



PCT

DEI

Industria y Comercio

SUPERINTEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134879-00000-0000

Fecha: 2010-10-29 16:10:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-134879

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

NUEVOS DERIVADOS DE NIP TIAZOL COMO INHIBIDORES DE LA

11-BETA-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA-1

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO

DARMSTADT, ALEMANIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

(FORMA P-10)

CS-12-2010



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134879- -00000-0000

Fecha: 2010-10-29 16:10:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: MERCK PATENT GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania Domicilio: Darmstadt, Alemania		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 35.456.344 T.P 23.555
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Caroline LERICHE 7, rue Antoine Chantin, F-75014 Paris, Francia 3. Didier ROCHE 1, rue Chateaubriand, F-91400 Saclay, Francia 5. Liliane DOARE 8, allée des Jasmins, Les Blancs-Manteaux, F-91170 Viry-Chatillon Francia 2. Denis CARNIATO 33, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, F-91460 Marcoussis, Francia 4. Christine CHARON 1, chemin de la Justice, F-91940 Gometz-le-Chatel, Francia		
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/002607 Fecha: 08 de abril de 2009 Publicación Internacional No. WO 2009/135581 A2 Fecha: 12 de noviembre de 2009		
6 Título (54)	NUEVOS DERIVADOS DE NIP TIAZOL COMO INHIBIDORES DE LA 11-BETA-HIDROXISTEROIDE DESHIDROGENASA-1		
7 Clasificación Internacional (51)	A61P 003/006 A61P 3/04 A61P 3/08, A61P 3/10		
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	EP	05 de mayo de 2008	08290424.4

9

Comprobante de pago No.: 10-87,961Fecha: 20 de octubre de 2010Comprobante de pago No.: 10-88,021Fecha: 20 de octubre de 2010Comprobante de pago No.: 10-89,778Fecha: 25 de octubre de 2010

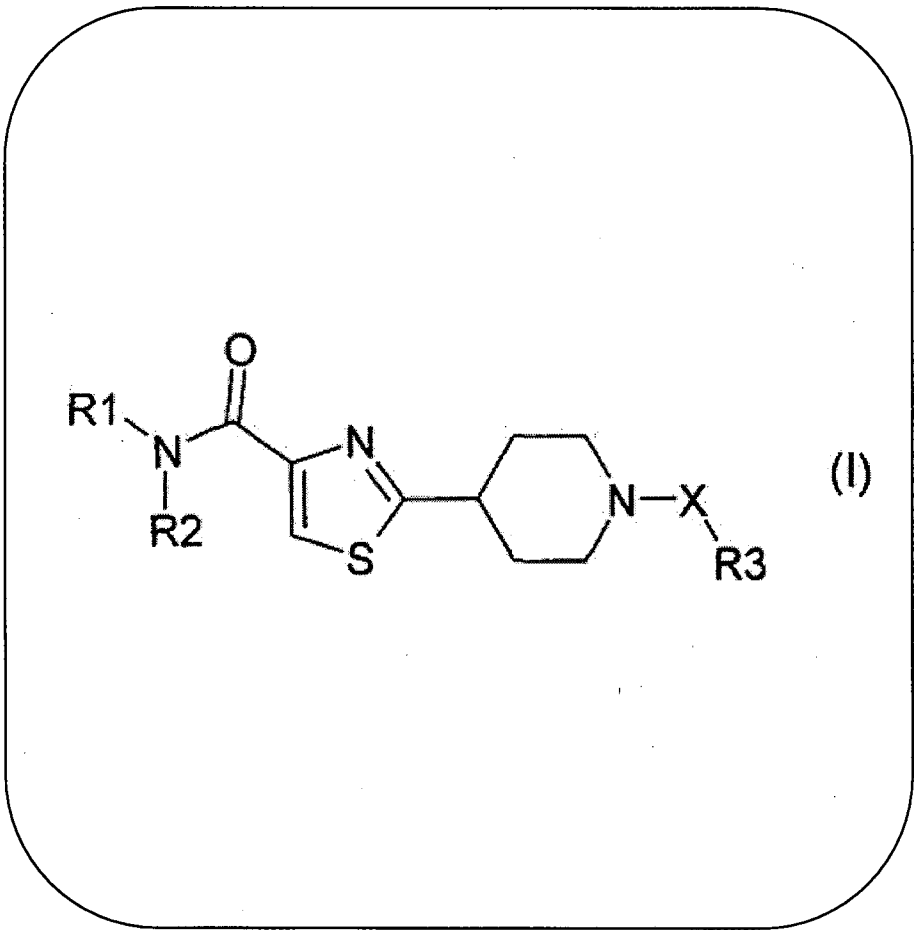
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 13 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$338.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/135581 A2

Descripción:

Páginas 76 en el idioma original

Páginas 120 en español

Reivindicaciones: Número (s) 23

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

Representation and Power-of- Attorney with notarial
authentication and Apostille for patents, utility models,
industrial designs, trademarks, commercial names, trade
emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

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

MERCK PATENT GMBH

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

Darmstadt, República Federal de Alemania

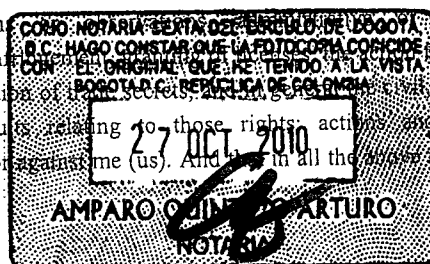
Hereby ratify the patent applications numbers 05.099.907 and 05.105.366 filed by Emilio Ferrero on October 3 and 14, 2005, respectively, and

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

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

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

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



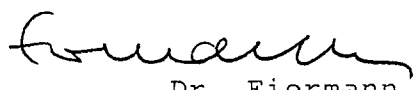
estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

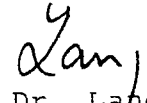
they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

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

Firma
Merck Patent GmbH
i.V.

Signature
i.V.


Dr. Eiermann


Dr. Lang

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

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

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

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

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

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

Dado y firmado en Darmstadt

El 14 noviembre 2005

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

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

a company currently existing and organized under the laws of Germany

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

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

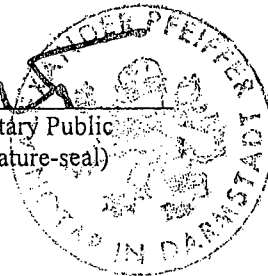
The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Darmstadt

On 14 NOV. 2005

El Notario Público
(Firma-sello)

The Notary Public
(Signature-seal)

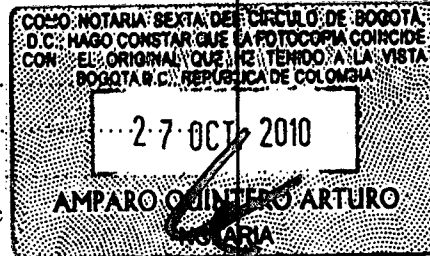


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at
6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp
10. Signature



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

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

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

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

Darmstadt, the 14th day of November 2005



Alexander Pfeiffer
notary Public

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *Alexander Pfeiffer*

3. in seiner Eigenschaft als Notar

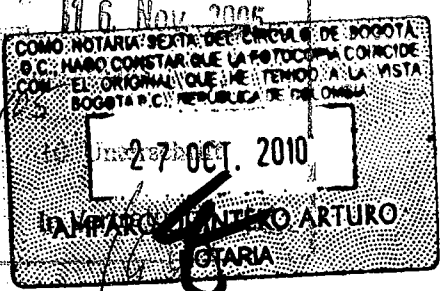
4. sie ist versehen mit dem ~~Siegel~~ Stempel des Notars
Alexander Pfeiffer in Darmstadt

Bestätigt *16. Nov. 2005*

5. in Darmstadt

7. durch den Präsidenten des *Landesgerichts in Darmstadt*

8. *910 E 2/1 - 1930* Stempel



Schichor
Vizepräsidentin

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

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

Merck Patent GmbH

i.V.
(Firma ilegible)
Dr. Eiermann

i.V
(Firma ilegible)
Dr. Lang

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

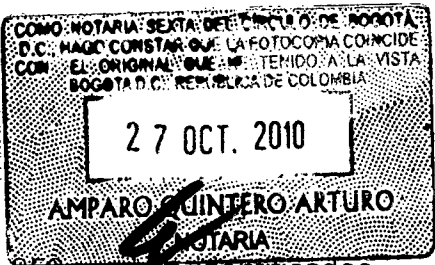
Dado en Darmstadt el 14 de noviembre de 2005

Expediente No. 580/2005

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

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

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



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

Darmstadt, 14 de noviembre de 2005

(Firma ilegible)

(Sello del Sr. ALEXANDER PFEIFFER, Pfeiffer

NOTARIO DE DARMSTADT

Notario público

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

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

COLO 09266-841-011-8

WPCL 9266 - ID 405

DIC 07/05

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

COLOMBIA
BOGOTÁ D.C.
27 OCT 2010
3 993 12

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

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

Maria Elvira Martelo

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

SANTAFE DE BOGOTA, 12 DIC 2005



Maria Elvira Martelo

PABLO MENDEZ BARAJAS

Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DIC 12 P 12:45

Maria Elvira Martelo

JEFE DE LEGALIZACIONES

BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

396378

Maria Elvira Martelo

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

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

27 OCT. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA

TRADUCCION OFICIAL No. 11059

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

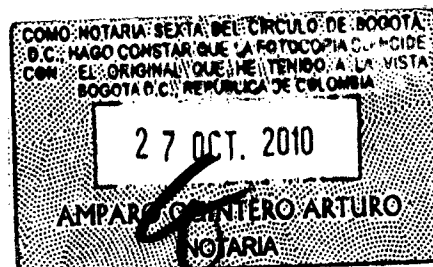
Traducción de la legalización y apostilla en alemán que se encuentran a continuación de un documento de ratificación, representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstad, República Federal de Alemania, ratifica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

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

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

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 Minjusticia



APOSTILLE
(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Alexander Pfeiffer

3. Actuando en calidad de notario

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

Certificado

5. en Darmstadt

6. el 16 de noviembre de 2005

7. por el Presidente del Tribunal Regional

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

9. Sello

(sello redondo No.3, en tinta –

El Presidente del Tribunal Regional

de Darmstadt)

10. Firma

Fdo.: ilegible

Schichor

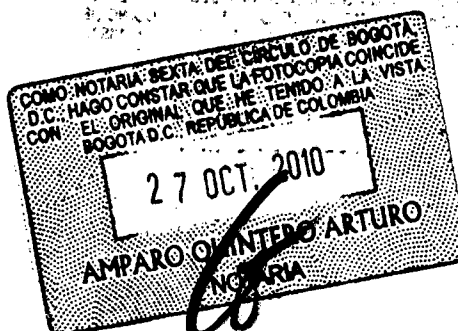
Vicepresidente

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

Bogotá, 9 de diciembre de 2005

C. 2013

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.599 Mijusticia



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

Luiz Priaga de Heber

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

SANTAFE DE BOGOTA, 13 DIC 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DEC 13 P 2:00

Jefe de LEYALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NOTARIA SEXTA
PAOLO MENDEZ
BARAJAS
Notario Sexto Encargado

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

32063
Cuya FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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

27 OCT. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER
ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

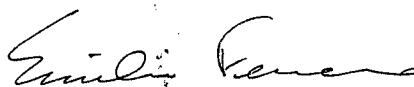
Poderdante : MERCK PATENT GMBH

Poder conferido el : 14/11/2005

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

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

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

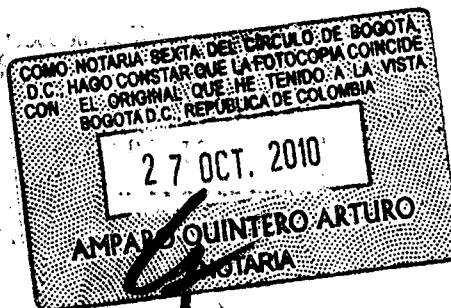
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Compareció(eron) Emilio Ferrero
Williamson
Luz Clemencia Suarez
de paz
 Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
CCF 438.019 TF 31.929
CCF 35.456.244 TF 23.595
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que ar-tesco(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrero
Luz Clemencia Suarez



COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ,
 D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
 CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
 BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA
27 OCT. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 November 2009 (12.11.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/135581 A2

(51) International Patent Classification:

A61P 3/06 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01) A61P 3/08 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/002607

(22) International Filing Date:

8 April 2009 (08.04.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08290424.4 5 May 2008 (05.05.2008) EP

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LERICHE, Caroline** [FR/FR]; 7, rue Antoine Chantin, F-75014 Paris (FR). **CARNIATO, Denis** [FR/FR]; 33, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, F-91460 Marcoussis (FR). **ROCHE, Didier** [FR/FR]; 1, rue Chateaubriand, F-91400 Saclay (FR). **CHARON, Christine** [FR/FR]; 1, chemin de la Justice, F-91940 Gometz-le-Chatel (FR).

