1, se hace referencia al tratamiento de trastornos cognitivos, tal como para mejorar la capacidad cognitiva de un individuo, por ejemplo, mediante una mejora de la fluidez verbal, memoria verbal o memoria lógica, o para el tratamiento de trastornos cognitivos leves. Remítase, por ejemplo, al documento WO03/086410 y las referencias contenidas en este, y Proceedings of National Academy of Sciences (PNAS), 2001, 98(8), 4717-4721.

Como alternativa, cuando se hace referencia a la producción de un efecto inhibidor de la 11 β HSD1 se hace referencia al tratamiento, retraso de la aparición y/o reducción del riesgo de padecer aterosclerosis – remítase, por ejemplo, a J. Experimental Medicine, 2005, 202(4), 517-527.

Como alternativa, cuando se hace referencia a la producción de un efecto inhibidor de la 11 β HSD1 se hace referencia al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y/o trastornos neurodegenerativos.

De acuerdo con una característica más de este aspecto de la invención, se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de la 11 β HSD1 en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que requiere dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

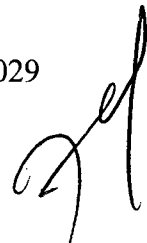
Aparte de su uso en medicina terapéutica, el Agente o una sal farmacéuticamente aceptable de este, también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y normalización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para evaluar los efectos de los inhibidores de la 11 β HSD1 en animales de laboratorio, tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

La inhibición de la 11 β HSD1 descrita en la presente puede aplicarse como terapia única o puede incluir, además del objeto de la presente invención, una o más sustancias y/o tratamientos distintos. Tal tratamiento conjunto se puede lograr mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. El tratamiento simultáneo puede encontrarse en forma de un comprimido o como comprimidos separados. Por ejemplo, los agentes que podrían administrarse junto con



inhibidores de la 11 β HSD1, particularmente los de la presente invención, pueden incluir las siguientes categorías de tratamiento principales:

- 1) Insulina y análogos de la insulina;
- 2) Secretagogos de la insulina incluidos sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida, glipizida), reguladores de la glucosa prandial (por ejemplo, repaglinida, nateglinida),
5 agonistas del péptido semejante a glucagón 1 (agonista del GLP1) (por ejemplo, exenatida, liraglutida) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (inhibidores de la DPP-IV);
- 3) Agentes de sensibilización a la insulina que incluyen agonistas de PPAR γ (por ejemplo, pioglitazona y rosiglitazona);
- 10 4) Agentes que suprimen la producción de la glucosa hepática (por ejemplo, metformina);
- 5) Agentes diseñados para reducir la absorción de glucosa del intestino (por ejemplo, acarbosa);
- 6) Agentes diseñados para tratar complicaciones de una hiperglucemia prolongada;
15 por ejemplo, inhibidores de la aldosa reductasa.
- 7) Otros agentes antidiabéticos que incluyen inhibidores de la fosfotirosina fosfatasa, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, antagonistas del receptor de glucagón, activadores de la glucoquinasa, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa.
- 20 8) Agentes antiobesidad (por ejemplo, sibutramina y orlistat);
- 9) Agentes antidislipidemia, tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas, por ejemplo, pravastatina); agonistas del PPAR α (fibratos, por ejemplo, gemfibrozil); secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina); inhibidores de la absorción de colesterol (estanoles vegetales, inhibidores sintéticos); inhibidores de la absorción de
25 ácidos biliares del íleon (IBATi), inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol y ácido nicotínico y análogos (niacina y formulaciones de liberación lenta);
- 10) Agentes antihipertensivos, tales como bloqueadores β (p. ej., atenolol, inderal); inhibidores de la ECA (p. ej., lisinopril); antagonistas del calcio (p. ej., nifedipina); antagonistas de los receptores de la angiotensina (p. ej., candesartán), antagonistas α y
30 agentes diuréticos (p. ej., furosemida, benztiazida);
- 11) Moduladores de la hemostasis, tales como agentes antitrombóticos, activadores de la fibrinólisis y agentes antiplaquetarios; antagonistas de la trombina; inhibidores del factor