DOARE, Liliane [FR/FR]; 8, allée des Jasmins, Les Blancs-Manteaux, F-91170 Viry-Chatillon (FR).

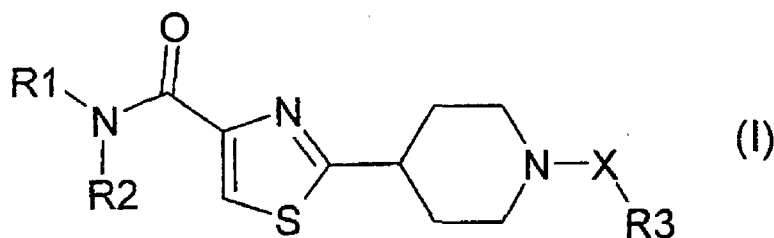
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

(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, MK, 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:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: NOVEL NIP THIAZOLE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF 11-BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE-I



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

Novel NIP Thiazole Derivatives as Inhibitors of 11-Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase-1

Description

Technical field

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

Prior art

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

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

Excess cortisol is associated with numerous disorders, including diabetes, obesity, dyslipidemia, insulin resistance and hypertension. The administration

of 11 β -HSD-1 inhibitors decreases the level of cortisol and other 11 β -hydroxysteroids in target tissues, thereby reducing the effects of excessive amounts of cortisol and other 11 β -hydroxysteroids. Thus, 11- β -HSD-1 is a potential target for therapy associated with numerous disorders that may be ameliorated by reduction of glucocorticoid action. Therefore, the inhibition of 11- β -HSD-1 can be used to prevent, treat or control diseases mediated by abnormally high levels of cortisol and other 11 β -hydroxysteroids, such as diabetes, obesity, hypertension or dyslipidemia. Inhibition of 11- β -HSD-1 activity in the brain such as to lower cortisol levels may also be useful to treat or reduce anxiety, depression, cognitive impairment or age-related cognitive dysfunction (Seckl, et al., Endocrinology, 2001, 142: 1371-1376).

Cortisol is an important and well recognized anti-inflammatory hormone, which also acts as an antagonist to the action of insulin in the liver, such that insulin sensitivity is reduced, resulting in increased gluconeogenesis and elevated levels of glucose in the liver. Patients who already have impaired glucose tolerance have a greater probability of developing type 2 diabetes in the presence of abnormally high levels of cortisol (Long et al., J. Exp. Med. 1936, 63: 465-490; Houssay, Endocrinology 1942, 30: 884-892). In addition, it has been well substantiated that 11- β -HSD-1 plays an important role in the regulation of local glucocorticoid effect and of glucose production in the liver (Jamieson et al., J. Endocrinol. 2000, 165: 685-692). In Walker, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, 80: 3155-3159, it was reported that the administration of the non-specific 11 β -HSD-1 inhibitor carbenoxolone resulted in improved hepatic insulin sensitivity in humans.

Furthermore, the hypothesized mechanism of action of 11- β -HSD-1 in the treatment of diabetes has been supported by various experiments conducted in mice and rats. These studies showed that the mRNA levels and activities of two key enzymes in hepatic glucose production, phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) and glucose-6-phosphatase (G6Pase) were reduced upon administration of 11- β -HSD-1 inhibitors. In addition, blood glucose levels and hepatic glucose production were shown to be reduced in 11- β -HSD-1

knockout mice. Additional data gathered using this murine knockout model also confirm that inhibition of 11- β -HSD-1 will not cause hypoglycemia, since the basal levels of PEPCK and G6Pase are regulated independently of glucocorticoids (Kotelevtsev et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 14924-14929).

Therefore, the administration of a therapeutically effective amount of an 11- β -HSD-1 inhibitor is effective in treating, controlling and ameliorating the symptoms of diabetes, especially non-insulin dependent diabetes (NIDDM, type 2 diabetes mellitus) and administration of a therapeutically effective amount of an 11- β -HSD-1 inhibitor on a regular basis delays or prevents the onset of diabetes, particularly in humans.

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

Excessive levels of cortisol have been associated with obesity, perhaps due to increased hepatic gluconeogenesis. Abdominal obesity is closely associated with glucose intolerance, diabetes, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and other factors of Metabolic Syndrome, such as high blood pressure, elevated VLDL and reduced HDL (Montague et al., Diabetes, 2000, 49: 883-888). In obese subjects, 11- β -HSD-1 activity in adipose tissue is markedly increased and positively correlated with body mass. It has also been reported that inhibition of the 11- β -HSD-1 in pre-adipocytes (stromal cells) resulted in a decreased rate of differentiation into adipocytes. This is predicted to result in diminished expansion (possibly reduction) of the omental fat depot, which may lead to reduced central obesity (Bujalska et al., Lancet 1997, 349: 1210-1213).

Thus, the administration of an effective amount of an 11- β -HSD-1 inhibitor is useful in the treatment or control of obesity. Long-term treatment with an 11- β -HSD-1 inhibitor is also useful in delaying or preventing the onset of

obesity, especially if the patient uses an 11- β -HSD-1 inhibitor in combination with controlled diet and exercise.

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

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

20 Since hypertension and dyslipidemia contribute to the development of atherosclerosis and inhibition of 11- β -HSD-1 activity and a reduction in the amount of cortisol are beneficial in treating or controlling hypertension, administration of a therapeutically effective amount of an 11- β -HSD-1 inhibitor of the present invention may also be especially beneficial in treating, controlling or delaying the onset of or preventing atherosclerosis.

25 11- β -HSD-1 has also been implicated in the process of appetite control and therefore is believed to play an additional role in weight-related disorders. It is known that adrenalectomy attenuates the effect of fasting to increase both food intake and hypothalamic neuropeptide Y expression. This suggests that glucocorticoids play a role in promoting food intake and that inhibition of 11- β -HSD-1 in the brain may increase satiety, thus resulting in a decreased food intake (Woods et al., Science 1998, 280: 1378-1383).

30

Another possible therapeutic effect associated with modulation of 11- β -HSD-1 is that which is related to various pancreatic ailments. It is reported that inhibition of 11 β -HSD-1 in murine pancreatic β -cells increases glucose stimulated insulin secretion (Davani et al., J. Biol. Chem. 2000, 275: 34841-34844). This follows from the preceding discovery that glucocorticoids were previously found to be responsible for reduced pancreatic insulin release *in vivo* (Billaudel et al., Horm. Metab. Res. 1979, 11: 555-560). Thus, it is suggested that inhibition of 11- β -HSD-1 would yield other beneficial effects in the treatment of diabetes other than the predicted effects on the liver and of fat reduction.

Excessive levels of cortisol in the brain may also result in neuronal loss or dysfunction through the potentiation of neurotoxins. Administration of an effective amount of an 11- β -HSD-1 inhibitor results in the reduction, amelioration, control or prevention of cognitive impairment associated with aging and of neuronal dysfunction. Cognitive impairment has been associated with aging, and excess levels of cortisol in the brain (see J. R. Seckl and B. R. Walker, Endocrinology, 2001, 142: 1371-1376, and references cited therein). 11 β -HSD-1 also regulates glucocorticoid activity in the brain and thus contributes to neurotoxicity (Rajan et al., Neuroscience 1996, 16: 65-70; Seckl et al., Neuroendocrinol. 2000, 18: 49-99). Stress and/or glucocorticoids are known to influence cognitive function (de Quervain et al., Nature 1998, 394: 787-790), and unpublished results indicate significant memory improvement in rats treated with a non-specific 11 β -HSD-1 inhibitor. These reports, in addition to the known effects of glucocorticoids in the brain, suggest that inhibiting 11 β -HSD-1 in the brain may have a positive therapeutic effect against anxiety, depression and related conditions (Tronche et al., Nature Genetics 1999, 23: 99-103). 11 β -HSD-1 reactivates 11-dehydrocorticosterone to corticosterone in hippocampal cells and can potentiate kinase neurotoxicity, resulting in age-related learning impairments. Therefore, selective inhibitors of 11 β -HSD-1 are believed to protect against hippocampal function decline with age (Yau et al., Proc Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98: 4716-4721). Thus, it has been hy-

pothesized that inhibition of 11 β -HSD-1 in the human brain would protect against deleterious glucocorticoid-mediated effects on neuronal function, such as cognitive impairment, depression, and increased appetite.

5 Furthermore, 11 β -HSD-1 is believed to play a role in immunomodulation based on the general perception that glucocorticoids suppress the immune system. There is known to be a dynamic interaction between the immune system and the HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal) axis (Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 13: 576-581), and glucocorticoids help balance between cell-mediated responses and humoral responses.

10 Increased glucocorticoid activity, which may be induced by stress, is associated with a humoral response and as such, the inhibition of 11 β -HSD-1 may result in shifting the response towards a cell-based reaction. In certain disease states, such as tuberculosis, leprosy and psoriasis, and even under conditions of excessive stress, high glucocorticoid activity shifts the immune response to a humoral response, when in fact a cell based response may be more beneficial to the patient. Inhibition of 11 β -HSD-1 activity and the attendant reduction in glucocorticoid levels on the other hand shifts the immune response toward a cell based response (D. Mason, Immunology Today, 15 1991, 12: 57-60, and G.A.Vt. Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 13: 576-581). It follows then, that an alternative utility of 11 β -HSD-1 inhibition would be to bolster a temporal immune response in association with immunization to ensure that a cell based response would be obtained.

25 Recent reports suggest that the levels of glucocorticoid target receptors and of HSDs are connected with the susceptibility to glaucoma (J. Stokes et al., Invest. Ophthalmol. 2000, 41: 1629-1638). Further, a connection between inhibition of 11 β -HSD-1 and a lowering of the intraocular pressure was recently reported (Walker et al., poster P3-698 at the Endocrine society meeting June 12-15, 1999, San Diego). It was shown that administration of the nonspecific 11 β -HSD-1 inhibitor carbenoxolone resulted in the reduction of the intraocular pressure by 20% in normal patients. In the eye, 11 β -HSD-1 is expressed exclusively in the basal cells of the corneal epithelium, the non-30

- 7 -

pigmented epithelium of the cornea (the site of aqueous production), ciliary muscle, and the sphincter and dilator muscles of the iris. In contrast, the distant isoenzyme 11-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 ("11- β -HSD-2") is highly expressed in the non-pigmented ciliary epithelium and corneal endothelium. No HSDs have been found at the trabecular meshwork, which is the site of drainage. Therefore, 11- β -HSD-1 is suggested to have a role in aqueous production and inhibition of 11- β -HSD-1 activity is useful in reducing intraocular pressure in the treatment of glaucoma.

Glucocorticoids also play an essential role in skeletal development and function but are detrimental to such development and function when present in excess. Glucocorticoid-induced bone loss is partially derived from suppression of osteoblast proliferation and collagen synthesis, as reported in C. H. Kim et al., J. Endocrinol. 1999, 162: 371-379. It has been reported that the detrimental effects of glucocorticoids on bone nodule formation can be lessened by administration of carbenoxolone, which is a non-specific 11- β -HSD-1 inhibitor (C. G. Bellows et al., Bone 1998, 23: 119-125). Additional reports suggest that 11- β -HSD-1 maybe responsible for providing increased levels of active glucocorticoid in osteoclasts, and thus in augmenting bone resorption (M. S. Cooper et al., Bone 2000, 27: 375-381). This data suggests that inhibition of 11- β -HSD-1 may have beneficial effects against osteoporosis via one or more mechanisms which may act in parallel.

11- β -HSD-1 inhibitors are known e.g. from the WO 04/10629, WO 03/065983, WO 04/089896, WO 04/089380, WO 04/065351, WO 04/033427 or WO 04/041264. For a recent review see M. Wamil and J.R. Seckl (Drug Discovery Today; June 2007, page 504-520) and C.D. Boyle, T.J. Kowalski and L. Zhang (Annual reports in medicinal chemistry; 2006, 41, 127-140). However, Nip thiazoles are not disclosed as active 11- β -HSD-1 inhibitors.

Thiazoles derivatives are disclosed for example in WO 2007/11805, WO 2007/123269, WO 2007/104557, WO 2007/104558, EP 1 832 586, WO 2007/014290, WO 2007/016979, WO 2006/032322, WO 2005/116653,

WO 2005/074934, WO 2004/058751, WO 2004/058750, WO 2004/041815,
WO 2001/74788, WO 97/15567, WO 2005/113522, US 2005/0250784,
US 2005/0234033, WO 2005/049018, WO 02/088093, WO 98/46599,
WO 98/28282, WO 96/25414, US 2006/247253, US 2006/069102,
5 FR 2865733, FR 2856685, Leban J et al., (Bioorg Med Chem Let 2007, 17:
5858-5862) and Xing L et al., (J Comp Molec Design 2004, 18: 333-344).