Xa; inhibidores del factor VIIa; agentes antiplaquetarios (p. ej., aspirina, clopidogrel); anticoagulantes (heparina y análogos de bajo peso molecular, hirudina) y warfarina;

12) Agentes antiinflamatorios, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroides (p. ej., aspirina) y agentes antiinflamatorios esteroides (p. ej., cortisona); y

5 13) Agentes que previenen la reabsorción de la glucosa por parte del riñón (inhibidores de la SGLT).

La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas, combinaciones, usos médicos y métodos de tratamiento del Agente (Forma 1) como para el Agente descrito anteriormente en la presente.

10

Ejemplos

La invención se ilustra a continuación mediante los siguientes ejemplos, en los cuales, a menos que se indique lo contrario:

15 (i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a la temperatura del recinto o ambiente, o sea, a una temperatura en el intervalo de 18-25 °C en atmósfera de un gas inerte, tal como argón;

(ii) la evaporación del solvente se llevó a cabo utilizando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4000 Pa; 4.5-30 mmHg) con una temperatura del baño de hasta 60 °C;

(iii) cromatografía significa cromatografía flash en gel de sílice;

20 (iv) en general, el curso de las reacciones fue monitorizado por TLC y los tiempos de reacción se indican solamente con fines ilustrativos;

(v) los rendimientos se dan a título meramente ilustrativo y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante el desarrollo de procesos diligentes; las preparaciones se repitieron si se requería más material;

25 (vi) cuando se dan, los datos de RMN (¹H) están en forma de valores delta para los protones diagnósticos principales, dados en partes por millón (ppm) relativos al tetrametilsilano (TMS), determinados a 300 ó 400 MHz (a menos que se indique lo contrario) utilizando sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-*d*₆) como solvente, a menos que se indique lo contrario; las multiplicidades de los picos representan lo siguiente: s, 30 singlete; d, doblete; dd, doble doblete; dt, doble triplete; dm, doble multiplete; t, triplete, m, multiplete; a, ancho;

(vii) los símbolos químicos tienen su significado habitual; se utilizaron las unidades y los

símbolos del SI;

(viii) las proporciones de solventes se dan en términos de volumen: volumen (v/v);

(ix) los espectros de masas (MS) se realizaron con una energía electrónica de 70 electronvoltios en el modo de ionización química (CI) utilizando una muestra de

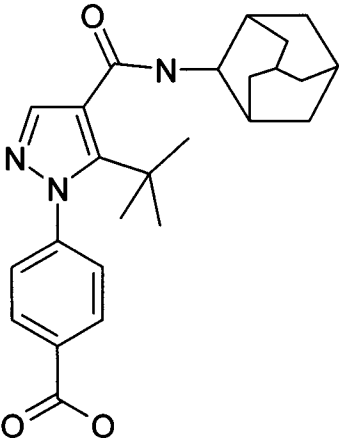
exposición directa; donde se indique, la ionización se consiguió por impacto electrónico (EI), bombardeo con átomos rápidos (FAB) o electronebulización (ESP); se dan los valores para m/z; generalmente, se presentan solo los iones que indican la masa original;

(x) Puede que se utilicen en la presente las siguientes abreviaturas a continuación o en la sección anterior acerca de los procesos:

10	Et ₂ O	éter dietílico
	DMF	dimetilformamida
	DCM	diclorometano
	THF	tetrahidrofurano
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
15	EtOAc	acetato de etilo
	MTBE	éter <i>tert</i> -butil metílico
	DSC	calorimetría diferencial de barrido

Ejemplo 1

20 **Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico**



Se agregó solución acuosa de hidróxido sódico 2M (51.7 mL, 103.32 mmol) a 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoato de metilo (Intermedio 1) (4.5 g, 10.33 mmol) en metanol (100 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora y

posteriormente se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (100 mL). La mezcla de reacción se ajustó a pH 3 con HCl 2M. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (500 mL) y se lavó secuencialmente con agua (2x100 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL). La capa orgánica se
5 secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para obtener un sólido de color amarillo pálido. El sólido se lavó con EtOAc (20 mL), se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener el ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico (3.89 g, 89 %) como un sólido crema cristalino.