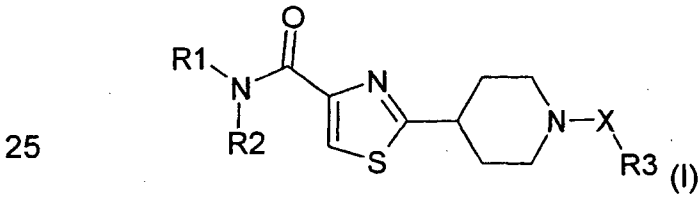
10 The disclosure of these publications, however, does not encompass the
Nip thiazoles derivatives of the present invention nor the use of the disclosed
compounds as 11- β -HSD-1 inhibitors.

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

15 Description of the invention

The present invention has the object to provide novel thiazole derivatives
that act as 11- β -HSD-1 inhibitors.

20 The object of the present invention has surprisingly been solved in one
aspect by providing the use of a thiazole derivative according to formula (I)



wherein:
R1, R2 are independently from each other alkyl, cycloalkyl or heterocyc-
cyl, wherein the alkyl, cycloalkyl or heterocyclyl is optionally substituted by at
30 least one substituent selected from alkyl, cycloalkyl or hydroxyl, or R1, R2
and the nitrogen to which they are attached form a saturated mono- or bi-
cyclic ring containing 3-20, preferably 6-10 atoms, optionally containing at

- 9 -

least one further heteroatom selected from N, S or O and optionally being substituted by at least one substituent selected from halogen, alkyl, hydroxyl, =O (carbonyl oxygen), aryl or heteroaryl;

5 R3 is alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, aryl, aryl-alkyl, heteroaryl or heteroaryl-alkyl, wherein alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, aryl, aryl-alkyl, heteroaryl or heteroaryl-alkyl is optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, hydroxyl, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoyl, acetamide, alkyl, aryl, phenyl, methoxy-phenyl, fluorophenyl, phenoxy, aryloxy, alkyloxy, C₁-C₄-alkyloxy, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, 10 trifluoromethylthio, alkyloxycarbonyl, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, alkylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, R₄R₅NC₁-C₄-alkyloxy, or C₁-C₄-alkyl-S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2;

R₄, R₅ are independently from each other alkyl or cycloalkyl;

15 X is a direct bond, C(O), C(O)O, S(O)₂ or C(O)NH;

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

as 11-β-HSD-1 inhibitor.

20

In a preferred embodiment, the use of thiazole derivatives according to formula (I) as 11-β-HSD-1 inhibitor is provided, wherein

25 R₁, R₂ are independently from each other alkyl or cycloalkyl optionally substituted by at least one substituent selected from alkyl, cycloalkyl or hydroxyl,

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

30

In a preferred embodiment, the use of thiazole derivatives according to formula (I) as 11-β-HSD-1 inhibitor is provided, wherein

- 10 -

R1, R2 are independently from each other methyl, cyclopropyl or cyclohexyl, optionally substituted by at least one substituent selected from alkyl, cycloalkyl or hydroxyl,

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

In a preferred embodiment, the use of thiazole derivatives according to formula (I) as 11- β -HSD-1 inhibitor is provided, wherein

10 R1, R2 and the nitrogen to which they are attached form a saturated mono- or bicyclic ring containing 6-10 atoms, optionally being substituted by at least one substituent selected from halogen, alkyl, hydroxyl, =O (carbonyl oxygen), aryl or heteroaryl.

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

In a preferred embodiment, the use of thiazole derivatives according to formula (I) as 11- β -HSD-1 inhibitor is provided, wherein

20 R1, R2 and the nitrogen to which they are attached form piperidine or octahydroquinoline, optionally being substituted by at least one substituent selected from halogen, alkyl, hydroxyl, =O (carbonyl oxygen), aryl or heteroaryl.

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

In a preferred embodiment, the use of thiazole derivatives according to formula (I) as 11- β -HSD-1 inhibitor is provided, wherein

30 X is a direct bond;

R3 is alkyl, cycloalkyl-alkyl or heterocyclyl-alkyl, optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, hydroxyl, C(O)OH, CN, C(O)-

- 11 -

NH₂, carbamoyl, acetamide, alkyl, aryl, phenyl, methoxy-phenyl, fluoro-phenyl, phenoxy, aryloxy, alkyloxy, C₁-C₄-alkyloxy, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, alkyloxycarbonyl, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, alkylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, R₄R₅NC₁-C₄-alkyloxy, or C₁-C₄-alkyl-S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2.

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

In a preferred embodiment, the use of thiazole derivatives according to formula (I) as 11-β-HSD-1 inhibitor is provided, wherein

X is a direct bond;

R₃ is cyclohexyl-methyl, cyclohexyl-ethyl, tetrahydropyryl-methyl, cyanomethyl, pentyl, isobutyl, butyl, methyl-butyl or aminocarbonyl-methyl.

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

In a preferred embodiment, the use of thiazole derivatives according to formula (I) as 11-β-HSD-1 inhibitor is provided, wherein

X is C(O) or C(O)O;

R₃ is alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, hydroxyl, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoyl, acetamide, alkyl, aryl, phenyl, methoxy-phenyl, fluorophenyl, phenoxy, aryloxy, alkyloxy, C₁-C₄-alkyloxy, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, alkyloxycarbonyl, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, alkylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, R₄R₅NC₁-C₄-alkyloxy, or C₁-C₄-alkyl-S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2.

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

- 12 -

In a preferred embodiment, the use of thiazole derivatives according to formula (I) as 11- β -HSD-1 inhibitor is provided, wherein

5 X is C(O) or C(O)O;

R3 is methyl, ethyl, propyl, dimethyl-propyl, butyl, pentyl, tert. butyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl or pyridinyl, optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, hydroxyl, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoyl, acetamide, alkyl, aryl, phenyl, methoxy-phenyl, fluorophenyl, phenoxy, aryloxy, alkyloxy, C₁-C₄-alkyloxy, methoxy, tri-
10 fluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, alkyloxycarbonyl, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, alkylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, R₄R₅NC₁-C₄-alkyloxy, or C₁-C₄-alkyl-S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2.

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

In a preferred embodiment, the use of thiazole derivatives according to formula (I) as 11- β -HSD-1 inhibitor is provided, wherein

20 X is C(O)NH;

R3 is alkyl or cycloalkyl, optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, hydroxyl, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoyl, acetamide, alkyl, aryl, phenyl, methoxy-phenyl, fluorophenyl, phenoxy, ary-
25 loxy, alkyloxy, C₁-C₄-alkyloxy, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, alkyloxycarbonyl, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, alkylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, R₄R₅NC₁-C₄-alkyloxy, or C₁-C₄-alkyl-S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2.

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

- 13 -

In a preferred embodiment, the use of thiazole derivatives according to formula (I) as 11- β -HSD-1 inhibitor is provided, wherein

X is C(O)NH;

5 R3 is ethyl, propyl, isopropyl, butyl, pentyl or cyclopentyl.

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

10 In a preferred embodiment, the use of thiazole derivatives according to formula (I) as 11- β -HSD-1 inhibitor is provided, wherein

X is S(O)₂;

15 R3 is alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-alkyl or heteroaryl-alkyl, optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, hydroxyl, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoyl, acetamide, alkyl, aryl, phenyl, methoxy-phenyl, fluorophenyl, phenoxy, aryloxy, alkyloxy, C₁-C₄-alkyloxy, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, alkyloxycarbonyl, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, alkylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, R₄R₅NC₁-C₄-alkyloxy, or C₁-C₄-alkyl-S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2.

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

25 In a preferred embodiment, the use of thiazole derivatives according to formula (I) as 11- β -HSD-1 inhibitor is provided, wherein

X is S(O)₂;

30 R3 is methyl, ethyl, propyl, butyl, phenyl-methyl, pyridinyl-ethyl or thio-phenyl, optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, hydroxyl, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoyl, acetamide, alkyl, aryl, phenyl, methoxy-phenyl, fluorophenyl, phenoxy, aryloxy, alkyloxy, C₁-C₄-alkyloxy, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, alky-

loxy carbonyl, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, alkylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, R₄R₅NC₁-C₄-alkyloxy, or C₁-C₄-alkyl-S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2.

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

5

In a preferred embodiment, thiazole derivatives according to formula (I) and above preferred embodiments and their use as 11-β-HSD-1 inhibitors are provided that are selected from the group consisting of:

10

a) 3,3-Dimethyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1-one

b) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(pyridine-3-carbonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone

15

c) 2-(1-Cyclohexanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide

d) 2-(1-Cyclopentanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide

20

e) 2-(1-Cyclobutanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide

f) 2-(1-Cyclopropanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide

25

g) 2-[1-(3-Cyclopentyl-propionyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide

h) 2-[1-(2-Ethyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide

30

i) 2-[1-(3,3-Dimethyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide

j) 2-[1-(3-Methyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide

- 15 -

- k) 2-(1-Isobutyryl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- l) 2-(1-Pentanoyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 5 m) 2-(1-Propionyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- n) 2-(1-Acetyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 10 o) 2-[1-(Pyridine-3-carbonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- p) 2-[1-(4-Trifluoromethoxy-benzoyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 15 q) [2-(1-Cyclohexanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- r) [2-(1-Cyclopentanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 20 s) [2-(1-Cyclobutanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- t) [2-(1-Cyclopropanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 25 u) 3-Cyclopentyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-propan-1-one
- v) 2-Ethyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1-one
- w) 3-Methyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1-one
- 30 x) 2-Methyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-propan-1-one

- 16 -

- y) 1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-
pentan-1-one
- z) 1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-
propan-1-one
- 5 aa) 1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-
ethanone
- bb) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(4-trifluoromethoxy-benzoyl)-piperidin-4-
yl]-thiazol-4-yl}-methanone
- 10 cc) {2-[1-(4-Fluoro-benzoyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-
1-yl)-methanone
- dd) {2-[1-(4-Fluoro-benzoyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(4-hydroxy-
octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 15 ee) 1-{4-[4-(4-Hydroxy-octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-
piperidin-1-yl}-2-(4-methoxy-phenyl)-ethanone
- ff) 4-[4-(4-Hydroxy-octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-
1-carboxylic acid tert-butyl ester
- 20 gg) 2-[1-(2-Phenyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclo-
hexyl-cyclopropyl-amide
- hh) 2-[1-[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic
acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 25 ii) 2-[1-(2-Phenoxy-acetyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclo-
hexyl-cyclopropyl-amide
- jj) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-
carboxylic acid tert-butyl ester
- kk) 1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-2-
phenyl-butan-1-one
- 30 ll) 2-(4-Methoxy-phenyl)-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-
2-yl]-piperidin-1-yl}-ethanone

- 17 -

- mm) 1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-2-phenoxy-ethanone
- nn) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- 5 oo) 2-Phenyl-1-{4-[4-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1-one
- pp) 2-(4-Methoxy-phenyl)-1-{4-[4-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-ethanone
- 10 qq) 2-Phenoxy-1-{4-[4-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-ethanone
- rr) 4-[4-(Piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- 15 ss) 2-[1-(2-Phenyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- tt) 2-{1-[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-4-yl}-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- uu) 2-[1-(2-Phenoxy-acetyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- 20 vv) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid sec-butylamide
- ww) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butylamide
- 25 xx) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid propylamide
- yy) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethylamide
- 30 zz) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid cyclopentylamide

- 18 -

- aaa) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid isopropylamide
- bbb) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid pentylamide
- 5 ccc) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid sec-butylamide
- ddd) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butylamide
- 10 eee) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid propylamide
- fff) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethylamide
- 15 ggg) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid cyclopentylamide
- hhh) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid isopropylamide
- 20 iii) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid pentylamide
- jjj) 4-[4-(4-Hydroxy-octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- kkk) 4-[4-(4-Hydroxy-octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide
- 25 lll) 3-({4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carbonyl}-amino)-propionic acid
- mmm) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide
- 30 nnn) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

- 19 -

- ooo) 3-({4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carbonyl}-amino)-propionic acid
- ppp) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide
- 5 qqg) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- rrr) 3-({4-[4-(Piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carbonyl}-amino)-propionic acid
- 10 sss) 4-[4-(Piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide
- ttt) 4-[4-(Piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 15 uuu) 3-({4-[4-(Cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carbonyl}-amino)-propionic acid
- vvv) 4-[4-(Cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide
- www) 4-[4-(Cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 20 xxx) (Octahydro-quinolin-1-yl)-[2-(1-trifluoromethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-methanone
- yyy) {2-[1-(Butane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 25 zzz) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(propane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone
- aaaa) [2-(1-Ethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 30 bbbb) 2-(1-Trifluoromethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide

- 20 -

- cccc) 2-[1-(Butane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid
cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 5 dddd) 2-[1-(Propane-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic
acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- eeee) 2-[1-(Propane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic
acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- ffff) 2-(1-Ethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclo-
hexyl-cyclopropyl-amide
- 10 gggg) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-
yl]-thiazol-4-yl}-methanone
- hhhh) 2-[1-(Thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic
acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 15 iii) 2-[1-(4-Trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-
carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- jjjj) 2-[1-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic
acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 20 kkkk) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(4-trifluoromethoxy-
benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone
- llll) {2-[1-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-
quinolin-1-yl)-methanone
- 25 mmmm) {2-[1-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(4-
hydroxy-octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- nnnn) (4-Hydroxy-octahydro-quinolin-1-yl)-[2-(1-methanesulfonyl-
piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-methanone
- 30 oooo) 2-[1-(2-Pyridin-4-yl-ethanesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-
carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- pppp) Piperidin-1-yl-{2-[1-(2-pyridin-4-yl-ethanesulfonyl)-piperidin-4-yl]-
thiazol-4-yl}-methanone

- qqqq) 2-[1-(4-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- rrrr) 2-[1-(4-tert-Butyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 5 ssss) 2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- tttt) {2-[1-(4-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 10 uuuu) {2-[1-(4-tert-Butyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- vvvv) [2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 15 wwww) {2-[1-(4-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-piperidin-1-yl-methanone
- xxxx) {2-[1-(4-tert-Butyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-piperidin-1-yl-methanone
- 20 yyyy) [2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-piperidin-1-yl-methanone
- zzzz) 2-[1-(4-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- aaaaa) 2-[1-(4-tert-Butyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- 25 bbbbb) 2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- cccc) 2-(1-Cyclohexylmethyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 30 ddddd) [2-(1-Cyclohexylmethyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone

- 22 -

- eeeeee) 2-[1-(2-Cyclohexyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid
cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- fffff) 2-[1-(Tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic
acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 5 ggggg) 2-(1-Cyanomethyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclo-
hexyl-cyclopropyl-amide
- hhhhh) 2-(1-Carbamoylmethyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid
cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 10 iiiii) 2-(1-Pentyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-
cyclopropyl-amide
- jjjjj) 2-(1-Isobutyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-
cyclopropyl-amide
- 15 kkkkk) 2-[1-(3-Methyl-butyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid
cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- lllll) 2-(1-Butyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-
cyclopropyl-amide
- 20 mmmmm) {2-[1-(2-Cyclohexyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-
quinolin-1-yl)-methanone
- nnnnn) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-
piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone
- ooooo) {4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-
yl}-acetonitrile
- 25 ppppp) 2-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-
yl}-acetamide
- qqqqq) (Octahydro-quinolin-1-yl)-[2-(1-pentyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-
methanone
- 30 rrrrr) [2-(1-Isobutyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-
methanone

- 23 -

sssss) {2-[1-(3-Methyl-butyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone

ttttt) [2-(1-Butyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone

5

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

10

All the above generically or explicitly disclosed thiazole derivatives, including preferred subsets/embodiments of formula (I) and Compounds a) to ttttt), are hereinafter referred to as compounds of the (present) invention.

15

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

20

The terms indicated for explanation of the above compounds of the invention always, unless indicated otherwise in the description or in the claims, have the following meanings:

25

The term "unsubstituted" means that the corresponding radical, group or moiety has no substituents.

The term "substituted" means that the corresponding radical, group or moiety has one or more substituents. Where a radical has a plurality of substituents, and a selection of various substituents is specified, the substituents are selected independently of one another and do not need to be identical.

30

The terms "alkyl" or "A" as well as other groups having the prefix "alk" for the purposes of this invention refer to acyclic saturated or unsaturated hydrocarbon radicals which may be branched or straight-chain and preferably have 1 to 8 carbon atoms, i.e. C₁-C₈-alkanyls, C₂-C₈-alkenyls and C₂-C₈-alkynyls. Alkenyls have at least one C-C double bond and alkynyls at least one C-C

- 24 -

triple bond. Alkynyls may additionally also have at least one C-C double bond. Examples of suitable alkyl radicals are methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, neo-pentyl, tert-pentyl, 2- or 3-methyl-pentyl, n-hexyl, 2-hexyl, isohexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl, n-undecyl, n-dodecyl, n-tetradecyl, n-hexadecyl, n-octadecyl, n-icosanyl, n-docosanyl, ethylenyl (vinyl), propenyl ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{=CH}_2)-\text{CH}_3$), butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, octadienyl, octadecenyl, octadec-9-enyl, icosenyl, icos-11-enyl, (Z)-icos-11-enyl, docosanyl, docos-13-enyl, (Z)-docos-13-enyl, ethynyl, propynyl ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl. Especially preferred is C_{1-4} -alkyl. A C_{1-4} -alkyl radical is for example a methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl.

The term "cycloalkyl" for the purposes of this invention refers to saturated and partially unsaturated non-aromatic cyclic hydrocarbon groups/radicals, having 1 to 3 rings, that contain 3 to 20, preferably 3 to 12, most preferably 3 to 8 carbon atoms. The cycloalkyl radical may also be part of a bi- or polycyclic system, where, for example, the cycloalkyl radical is fused to an aryl, heteroaryl or heterocyclyl radical as defined herein by any possible and desired ring member(s). The bonding to the compounds of the general formula (I) can be effected via any possible ring member of the cycloalkyl radical. Examples of suitable cycloalkyl radicals are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl, cyclohexenyl, cyclopentenyl and cyclooctadienyl. Especially preferred are C_3 - C_9 -cycloalkyl and C_4 - C_8 -cycloalkyl. A C_4 - C_8 -cycloalkyl radical is for example a cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl.

The term "heterocyclyl" for the purposes of this invention refers to a mono- or polycyclic system of 3 to 20, preferably 5 or 6 to 14 ring atoms comprising carbon atoms and 1, 2, 3, 4, or 5 heteroatoms, in particular nitrogen, oxygen and/or sulfur which are identical or different. The cyclic system may be saturated, mono- or polyunsaturated but may not be aromatic. In the case of a cyclic system consisting of at least two rings the rings may be fused

- 25 -

or spiro- or otherwise connected. Such "heterocyclyl" radicals can be linked via any ring member. The term "heterocyclyl" also includes systems in which the heterocycle is part of a bi- or polycyclic saturated, partially unsaturated and/or aromatic system, such as where the heterocycle is fused to an "aryl",
5 "cycloalkyl", "heteroaryl" or "heterocyclyl" group as defined herein via any desired and possible ring member of the heterocycl radical. The bonding to the compounds of the general formula (I) can be effected via any possible ring member of the heterocycl radical. Examples of suitable "heterocyclyl" radicals are pyrrolidinyl, thiapyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxapiperazinyl,
10 oxapiperidinyl, oxadiazolyl, tetrahydrofuryl, imidazolidinyl, thiazolidinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, tetrahydrothiophenyl, dihydropyranyl.

The term "aryl" for the purposes of this invention refers to a mono- or polycyclic aromatic hydrocarbon systems having 3 to 14, preferably 5 to 14, more preferably 6 to 10 carbon atoms. The term "aryl" also includes systems
15 in which the aromatic cycle is part of a bi- or polycyclic saturated, partially unsaturated and/or aromatic system, such as where the aromatic cycle is fused to an "aryl", "cycloalkyl", "heteroaryl" or "heterocyclyl" group as defined herein via any desired and possible ring member of the aryl radical. The bonding to the compounds of the general formula (I) can be effected via any
20 possible ring member of the aryl radical. Examples of suitable "aryl" radicals are phenyl, biphenyl, naphthyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and anthracenyl, but likewise indanyl, indenyl, or 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl. The most preferred aryl is phenyl.

The term "heteroaryl" for the purposes of this invention refers to a 3 to 15, preferably 5 to 14, more preferably 5-, 6- or 7-membered mono- or polycyclic aromatic hydrocarbon radical which comprises at least 1, where appropriate
25 also 2, 3, 4 or 5 heteroatoms, preferably nitrogen, oxygen and/or sulfur, where the heteroatoms are identical or different. The number of nitrogen atoms is preferably 0, 1, 2, or 3, and that of the oxygen and sulfur atoms is independently 0 or 1. The term "heteroaryl" also includes systems in which the
30 aromatic cycle is part of a bi- or polycyclic saturated, partially unsaturated

- 26 -

and/or aromatic system, such as where the aromatic cycle is fused to an "aryl", "cycloalkyl", "heteroaryl" or "heterocyclyl" group as defined herein via any desired and possible ring member of the heteroaryl radical. The bonding to the compounds of the general formula (I) can be effected via any possible ring member of the heteroaryl radical. Examples of suitable "heteroaryl" are pyrrolyl, thienyl, furyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, indolyl, quinolyl, isoquinolyl, imidazolyl, triazolyl, triazinyl, tetrazolyl, phthalazinyl, indazolyl, indolizyl, quinoxalyl, quinazolinyl, pteridinyl, carbazolyl, phenazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, acridinyl.

For the purposes of the present invention, the terms "alkyl-cycloalkyl", "cycloalkylalkyl", "alkyl-heterocyclyl", "heterocyclylalkyl", "alkyl-aryl", "arylalkyl", "alkyl-heteroaryl" and "heteroarylalkyl" mean that alkyl, cycloalkyl, heterocycl, aryl and heteroaryl are each as defined above, and the cycloalkyl, heterocyclyl, aryl and heteroaryl radical is bonded to the compounds of the general formula (I) via an alkyl radical, preferably C₁-C₈-alkyl radical, more preferably C₁-C₄-alkyl radical.

The term "alkyloxy" or "alkoxy" for the purposes of this invention refers to an alkyl radical according to above definition that is attached to an oxygen atom. The attachment to the compounds of the general formula (I) is via the oxygen atom. Examples are methoxy, ethoxy and n-propyloxy, propoxy, isopropoxy. Preferred is "C₁-C₄-alkyloxy" having the indicated number of carbon atoms.

The term "cycloalkyloxy" or "cycloalkoxy" for the purposes of this invention refers to a cycloalkyl radical according to above definition that is attached to an oxygen atom. The attachment to the compounds of the general formula (I) is via the oxygen atom. Examples are cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, cyclooctyloxy. Preferred is "C₃-C₉cycloalkyloxy" having the indicated number of carbon atoms.

The term "heterocyclyoxy" for the purposes of this invention refers to a heterocyclyl radical according to above definition that is attached to an oxy-

- 27 -

gen atom. The attachment to the compounds of the general formula (I) is via the oxygen atom. Examples are pyrrolidinyloxy, thiapyrrolidinyloxy, piperidinyloxy, piperazinyloxy.

5 The term "aryloxy" for the purposes of this invention refers to an aryl radical according to above definition that is attached to an oxygen atom. The attachment to the compounds of the general formula (I) is via the oxygen atom. Examples are phenyloxy, 2-naphthyloxy, 1-naphthyloxy, biphenyloxy, indanyloxy. Preferred is phenyloxy.

10 The term "heteroaryloxy" for the purposes of this invention refers to a heteroaryl radical according to above definition that is attached to an oxygen atom. The attachment to the compounds of the general formula (I) is via the oxygen atom. Examples are pyrrolyloxy, thienyloxy, furyloxy, imidazolyloxy, thiazolyloxy.

15 The term "halogen", "halogen atom", "halogen substituent" or "Hal" for the purposes of this invention refers to one or, where appropriate, a plurality of fluorine (F, fluoro), bromine (Br, bromo), chlorine (Cl, chloro), or iodine (I, iodo) atoms. The designations "dihalogen", "trihalogen" and "perhalogen" refer respectively to two, three and four substituents, where each substituent
20 can be selected independently from the group consisting of fluorine, chlorine, bromine and iodine. "Halogen" preferably means a fluorine, chlorine or bromine atom. Fluorine is most preferred, when the halogens are substituted on an alkyl (haloalkyl) or alkoxy group (e.g. CF₃ and CF₃O).

25 The term "hydroxyl" means an OH group.

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

- 28 -

tion made by admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

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

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

20 All stereoisomers of the compounds of the invention are contemplated, either in a mixture or in pure or substantially pure form. The compounds of the invention can have asymmetric centers at any of the carbon atoms. Consequently, they can exist in the form of their racemates, in the form of the pure enantiomers and/or diastereomers or in the form of mixtures of these enantiomers and/or diastereomers. The mixtures may have any desired mixing ratio of the stereoisomers.

25 Thus, for example, the compounds of the invention which have one or more centers of chirality and which occur as racemates or as diastereomer mixtures can be fractionated by methods known per se into their optical pure isomers, i.e. enantiomers or diastereomers. The separation of the compounds of the invention can take place by column separation on chiral or nonchiral phases or by recrystallization from an optionally optically active solvent or with use of an optically active acid or base or by derivatization with an optically active reagent such as, for example, an optically active alcohol, and

30

- 29 -

subsequent elimination of the radical.

The compounds of the invention may be present in the form of their double bond isomers as "pure" E or Z isomers, or in the form of mixtures of these double bond isomers.

5

Where possible, the compounds of the invention may be in the form of the tautomers, such as keto-enol tautomers.