¹H RMN (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (9H, s), 1.49 (2H, d), 1.70-1.96 (10H, m), 2.09
10 (2H, d), 3.98 - 4.01 (1H, m), 7.49 - 7.53 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.06 - 8.09 (2H, m), 8.20 (1H, d), 13.30 (1H, s)

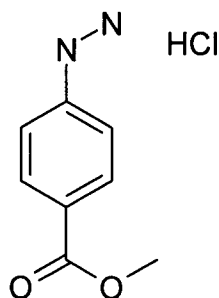
m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 422

p.f. 308.8°C (inicio)

El Ejemplo 1 también se puede preparar como se indica a continuación:

15 Se agregó hidróxido sódico acuoso (2M) (2.5 eq) en porciones en 5 minutos a una suspensión agitada de 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoato de metilo (Intermedio 1) (1.0 eq) en metanol (10 vol) a 20°C (exoterma 20 - 27°C). La suspensión resultante se calentó a 70°C (temperatura del encamisado), (reflujo en tandas a aproximadamente 60-65°C) durante 1 hora (se detectó el final de la reacción por LCMS).

20 La mezcla de reacción naranja se dejó enfriar hasta 20°C (la solución siguió siendo ligeramente turbia) y se filtró a través de celita para eliminar una pequeña cantidad de sólidos. El filtrado se vertió posteriormente en un matraz esmerilado y se agregó agua (25 vol). La mezcla se ajustó posteriormente a pH 3 con HCl 2M (aproximadamente 800-850 ml) (se volvió muy espesa). La fase acuosa se filtró posteriormente y el sólido de color
25 amarillo pálido se lavó con agua, se secó por succión durante la noche, se lavó con acetonitrilo y finalmente con acetonitrilo/dietiléter 1:1 y se secó al vacío a 50°C durante 72 horas (fin de semana) para obtener el ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico (80 %) como un sólido.

Intermedio 2: Clorhidrato de 4-hidrazinilbenzoato de metilo

5

Se agregó ácido clorhídrico 4M en dioxano (100 mL, 399.60 mmol) al ácido 4-hidrazinobenzoico (15.2 g, 99.90 mmol) en MeOH (200 mL) . La suspensión resultante se

agitó a 90 °C durante 5 horas. Después de enfriar hasta 20°C, el precipitado se recogió por

filtración, se lavó con Et₂O (100 mL) y se secó al vacío para obtener el cloruro de 2-(4-(metoxycarbonil)fenil)hidrazinio (16.50 g, 82 %) como un sólido crema cristalino.

10

m/z (ESI-) (M-H)- = 165; HPLC t_R = 1.12 min.

¹H RMN (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 3.81 (3H, s), 6.99 - 7.02 (2H, m), 7.86 - 7.90 (2H, m), 8.98 (1H, s), 10.47 (3H, s)

El Intermedio 2 también se puede preparar como se indica a continuación:

15 Se agregó una solución metanólica de ácido clorhídrico (4M) (4 eq, recién preparada) a una suspensión de ácido 4-hidrazinobenzoico (1 eq) en metanol (12.6 vol) en atmósfera de nitrógeno.

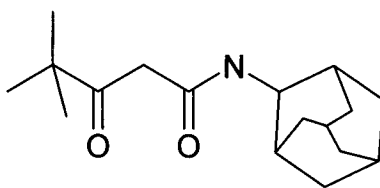
La mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas y posteriormente se enfrió hasta una temperatura inferior a 15°C. El sólido se recogió por filtración, se lavó con MTBE (6.5 vol) y se secó al aire para obtener el producto como un sólido.