10

It is likewise possible for the compounds of the invention to be in the form of any desired prodrugs such as, for example, esters, carbonates, carbamates, ureas, amides or phosphates, in which cases the actually biologically active form is released only through metabolism. Any compound that can be converted in vivo to provide the bioactive agent (i.e. compounds of the invention) is a prodrug within the scope and spirit of the invention.

15

Various forms of prodrugs are well known in the art and are described for instance in:

- (i) Wermuth CG et al., Chapter 31: 671-696, The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press 1996;
- (ii) Bundgaard H, Design of Prodrugs, Elsevier 1985; and
- 20 (iii) Bundgaard H, Chapter 5: 131-191, A Textbook of Drug Design and Development, Harwood Academic Publishers 1991.

Said references are incorporated herein by reference.

25

It is further known that chemical substances are converted in the body into metabolites which may where appropriate likewise elicit the desired biological effect - in some circumstances even in more pronounced form.

Any biologically active compound that was converted in vivo by metabolism from any of the compounds of the invention is a metabolite within the scope and spirit of the invention.

30

The compounds of the invention can, if they have a sufficiently basic group such as, for example, a secondary or tertiary amine, be converted with

- 30 -

inorganic and organic acids into salts. The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the invention are preferably formed with hydrochloric acid, hydrobromic acid, iodic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, carbonic acid, formic acid, acetic acid, sulfoacetic acid, trifluoroacetic acid, oxalic acid, malonic acid, maleic acid, succinic acid, tartaric acid, racemic acid, malic acid, embonic acid, mandelic acid, fumaric acid, lactic acid, citric acid, taurocholic acid, glutaric acid, stearic acid, glutamic acid or aspartic acid. The salts which are formed are, inter alia, hydrochlorides, chlorides, hydrobromides, bromides, iodides, sulfates, phosphates, methanesulfonates, tosylates, carbonates, bicarbonates, formates, acetates, sulfoacetates, triflates, oxalates, malonates, maleates, succinates, tartrates, malates, embonates, mandelates, fumarates, lactates, citrates, glutarates, stearates, aspartates and glutamates. The stoichiometry of the salts formed from the compounds of the invention may moreover be an integral or non-integral multiple of one.

The compounds of the invention can, if they contain a sufficiently acidic group such as, for example, the carboxy, sulfonic acid, phosphoric acid or a phenolic group, be converted with inorganic and organic bases into their physiologically tolerated salts. Examples of suitable inorganic bases are ammonium, sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, and of organic bases are ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, ethylenediamine, t-butylamine, t-octylamine, dehydroabietylamine, cyclohexylamine, dibenzylethylene-diamine and lysine. The stoichiometry of the salts formed from the compounds of the invention can moreover be an integral or non-integral multiple of one.

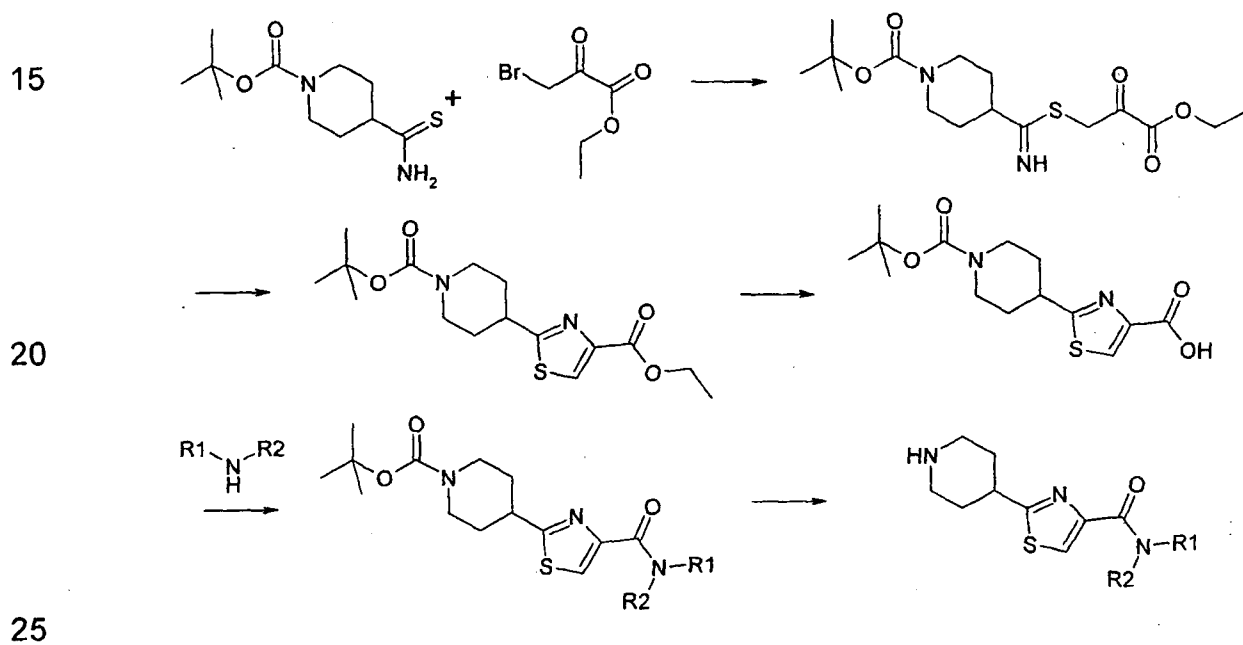
It is likewise possible for the compounds of the invention to be in the form of their solvates and, in particular, hydrates which can be obtained for example by crystallization from a solvent or from aqueous solution. It is moreover possible for one, two, three or any number of solvate or water molecules to combine with the compounds of the invention to give solvates and hydrates.

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

of crystallization.

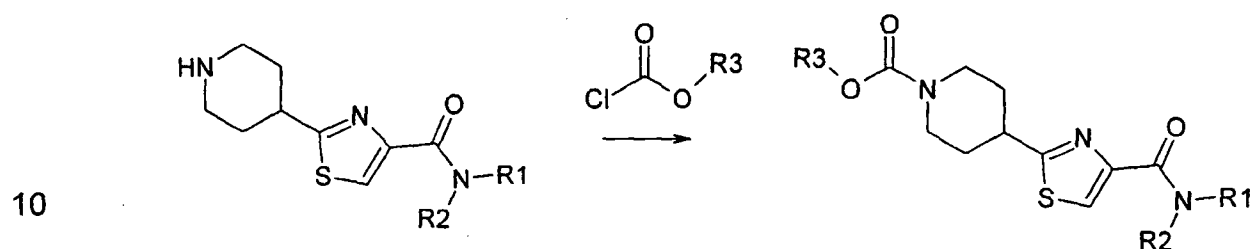
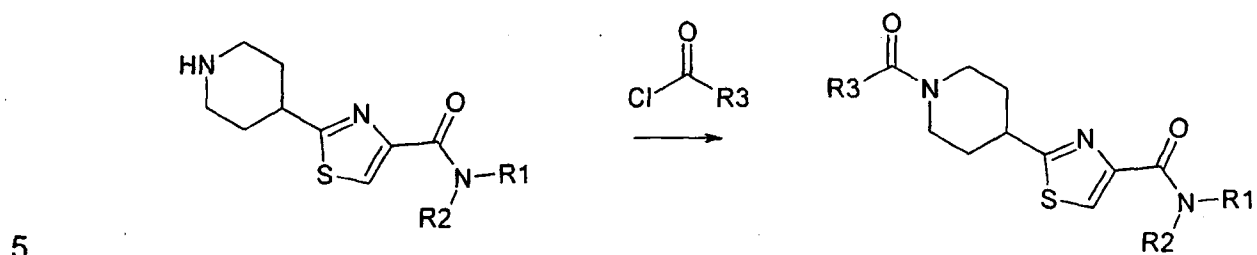
It is known that chemical substances form solids which exist in different order states which are referred to as polymorphic forms or modifications. The various modifications of a polymorphic substance may differ greatly in their physical properties. The compounds of the invention can exist in various polymorphic forms and certain modifications may moreover be metastable. All these polymorphic forms of the compounds are to be regarded as belonging to the invention.

The compounds can be prepared by general method A, B and C shown below. In all preparative methods, all starting material is known or may easily be prepared from known starting materials.

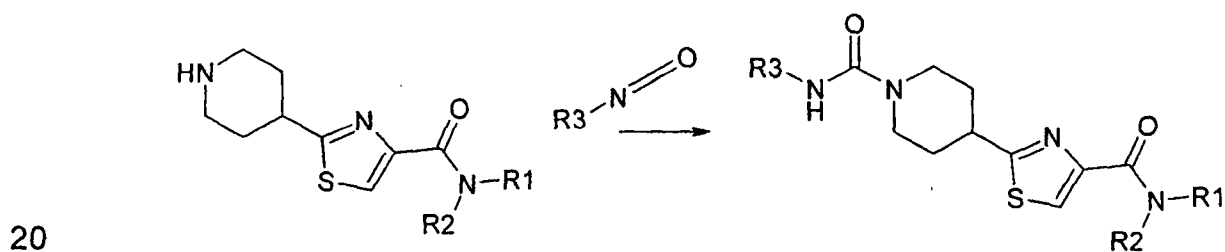


Method A – Coupling of piperazine to 1 eq acyl chloride or carboxyl chloride in a polar solvent at -20° to 50° C, most preferably 0° to 20° C

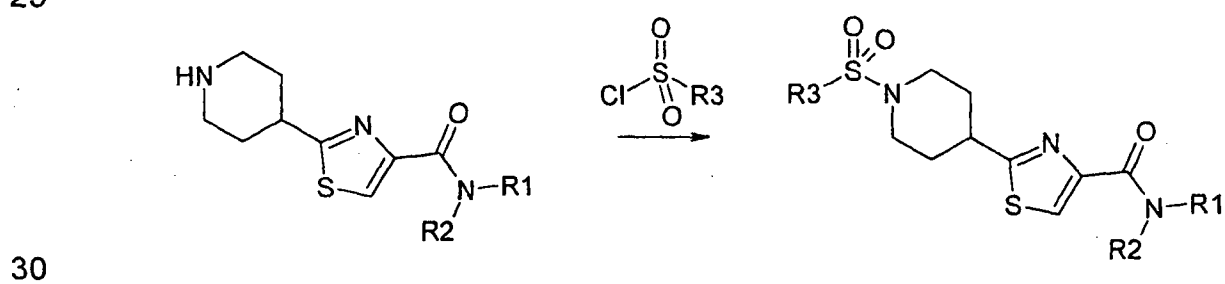
- 32 -



15 **Method B** – Coupling of piperazin to 1 eq isocyanate in a polar solvent at -20° to 50° C, most preferably 0° to 20° C

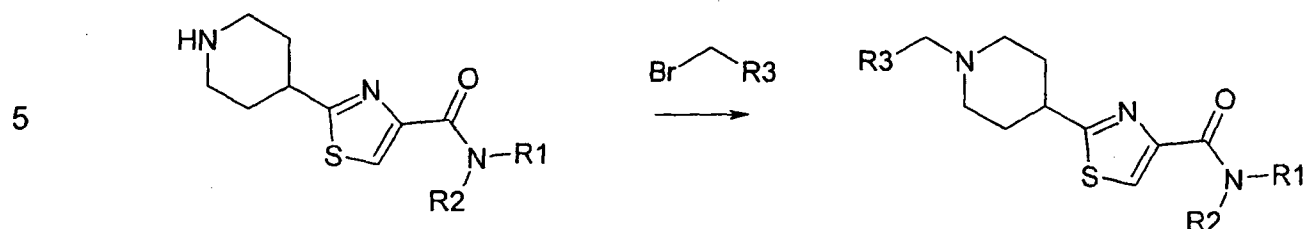


25 **Method C** – Coupling of piperazin to 1 eq sulfonyl chloride in a polar solvent at -20° to 50° C, most preferably 0° to 20° C



- 33 -

Method D – Coupling of piperazin to 1 eq bromide in a polar solvent at - 20° to 50° C, most preferably 0° to 20° C



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

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

Preferably, the reaction of the compounds is carried out in the presence of a suitable solvent, which is preferably inert under the respective reaction conditions. Examples of suitable solvents are hydrocarbons, such as hexane,
25 petroleum ether, benzene, toluene or xylene; chlorinated hydrocarbons, such as trichlorethylene, 1,2-dichloroethane, tetrachloromethane, chloroform or dichloromethane; alcohols, such as methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol or tert-butanol; ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran (THF) or dioxane; glycol ethers, such as ethylene glycol monomethyl or monoethyl ether or ethylene glycol dimethyl ether (diglyme);
30 ketones, such as acetone or butanone; amides, such as acetamide, dimethylacetamide, dimethylformamide (DMF) or N-methyl pyrrolidinone

(NMP); nitriles, such as acetonitrile; sulfoxides, such as dimethyl sulfoxide (DMSO); nitro compounds, such as nitromethane or nitrobenzene; esters, such as ethyl acetate, or mixtures of the said solvents or mixtures with water. Polar solvents are in general preferred. Examples for suitable polar solvents are chlorinated hydrocarbons, alcohols, glycol ethers, nitriles, amides and sulfoxides or mixtures thereof. More preferred are amides, especially dimethylformamide (DMF).