20

TLC DCM: MeOH, 9: 1, R_f del producto = 0.87

p.f. 233.8 – 234.6 °C

Intermedio 3: N-(2-Adamantil)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida



Se agregó una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1M en THF (22.84 ml, 22.84 mmol) a THF (25 mL) y se enfrió en atmósfera de nitrógeno hasta -78°C. Se agregó una solución de 3,3-dimetil-2-butanona (2.287 g, 22.84 mmol) en THF (25 mL) gota a gota durante un periodo de 5 minutos. La solución resultante se agitó a -78 °C en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Se agregó una solución de 2-isocianatoadamantano (preparada a partir del clorhidrato de 2-adamantilamina mediante el método de R.Reck & C.Jochims Chem. Ber. 115(1982) p864) (3.68 g, 20.76 mmol) en THF (20 mL) durante un periodo de 5 minutos. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora y posteriormente se dejó calentar hasta 20°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre NH₄Cl saturado (150 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL), la capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), se secó con MgSO₄, se filtró y evaporó para obtener un aceite amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en sílice con un gradiente de elución de un 0 a un 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para obtener N-(2-adamantil)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida (4.64 g, 81 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 - 1.09 (9H, m), 1.50 (2H, d), 1.66 - 1.89 (10H, m), 1.95 - 2.00 (2H, m), 3.53 (1.4H, s), 3.80 - 3.94 (1H, m), 5.30 (0.3H, s), 7.77- 7.87 (1H, m), 14.43 (0.3H, s) (2:1 mezcla de las formas ceto y enol)

m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 278

El Intermedio 3 también se puede preparar como se indica a continuación:

Se agregó una solución acuosa de hidróxido sódico (3M) (5 vol) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-adamantilamina (1 eq) en agua (5 vol). Se agregó DCM (5 vol) a la suspensión densa resultante y se separaron las fases. La acuosa se extrajo con DCM (4 x 5 vol) y las orgánicas combinadas se concentraron para obtener la amina libre como un sólido blanco.

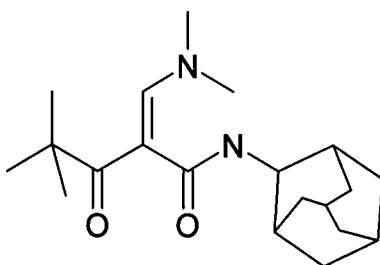
Se agregó pivaloilacetato de etilo (1 eq) a una suspensión de la amina libre en xilenos (6.5 vol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a reflujo durante 6.5 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El

residuo se purgó con tolueno (3 x 1 vol) seguido de hexano (3 x 1 vol). El sólido resultante se digirió en hexano a 50 °C durante cinco minutos y posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido blanco se filtró, se lavó con hexano (2 vol) y se secó al aire.

5 TLC Hexano : EtOAc, 1 : 1, R_f del producto = 0.66

p.f. 124.5 – 125.1 °C

Intermedio 4: (2)-N-(2-adamantil)-2-(dimetilaminometilideno)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida



10

Se agregó dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (3.02 mL, 22.71 mmol) a una suspensión agitada de N-(2-adamantil)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida (Intermedio 3) (5.25 g, 18.93 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el sólido crema pálido resultante se secó al vacío para obtener (2)-N-(2-adamantil)-2-(dimetilaminometilideno)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida (5.83 g, 93 %).