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

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

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

acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, trimethoxybenzoic acid, adamantanecarboxylic acid, p-toluenesulfonic acid, glycolic acid, em-
bonic acid, chlorophenoxyacetic acid, aspartic acid, glutamic acid, proline,
glyoxylic acid, palmitic acid, parachlorophenoxyisobutyric acid, cyclohexane-
5 carboxylic acid, glucose 1-phosphate, naphthalenemono- and -disulfonic ac-
ids or laurylsulfuric acid.

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

10 On the other hand, compounds of the formula (I) can be converted into the corresponding metal salts, in particular alkali metal salts or alkaline earth metal salts, or into the corresponding ammonium salts, using bases (for ex-
ample sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or potas-
sium carbonate). Suitable salts are furthermore substituted ammonium salts,
15 for example the dimethyl-, diethyl- and diisopropylammonium salts, mono-
ethanol-, diethanol- and diisopropanolammonium salts, cyclohexyl- and dicy-
clohexylammonium salts, dibenzylethylenediammonium salts, furthermore,
for example, salts with arginine or lysine.

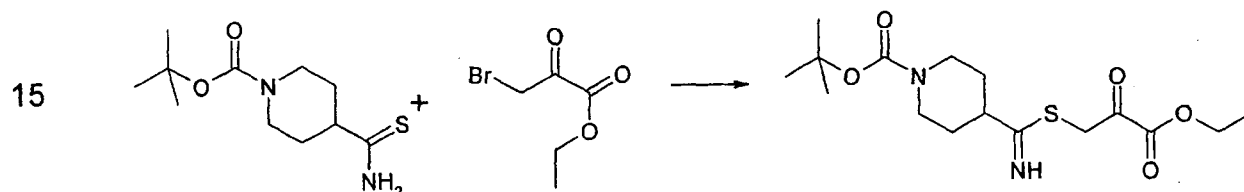
If desired, the free bases of the formula (I) can be liberated from their
20 salts by treatment with strong bases, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or potassium carbonate, so long as no further acidic groups are present in the molecule. In the cases where the com-
pounds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

Every reaction step described herein can optionally be followed by one or
30 more working up procedures and/or isolating procedures. Suitable such pro-
cedures are known in the art, for example from standard works, such as
Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic
Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart). Examples for such procedures

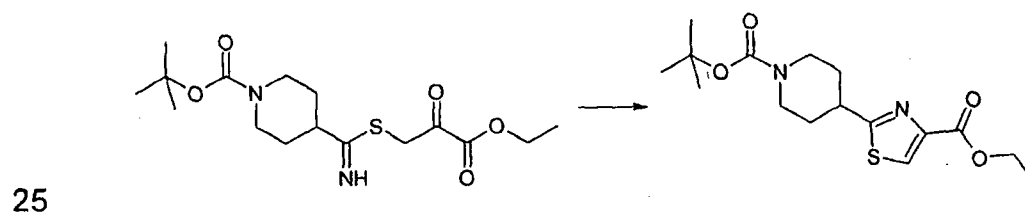
include, but are not limited to evaporating a solvent, distilling, crystallization, fractionised crystallization, extraction procedures, washing procedures, digesting procedures, filtration procedures, chromatography, chromatography by HPLC and drying procedures, especially drying procedures in vacuo and/or elevated temperature.

The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing a process of manufacturing a compound of the invention, comprising the steps:

- a) 4-thiocarbamoyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester is reacted with ethyl bromopyruvate to yield 4-(2-ethoxycarbonyl-2-oxo-ethylsulanylcarbonimidoyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester ("addition reaction"), and

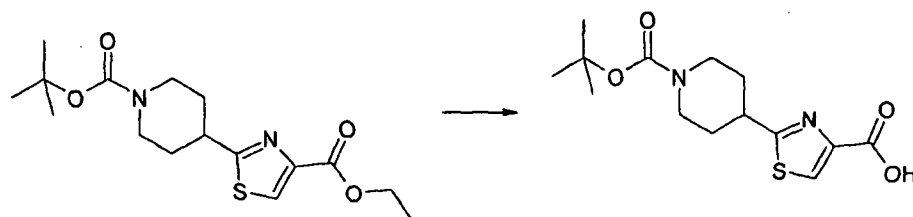


- b) 4-(2-ethoxycarbonyl-2-oxo-ethylsulanylcarbonimidoyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester is converted into 4-(4-ethoxycarbonyl-thiazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester ("cyclization"), and



- c) 4-(4-ethoxycarbonyl-thiazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester is reacted with an acid to yield 4-(4-carboxy-thiazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester ("acidification 1"), and

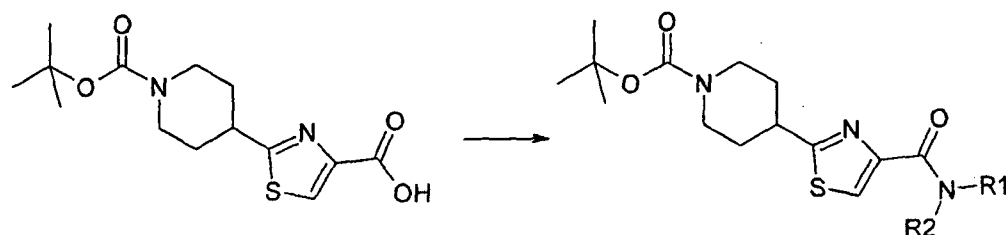
- 37 -



5

d) 4-(4-carboxy-thiazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ter-butyl ester is reacted with $R_1\text{-NH-R}_2$, where R_1 , R_2 have the meaning as defined above, to yield 4-{4-(R_1R_2 N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine-1-carboxylic acid ter-butyl ester ("amidation"), and

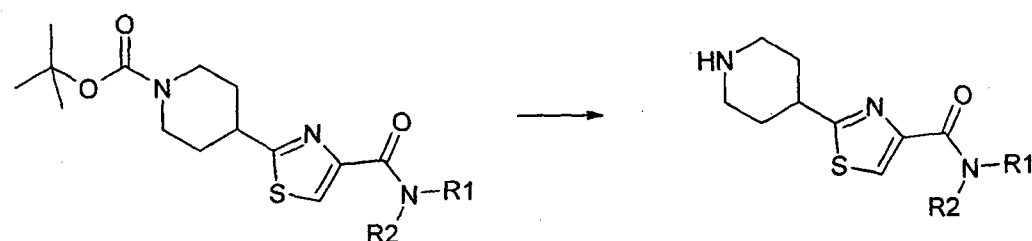
10



15

e) 4-{4-(R_1R_2 N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine-1-carboxylic acid ter-butyl ester is reacted with an acid to yield 4-{4-(R_1R_2 N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine ("acidification 2"), and

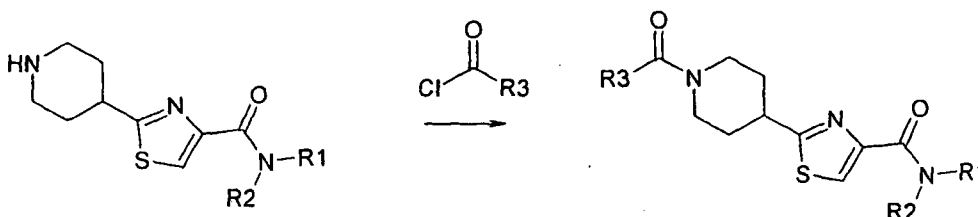
20



25

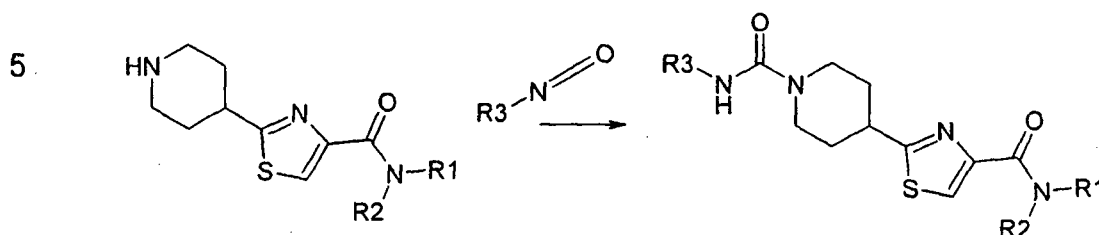
f1) 4-{4-(R_1R_2 N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine is reacted with acyl chloride to yield 4-{4-(R_1R_2 N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine-1-carbonyl- R_3 ("acylation"), where R_3 has the meaning as defined above, or

30

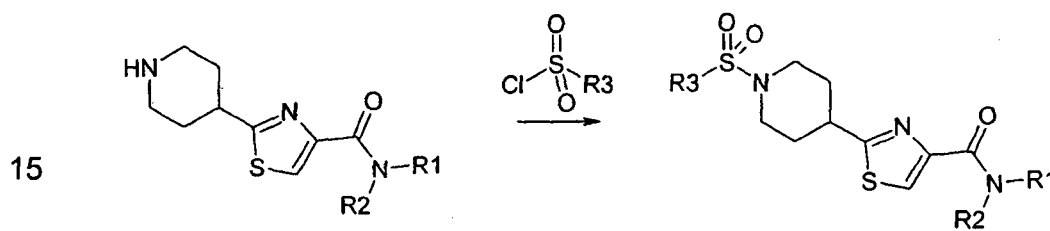


- 38 -

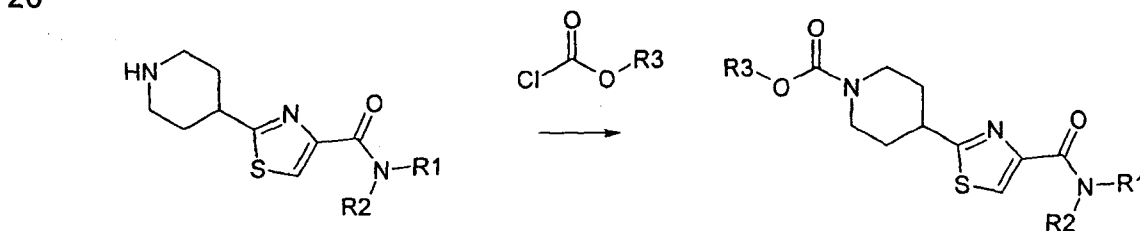
f2) 4-{4-(R1R2N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine is reacted with isocyanate to yield 4-{4-(R1R2N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine-1-carbamoyl-R3 ("carbamoylation"), where R3 has the meaning as defined above, or



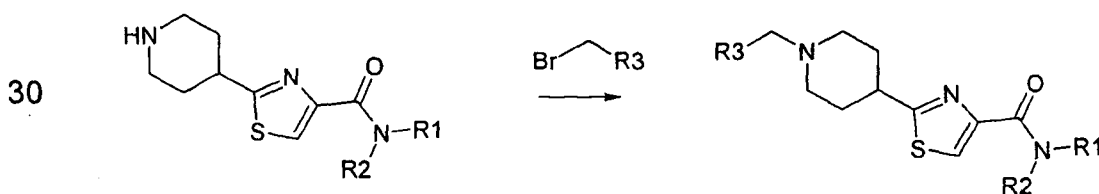
f3) 4-{4-(R1R2N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine is reacted with sulfonyl chloride to yield 4-{4-(R1R2N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine-1-sulfonyl-R3 ("sulfonylation"), where R3 has the meaning as defined above, or



f4) 4-{4-(R1R2N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine is reacted with carboxy-chloride to yield 4-{4-(R1R2N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine-1-carboxyl-R3 ("carboxylation"), where R3 has the meaning as defined above, or



f5) 4-{4-(R1R2N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine is reacted with a bromide to yield 4-{4-(R1R2N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine-1-R3 ("alkylation"), where R3 has the meaning as defined above.



- 39 -

The compounds of the invention are surprisingly characterized by a strong and/or selective inhibition of 11- β -HSD-1 enzyme.

5 Due to their surprisingly strong and/or selective enzyme inhibition, the compounds of the invention can be advantageously administered at lower doses compared to other less potent or selective inhibitors of the prior art while still achieving equivalent or even superior desired biological effects. In addition, such a dose reduction may advantageously lead to less or even no medicinal adverse effects. Further, the high inhibition selectivity of the compounds of the invention may translate into a decrease of undesired side effects on its own regardless of the dose applied.

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

20 The compounds of the invention being 11- β -HSD-1 inhibitors generally have an inhibition constant IC₅₀ of less than about 500 nM, and preferably less than about 100 nM. Generally, the IC₅₀ ratio 11- β -HSD-2 to 11- β -HSD-1 of a compound of the invention is at least about two or more, and preferably about ten or greater. Even more preferred are compounds with an IC₅₀ ratio for 11- β -HSD-2 to 11- β -HSD-1 of about 20 or greater. For example, compounds of the present invention ideally demonstrate an inhibition constant IC₅₀ against 11- β -HSD-2 greater than about 1000 nM, and preferably greater than 5000 nM.