15

^1H RMN (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (9H, s), 1.47 (2H, d), 1.69 - 1.83 (10H, m), 2.03 (2H, d), 2.92 (6H, s), 3.90 (1H, d), 7.24 (1H, s), 7.94 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 333

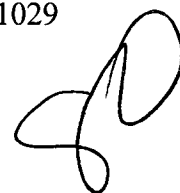
20

El Intermedio #4 también se puede preparar como se indica a continuación:

Se agregó dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (1.2 eq) a una solución de N-(2-adamantil)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida (Intermedio 3) (1 eq) en 1,4-dioxano (9.6 vol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante cinco horas y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío y el sólido amarillo pálido se utilizó directamente en la siguiente etapa.

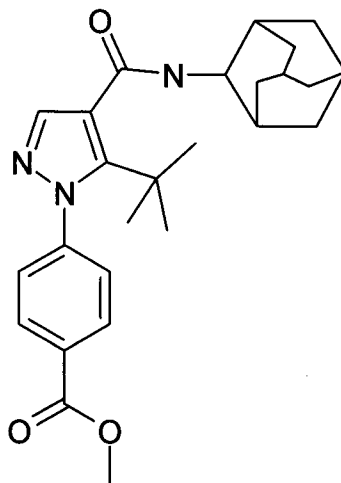
25

TLC Hexano : EtOAc, 1 : 1, R_f del producto = 0.94 (impurezas: R_f 0.06 + 0.66)



p.f. 143.6 – 147.6 °C

Intermedio 1: 4-[4-(2-Adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoato de metilo



5 Se agregó clorhidrato de 4-hidrazinilbenzoato de metilo (Intermedio 2) (3.04 g, 15.00 mmol) en una porción a (2)-N-(2-adamantil)-2-(dimetilaminometilideno)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida (Intermedio 4) (4.99 g, 15 mmol) en etanol (100 mL). Se agregaron 5 gotas de ácido acético y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con EtOAc (500 mL), y se lavó
10 secuencialmente con agua (200 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y evaporó para obtener el producto bruto.

El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución 0 a 50% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para
15 obtener 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoato de metilo (4.66 g, 71.3 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (9H, s), 1.50 (2H, d), 1.69-1.95 (10H, m), 2.09 (2H, d), 3.91 (3H, s), 3.99 (1H, d), 7.53 - 7.56 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.09 - 8.12 (2H, m), 8.20 (1H, d)

20 m/z (ESI⁺) (M+H)⁺ = 436

El Intermedio #1 también se puede preparar como se indica a continuación:
Se agregó cloruro de 2-(4-(metoxicarbonil)fenil)hidrazina (Intermedio 2) (1 eq) y posteriormente ácido acético (0.023 eq) a una solución de (2Z)-N-(2-adamantil)-2-

81

(dimetilaminometilideno)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida (Intermedio 4) (1 eq) en metanol (200 vol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a reflujo durante 1.5 horas, se enfrió, se concentró hasta menos de 3.5 vol y la suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo (96 vol). La suspensión se lavó con agua (34.4 vol) lo cual produjo una solución
5 que se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (34.4 vol), se secó (MgSO_4) y se concentró a sequedad. El producto bruto se suspendió en MTBE (9 vol) y se agitó durante 15 minutos. El sólido amarillo pálido se filtró, se lavó con MTBE (11.4 vol) y se secó al vacío a 60 °C.

TLC DCM: MeOH, 9: 1, R_f del producto = 0.86 (R_f 0.68 de impureza traza)

10 p.f. 193.6 – 194.5 °C

Reivindicaciones

1. El compuesto: ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-tert-butilpirazol-1-il]benzoico, y sales farmacéuticamente aceptables de este.
- 5 2. Una forma cristalina del ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-tert-butilpirazol-1-il]benzoico como se reivindica en la reivindicación 1.
3. Un compuesto cristalino de acuerdo con la reivindicación 2 que posee un patrón de
10 difracción de rayos X en polvo con picos para los siguientes valores de 2-theta medidos empleando radiación CuK α : 16.8° y 18.5°.
4. Una forma cristalina de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos para los siguientes valores de 2-
15 theta medidos empleando radiación CuK α : 16.8°, 18.5° y 14.4°.
5. Una forma cristalina de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que posee un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos para los siguientes valores de 2-
theta medidos empleando radiación CuK α : 16.8°, 18.5°, 14.4°, 13.9 y 19.8.
- 20 6. Un compuesto cristalino como se reivindica en la reivindicación 2 que posee un patrón de difracción de rayos X, empleando radiación CuK α , considerablemente igual al que se muestra en la Figura 1.
- 25 7. Una forma cristalina del ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-tert-butilpirazol-1-il]benzoico que posee un punto de fusión de aproximadamente 308.8°C (inicio).
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 asociado con un portador o diluyente
30 farmacéuticamente aceptable.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para emplear

83

en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente como un ser humano.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para emplear
5 como un medicamento.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la
fabricación de un medicamento para emplear en la producción de un efecto inhibidor de la
11 β HSD1 en un animal de sangre caliente como un ser humano.

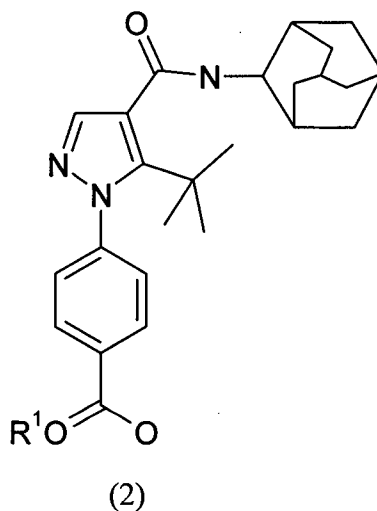
10

12. Un método para producir un efecto inhibidor de la 11 β HSD1 mediante la
administración de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 7 a un mamífero que requiera dicho tratamiento.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12 donde el efecto inhibidor de la
11 β HSD1 es para tratar la diabetes tipo 2.

14. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
comprendiendo dicho proceso cualquiera de los procesos a) o b):

20 a) hidrólisis de un éster de fórmula (2):

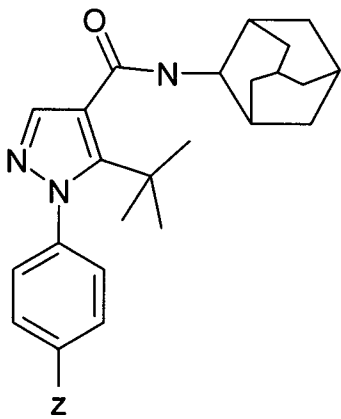


donde R¹ es un grupo alquilo o arilo; o

b) convertir Z en un compuesto de fórmula (3):



36



(3)

en un grupo carboxi, donde Z es un grupo funcional que se puede convertir en un ácido carboxílico;

5 y posteriormente, si fuese necesario o deseable, formar una sal farmacéuticamente aceptable de este.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/GB2008/051029

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD INV. A61K31/415 C07D231/14 A61P3/00 De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CPI														
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación) C07D Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data														
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES														
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°												
A	WO 2006/132436 A (JAPAN TOBACCO INC [JP]; YAMAMOTO HIROSHI [JP]; OHE YASUHIRO [JP]; GOTO) 14 de Diciembre de 2006 (2006-12-14) resumen & EP 1 889 842 A (JAPAN TOBACCO INC [JP]) 20 de Febrero de 2008 (2008-02-20) párrafo [0432] - párrafo [0438]; reivindicaciones; ejemplos -----	1-14												
A	WO 2004/089470 A (NOVO NORDISK AS [DK]; ANDERSEN HENRIK SUNE [DK]; KAMPEN GITA CAMILLA T) 21 de Octubre de 2004 (2004-10-21) compuestos de la formula (III); ejemplos 1-3-páginas 107-109 página 163, línea 21 - página 165, línea 1 -----	1-14												
☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos. ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo.														
<table border="0"> <tr> <td>* Categorías especiales de documentos citados:</td> <td>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención</td> </tr> <tr> <td>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante</td> <td>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado</td> </tr> <tr> <td>"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior</td> <td>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia</td> </tr> <tr> <td>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)</td> <td>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes</td> </tr> <tr> <td>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada</td> <td></td> </tr> </table>			* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención	"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado	"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia	"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes	"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio		"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada	
* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención													
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado													
"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia													
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes													
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio														
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada														
Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional 23 de Enero de 2009		Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional 29/01/2009												
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk N.º de Tel. (+31-70) 340-2040, N.º de Fax. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Gavrilu, Daniela												