30 The present invention includes the use of an 11- β -HSD-1 inhibitor for the treatment, control, amelioration, prevention, delaying the onset of or reducing the risk of developing physiological and pathophysiological conditions that are described herein, as mediated by excess or uncontrolled amounts of cor-

5 tisol and/or other corticosteroids in a mammalian patient, particularly a human, by the administration of an effective amount of a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. Inhibition of 11- β -HSD-1 enzyme limits the conversion of cortisone, which is normally inert, to cortisol, which can cause or contribute to the symptoms of the herein described physiological and pathophysiological conditions if present in excessive amounts.

10 The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing the use of a compound of the invention as 11- β -HSD-1 inhibitor.

15 The terms "inhibiting, inhibition and/or retardation" are intended to refer for the purposes of the present invention to as follows: "partial or complete inhibiting, inhibition and/or retardation". In this case, it is within the specialist knowledge of the average person skilled in the art to measure and determine such inhibiting, inhibition, and/or retardation by means of the usual methods of measurement and determination. Thus, a partial inhibiting, inhibition and/or retardation, for example, can be measured and determined in relation to a
20 complete inhibiting, inhibition and/or retardation.

25 The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing a medicament comprising at least one compound of the invention.

30 The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing a medicament comprising at least one compound of the invention for use in the treatment and/or prophylaxis of physiological and/or pathophysiological conditions, which are caused, mediated and/or propagated by high cortisol levels. A corresponding use for the preparation of

a medicament for the treatment and/or prophylaxis of the aforementioned conditions is intended to be comprised.

5 The object of the present invention has surprisingly been solved in another aspect by providing a medicament comprising at least one compound of the invention for use in the treatment and/or prophylaxis of physiological and/or pathophysiological conditions selected from the group consisting of
10 metabolic syndrome, diabetes, especially non-insulin dependent diabetes mellitus, prediabetes, insulin resistance, low glucose tolerance, hyperglycemia, obesity and weight-related disorders, lipid disorders such as dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL levels or high LDL levels, glaucoma, osteoporosis, glucocorticoid-mediated effects on neuronal function, such as cognitive impairment, anxiety or depression,
15 neurodegenerative disease, immune disorders such as tuberculosis, leprosy or psoriasis, hypertension, atherosclerosis and its sequelae, vascular restenosis, cardiovascular diseases, pancreatitis, retinopathy, neuropathy and nephropathy. A corresponding use for the preparation of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of the aforementioned conditions is
20 intended to be comprised.

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

- 42 -

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

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

Compounds of the invention may be used in combination with one or more other active substances (ingredients, drugs) in the treatment, prevention, suppression or amelioration of diseases or conditions for which compounds of the invention or the other substances have utility. Typically the combination of the drugs is safer or more effective than either drug alone, or the combination is safer or more effective than would it be expected based on the additive properties of the individual drugs. Such other drug(s) may be administered, by a route and in an amount commonly used contemporane-

ously or sequentially with a compound of the invention. When a compound of the invention is used contemporaneously with one or more other drugs, a combination product containing such other drug(s) and the compound of the invention is preferred. However, combination therapy also includes therapies in which the compound of the invention and one or more other drugs are administered on different overlapping schedules. It is contemplated that when used in combination with other active ingredients, the compound of the present invention or the other active ingredient or both may be used effectively in lower doses than when each is used alone. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of the invention.

Examples of other active substances that may be administered in combination with a compound of the invention, and either administered separately or in the same pharmaceutical composition, include, but are not limited to: dipeptidyl peptidase IV (DP-IV) inhibitors; insulin sensitizing agents including PPAR γ agonists such as the glitazones (e.g. troglitazone, pioglitazone, englitazone, MCC-555, rosiglitazone, and the like) and other PPAR ligands, including PPAR α/γ dual agonists, such as KRP-297, and PPAR α agonists such as gemfibrozil, clofibrate, fenofibrate and bezafibrate, and biguanides, such as metformin and phenformin; insulin or insulin mimetics; sulfonylureas and other insulin secretagogues such as tolbutamide, glipizide, meglitinide and related materials; α -glucosidase inhibitors, such as acarbose; glucagon receptor antagonists such as those disclosed in WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 and WO 00/69810; GLP-1, GLP-1 analogs, and GLP-1 receptor agonists such as those disclosed in WO 00/42026 and WO 00/59887; GIP, GIP mimetics such as those disclosed in WO 00/58360, and GIP receptor agonists; PACAP, PACAP mimetics, and PACAP receptor 3 agonists such as those disclosed in WO 01/23420; cholesterol lowering agents such as HMG-CoA reductase inhibitors (lovastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, atorvastatin, itavastatin, rosuvastatin, and other statins), bile-acid sequestrants (cholestyramine, colestipol, and dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran), nicotinic alcohol,

- 44 -

nicotinic acid or a salt thereof, inhibitors of cholesterol absorption, such as ezetimibe and beta-sitosterol, acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, such as, for example, avasimibe, and anti-oxidants, such as probucol; PPAR δ agonists, such as those disclosed in WO 97/28149; antiobesity compounds such as fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine, sibutramine, orlistat, neuropeptide Y1 or Y5 antagonists, CB 1 receptor inverse agonists and antagonists, adrenergic receptor agonists, melanocortin- receptor agonists, in particular melanocortin-4 receptor agonists, ghrelin antagonists, and melanin-concentrating hormone (MCH) receptor antagonists; ileal bile acid transporter inhibitors; agents intended for use in inflammatory conditions other than glucocorticoids, such as aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, azulfidine, and selective cyclooxygenase-2 inhibitors; protein tyrosine phosphatase 1B (PTP-1B) inhibitors; antihypertensives including those acting on the angiotensin or renin systems, such as angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists or renin inhibitors, such as captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril, ramapril, zofenopril, candesartan, cilxetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telnisartan, and valsartan; and inhibitors of cholesteryl ester transfer protein (CETP). The above combinations include a compound of structural formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, with one or more other active compounds. Non limiting examples include combinations of compounds of structural formula I with two or more active compounds selected from biguanides, sulfonylureas, HMG- CoA reductase inhibitors, PPAR agonists, PTP-1B inhibitors, DP-IV inhibitors, and anti-obesity compounds.

Antiobesity compounds that can be combined with compounds of the invention include fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine, sibutramine, orlistat, neuropeptide Y1 or Y5 antagonists, cannabinoid CB 1 receptor antagonists or inverse agonists, melanocortin receptor agonists, in particular, melanocortin-4 receptor agonists, ghrelin antagonists, and melanin-concentrating hormone (MCH) receptor antagonists. For a review of anti-obesity compounds that can be combined with compounds of structural formula I, see S. Chaki et al., "Recent advances in feeding suppressing agents:

potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001) and D. Spanswick and K. Lee, "Emerging anti-obesity drugs," Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217- 237 (2003).

5 Neuropeptide Y5 antagonists that can be combined with compounds of the invention include those disclosed in US 6,335,345 and WO 01/14376; and specific compounds identified as GW59884A; GW569180A; LY366377; and COP-71683A.

10 Cannabinoid CB 1 receptor antagonists that can be combined with compounds of formula I include those disclosed in WO 03/007887; US 5,624,941, such as rimonabant; WO 02/076949, such as SLV-319; US 6,028,084; WO 98/41519; WO 00/10968; WO 99/02499; US 5,532,237; and US 5,292,736.

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

20 In another aspect of the invention, a method of treating a condition selected from the group consisting of hyperglycemia, low glucose tolerance, insulin resistance, obesity, lipid disorders, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL levels, high LDL levels, atherosclerosis and its sequelae, vascular restenosis, pancreatitis, abdominal obesity, neurodegenerative disease, retinopathy, nephropathy, neuropathy, Metabolic Syndrome, hypertension and other conditions and disorders where insulin resistance is a component, in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of at least one compound of the invention and at least one compound selected from the group consisting of: dipeptidyl peptidase-IV (DP-IV) ; inhibitors; insulin sensitizing agents selected from the group consisting of PPAR γ agonists,

25

30

- 46 -

PPAR α agonists, PPAR α/γ dual agonists, and biguanides; insulin and insulin mimetics; sulfonylureas and other insulin secretagogues; α -glucosidase inhibitors; glucagon receptor antagonists; GLP-1, GLP-1 analogs, and GLP-1 receptor agonists; GIP, GIP mimetics, and GIP receptor agonists; PACAP, PACAP mimetics, and PACAP receptor 3 agonists; cholesterol lowering agents selected from the group consisting of HMG-CoA reductase inhibitors, sequestrants, nicotinic alcohol, nicotinic acid and salts thereof, inhibitors of cholesterol absorption, acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, and anti-oxidants; PPAR δ agonists; antiobesity compounds; ileal bile acid transporter inhibitors; anti-inflammatory agents, excluding glucocorticoids; protein tyrosine phosphatase 1B (PTP-1B) inhibitors; and antihypertensives including those acting on the angiotensin or renin systems, such as angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists or renin inhibitors, such as captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril, ramapril, zofenopril, candesartan, cilxetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, and valsartan; said compounds being administered to the patient in an amount that is effective to treat said condition. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors that can be combined with compounds of structural formula I include those disclosed in WO 03/004498, WO 03/004496; EP 1 258 476; WO 02/083128; WO 02/062764; WO 03/00025; WO 03/002530; WO 03/002531; WO 03/002553; WO 03/002593; WO 03/000180; and WO 03/000181. Specific DP-IV inhibitor compounds include isoleucine thiazolidide; NVP-DPP728; P32/98; and LAF 237.

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

- 47 -

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

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

In another aspect of the invention, a method of reducing the risk of developing a condition selected from the group consisting of hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia and dyslipidemia, and the sequelae of such conditions is disclosed comprising administering to a mammalian patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of at least one compound of the invention and an HMG-CoA reductase inhibitor.

In another aspect of the invention, a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment is disclosed comprising administering to said patient an effective amount of at least one compound of the invention and an HMG-CoA reductase inhibitor.

More particularly, a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment is disclosed, wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin.

Even more particularly, a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment is disclosed, wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin se-

lected from the group consisting of: lovastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, atorvastatin, itavastatin, and rosuvastatin.

5 Even more particularly, a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment is disclosed, wherein the statin is simvastatin.

10 In another aspect of the invention, a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment is disclosed, wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin and further comprising administering a cholesterol absorption inhibitor.

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

20 In another aspect of the invention, a medicament according to above aspects and embodiments is provided, wherein in such medicament comprises at least one additional pharmacologically active substance (drug, ingredient).

In a preferred embodiment the at least one pharmacologically active substance is a substance as described herein.

25 In another aspect of the invention, a medicament according to above aspects and embodiments is provided, wherein the medicament is applied before and/or during and/or after treatment with at least one additional pharmacologically active substance.

In a preferred embodiment the at least one pharmacologically active substance is a substance as described herein.

30 In another aspect of the invention, a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of the invention is provided.

- 49 -

5 In a preferred embodiment, the pharmaceutical composition contains at least one additional compound selected from the group consisting of physiologically acceptable excipients, auxiliaries, adjuvants, diluents, carriers and/or additional pharmaceutically active substance other than the compounds of the invention.

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

30 A further embodiment of the present invention is a process for the manufacture of said pharmaceutical compositions, characterized in that one or more compounds according to the invention and one or more compounds selected from the group consisting of solid, liquid or semiliquid excipients, auxil-

aries, adjuvants, diluents, carriers and pharmaceutically active agents other than the compounds according to the invention, are converted in a suitable dosage form.

5 In another aspect of the invention, a kit is provided comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of the invention and/or at least one pharmaceutical composition as described herein and a therapeutically effective amount of at least one further pharmacologically active substance other than the compounds of the invention.

10

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

15

20

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

25

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

30

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

5 semi-solids (ointments, gels, creams): dissolving/dispersing active ingredient/s in an aqueous or fatty carrier; subsequent mixing of aqueous/fatty phase with complementary fatty/ aqueous phase, homogenization (creams only).

10 suppositories (rectal and vaginal): dissolving/dispersing active ingredient/s in carrier material liquified by heat (rectal: carrier material normally a wax; vaginal: carrier normally a heated solution of a gelling agent), casting said mixture into suppository forms, annealing and withdrawal suppositories from the forms.

15 aerosols: dispersing/dissolving active agent/s in a propellant, bottling said mixture into an atomizer.