86

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional N°
PCT/GB2008/051029

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2006132436 A	14-12-2006	AU 2006255944 A1	14-12-2006
		CA 2610172 A1	14-12-2006
		EP 1889842 A1	20-02-2008
		KR 20080018250 A	27-02-2008
EP 1889842 A	20-02-2008	AU 2006255944 A1	14-12-2006
		CA 2610172 A1	14-12-2006
		WO 2006132436 A1	14-12-2006
		KR 20080018250 A	27-02-2008
WO 2004089470 A	21-10-2004	WO 2004089896 A1	21-10-2004
		EP 1618090 A1	25-01-2006
		EP 1615698 A2	18-01-2006
		JP 2006522746 T	05-10-2006
		JP 2006522748 T	05-10-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/051029

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/415 C07D231/14 A61P3/00

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

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS 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 2006/132436 A (JAPAN TOBACCO INC [JP]; YAMAMOTO HIROSHI [JP]; OHE YASUHIRO [JP]; GOTO) 14 December 2006 (2006-12-14) abstract & EP 1 889 842 A (JAPAN TOBACCO INC [JP]) 20 February 2008 (2008-02-20) paragraph [0432] - paragraph [0438]; claims; examples	1-14
A	WO 2004/089470 A (NOVO NORDISK AS [DK]; ANDERSEN HENRIK SUNE [DK]; KAMPEN GITA CAMILLA T) 21 October 2004 (2004-10-21) compounds of formula (III); examples 1-3-pages 107-109 page 163, line 21 - page 165, line 1	1-14

☐ 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

23 January 2009

Date of mailing of the international search report

29/01/2009

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

Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/051029

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006132436	A	14-12-2006	AU 2006255944 A1	14-12-2006
			CA 2610172 A1	14-12-2006
			EP 1889842 A1	20-02-2008
			KR 20080018250 A	27-02-2008
EP 1889842	A	20-02-2008	AU 2006255944 A1	14-12-2006
			CA 2610172 A1	14-12-2006
			WO 2006132436 A1	14-12-2006
			KR 20080018250 A	27-02-2008
WO 2004089470	A	21-10-2004	WO 2004089896 A1	21-10-2004
			EP 1618090 A1	25-01-2006
			EP 1615698 A2	18-01-2006
			JP 2006522746 T	05-10-2006
			JP 2006522748 T	05-10-2006



No. 10-054276- -00000-0000

Fecha: 2010-05-06 16:39:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 88

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ 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)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 054276
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/051029
	Fecha inicio fase nacional	06/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

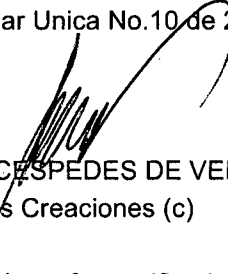
Nº 08918

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)

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

16 JUL. 2010



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

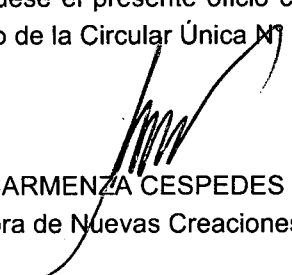
REFERENCIA	Radicación No.	10 054276
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/051029
	Fecha inicio fase nacional	06/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

№ 08919

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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 N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 JUL. 2010.
adpa11