In general, non-chemical routes for the production of pharmaceutical compositions and/or pharmaceutical preparations comprise processing steps on suitable mechanical means known in the art that transfer one or more compounds of the invention into a dosage form suitable for administration to a patient in need of such a treatment. Usually, the transfer of one or more compounds of the invention into such a dosage form comprises the addition of one or more compounds, selected from the group consisting of carriers, excipients, auxiliaries and pharmaceutical active ingredients other than the compounds of the invention. Suitable processing steps include, but are not limited to combining, milling, mixing, granulating, dissolving, dispersing, homogenizing, casting and/or compressing the respective active and non-active ingredients. Mechanical means for performing said processing steps are known in the art, for example from Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Edition. In this respect, active ingredients are preferably at least one compound of the invention and one or more additional compounds other than the compounds of the invention, which show valuable pharmaceu-

tical properties, preferably those pharmaceutical active agents other than the compounds of the invention, which are disclosed herein.

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

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

25 If desired, disintegrating agents may be added such as the above-mentioned starches and also carboxymethyl-starch, cross-linked polyvinyl pyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof, such as sodium alginate. Auxiliaries include, without limitation, flow-regulating agents and lubricants, for example, silica, talc, stearic acid or salts thereof, such as magnesium
30 stearate or calcium stearate, and/or polyethylene glycol. Dragee cores are provided with suitable coatings, which, if desired, are resistant to gastric juices. For this purpose, concentrated saccharide solutions may be used,

which may optionally contain gum arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, polyethylene glycol and/or titanium dioxide, lacquer solutions and suitable organic solvents or solvent mixtures. In order to produce coatings resistant to gastric juices or to provide a dosage form affording the advantage of prolonged action, the tablet, dragee or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component the latter being in the form of an envelope over the former. The two components can be separated by an enteric layer, which serves to resist disintegration in the stomach and permits the inner component to pass intact into the duodenum or to be delayed in release. A variety of materials can be used for such enteric layers or coatings, such materials including a number of polymeric acids and mixtures of polymeric acids with such materials as shellac, acetyl alcohol, solutions of suitable cellulose preparations such as acetyl-cellulose phthalate, cellulose acetate or hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate, are used. Dye stuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings, for example, for identification or in order to characterize combinations of active compound doses.

Suitable carrier substances are organic or inorganic substances which are suitable for enteral (e.g. oral) or parenteral administration or topical application and do not react with the novel compounds, for example water, vegetable oils, benzyl alcohols, polyethylene glycols, gelatin, carbohydrates such as lactose or starch, magnesium stearate, talc and petroleum jelly. In particular, tablets, coated tablets, capsules, syrups, suspensions, drops or suppositories are used for enteral administration, solutions, preferably oily or aqueous solutions, furthermore suspensions, emulsions or implants, are used for parenteral administration, and ointments, creams or powders are used for topical application. The compounds of the invention can also be lyophilized and the lyophilizates obtained can be used, for example, for the production of injection preparations.

The preparations indicated can be sterilized and/or can contain excipients such as lubricants, preservatives, stabilizers and/or wetting agents, emulsifiers, salts for affecting the osmotic pressure, buffer substances, colorants, fla-

- 54 -

vourings and/or aromatizers. They can, if desired, also contain one or more further active compounds, e.g. one or more vitamins.

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

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

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

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

30

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

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

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

- 56 -

The pharmaceutical preparations can be employed as medicaments in human and veterinary medicine. As used herein, the term "effective amount" means that amount of a drug or pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought, for instance, by a researcher or clinician. Furthermore, the term "therapeutically effective amount" means any amount which, as compared to a corresponding subject who has not received such amount, results in improved treatment, healing, prevention, or amelioration of a disease, disorder, or side effect, or a decrease in the rate of advancement of a disease or disorder. The term also includes within its scope amounts effective to enhance normal physiological function. Said therapeutic effective amount of one or more of the compounds of the invention is known to the skilled artisan or can be easily determined by standard methods known in the art.

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

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

For the purpose of the present invention, all mammalian species are regarded as being comprised. In a preferred embodiment, such mammals are selected from the group consisting of "primate, human, rodent, equine, bovine, canine, feline, domestic animals, cattle, livestock, pets, cow, sheep, pig, goat, horse, pony, donkey, hinny, mule, hare, rabbit, cat, dog, guinea pig,

hamster, rat, mouse". More preferably, such mammals are humans. Animal models are of interest for experimental investigations, providing a model for treatment of human diseases.

5 The specific dose for the individual patient depends, however, on the multitude of factors, for example on the efficacy of the specific compounds employed, on the age, body weight, general state of health, the sex, the kind of diet, on the time and route of administration, on the excretion rate, the kind of
10 administration and the dosage form to be administered, the pharmaceutical combination and severity of the particular disorder to which the therapy relates. The specific therapeutic effective dose for the individual patient can readily be determined by routine experimentation, for example by the doctor or physician, which advises or attends the therapeutic treatment.

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

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

25 Above and below, all temperatures are indicated in °C. In the following examples, "conventional work-up" means that, if necessary, the solvent is removed, water is added if necessary, the pH is adjusted, if necessary, to between 2 and 10, depending on the constitution of the end product, the mixture is extracted with ethyl acetate or dichloromethane, the phases are separated, the organic phase is washed with saturated NaHCO₃ solution, if desired with water and saturated NaCl solution, is dried over sodium sulfate, filtered and evaporated, and the product is purified by chromatography on sil-
30

ica gel, by preparative HPLC and/or by crystallisation. The purified compounds are, if desired, freeze-dried.

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

List of Abbreviations and Acronyms:

5

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

15

The contents of all cited references are hereby incorporated by reference in their entirety. The invention is explained in more detail by means of the following examples without, however, being restricted thereto.

20

25

30

Examples

Example 1 – General Method

5 To 5.5 g (15.4 mmol) of 4-Thiocarbamoyl-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester in 50 ml of ethyl acetate was added 3.4 g (40.9 mmol, 2eq) of sodium acetate and 3.7 ml (26.6 mmol, 1.3 eq) of ethyl bromopyruvate at 5°C. The reaction was allowed to pursue for 16 hrs. After addition of water, the compound was extracted 3X CH₂Cl₂. The organic layers were washed with
10 water, dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The compound was recrystallized in diisopropyl oxyde to give 5.53 g (15.43 mmol, 75%) of a white solid.

To 54.2 g (0.15 mol) of the above compound was added 300 ml of acetic acid and the reaction was heated to 100°C for 1h30. The mixture was concentrated, CH₂Cl₂ was added and the organic layer washed with a solution of NaHCO₃, dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to give 45.7 g
15 (0.13 mol, 89%) of the desired cyclized compound which was saponified by addition of Ethanol (300 ml) and 16.1 ml (1.16 mol, 1.2 eq) of a sodium hydroxyde solution (10N) for 16 h at room temperature. After concentration in
20 vacuo and addition of water (300 ml), washing with CH₂Cl₂, the solution was then acidified with AcOH. The compound which precipitates is filtered and washed with water to give 34.63 g (0.11 mol, 83%) of a white solid.

To 1.960 g (6.2 mmol) of the free carboxylic acid under N₂ was added 20 ml DMF, and 0.974 g (6.2 mmol, 1 eq) of decahydroquinolin-4ol, 2.838 ml
25 (21.9 mmol, 3.5 eq) of diisopropylamine and 2.4 g (6.2 mmol, 1 eq) of HBTU. The mixture was stirred at room temperature for 16hrs and the reaction quenched with water (100 ml) and the compound extracted with AcOEt (3X) and washed with a solution of NaHCO₃, citrique acid 15%, water, NaCl saturated solution, and finally dried over Na₂SO₄ and concentrated to give 2.42 g
30 (5.3 mmol, 86%) of an oil.

- 60 -

To 2.35 g (5.2 mmol) of the starting material in 20 ml CH₂Cl₂ was added at 5°C was added 13 ml of a HCl/dioxanne solution (4M/L). The reaction was allowed to warm up at room temperature and stirred for 16hrs. After concentration in vacuo, water was added, the compound washed with CH₂Cl₂, NaOH solution (10 N) was then added, and the compound was finally extracted with CH₂Cl₂, washed with a saturated solution of NaCl, dried over Na₂SO₄ and concentrated to give an oil (1.30 g, 3.7 mmol, 71 %).

The following compounds were made in a similar way as described above (table 1).

Table 1

Example	Name	LC/MS
1.1	2-Piperidin-4-yl-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	Retention time (Rt)= 1.3 M+1=334,1
1.2	(Octahydro-quinolin-1-yl)-(2-piperidin-4-yl-thiazol-4-yl)-methanone	Rt= 1.33 M+1=334,1

Example 2 – Method A

To 200 mg (0.5 mmol) of (Octahydro-quinolin-1-yl)-(2-piperidin-4-yl-thiazol-4-yl)-methanone in 2 ml acetonitrile was added 94.9 mg (0.6 mmol, 1.2 eq) of potassium carbonate and 62.6 µl (0.5 mmol, 1 eq) of 4-fluorobenzoyl chloride. The mixture was stirred at room temperature for 20 hrs and the reaction quenched with the addition of water. The compound was extracted with AcOEt and then purified by flash chromatography to obtain 79 mg (0.1 mmol, 29%) of an oil.

The following compounds were made in a similar way as described above (table 2).

Table 2

Example	Name	MS
2.1	3,3-Dimethyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1-one	Rt=2,62 M+1=432,2
2.2	(Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(pyridine-3-carbonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone	M+1=439,2
2.3	2-(1-Cyclohexanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=440
2.4	2-(1-Cyclopentanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=430,2
2.5	2-(1-Cyclobutanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=416 7,82(s,2H) 4,40(m,1H) 3,75(m,2H)3,32(m,5H) 3,07(m,2H) 2,67(m,2H) 2,05 (m,6H) 1,73 (m,6H) 1,57 (m,2H) 1,23 (m,2H) 0,53 (m,2H) 0,37 (m,2H)
2.6	2-(1-Cyclopropanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-	M+1=402,2

		cyclopropyl-amide	
	2.7	2-[1-(3-Cyclopentyl-propionyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=458
5	2.8	2-[1-(2-Ethyl-buteryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=432,2
	2.9	2-[1-(3,3-Dimethyl-buteryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=432,2
10	2.10	2-[1-(3-Methyl-buteryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=418
	2.11	2-(1-Isobutyryl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=404
15	2.12	2-(1-Pentanoyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=418
	2.13	2-(1-Propionyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=390
20	2.14	2-(1-Acetyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=376
	2.15	2-[1-(Pyridine-3-carbonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=439
25	2.16	2-[1-(4-Trifluoromethoxy-benzoyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=522
	2.17	[2-(1-Cyclohexanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone	M+1=444,2
30	2.18	[2-(1-Cyclopentanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone	M+1=430,2

	2.19	[2-(1-Cyclobutanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone	M+1=416
5	2.20	[2-(1-Cyclopropanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone	M+1=402
	2.21	3-Cyclopentyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-propan-1-one	M+1=458
10	2.22	2-Ethyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1-one	M+1=432,2
	2.23	3-Methyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1-one	M+1=418
15	2.24	2-Methyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-propan-1-one	M+1=404
	2.25	1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-pentan-1-one	M+1=418
20	2.26	1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-propan-1-one	M+1=390
	2.27	1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-ethanone	M+1=376
25	2.28	(Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(4-trifluoromethoxy-benzoyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone	M+1=522
	2.29	{2-[1-(4-Fluoro-benzoyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone	M+1=456,2
30	2.30	{2-[1-(4-Fluoro-benzoyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(4-hydroxy-octahydro-quinolin-1-yl)-methanone	M+1=472,1
	2.31	1-{4-[4-(4-Hydroxy-octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-	M+1=498

5

10

15

20

25

30

	piperidin-1-yl}-2-(4-methoxy-phenyl)-ethanone	
2.32	4-[4-(4-Hydroxy-octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	M+1=450,2
2.33	2-[1-(2-Phenyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=480,2
2.34	2-{1-[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-4-yl}-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=482,1
2.35	2-[1-(2-Phenoxy-acetyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=468
2.36	4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	M+1=434,1
2.37	1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-2-phenyl-butan-1-one	M+1=480
2.38	2-(4-Methoxy-phenyl)-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-ethanone	M+1=483
2.37	1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-2-phenoxy-ethanone	M+1=468
2.38	4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	
2.39	2-Phenyl-1-{4-[4-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1-one	M+1=426
2.40	2-(4-Methoxy-phenyl)-1-{4-[4-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-ethanone	M+1=428
2.41	2-Phenoxy-1-{4-[4-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-	M+1=414

- 65 -

	ethanone	
2.42	4-[4-(Piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	M+1=380,3
2.43	2-[1-(2-Phenyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide	M+1=454,1
2.44	2-{1-[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-4-yl}-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide	M+1=456
2.45	2-[1-(2-Phenoxy-acetyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide	M+1=442,1

Example 3 – Method B

To 200 mg (0.5 mmol) of (Octahydro-quinolin-1-yl)-(2-piperidin-4-yl-thiazol-4-yl)-methanone in 2 ml DMF was added 101.1 μ l (0.5 mmol, 1 eq) of 1-Butyl-4-isocyanato-benzene. The mixture was stirred at 55 °C for 16 hrs and the reaction quenched with the addition of water. The compound was extracted with AcOEt and then purified by flash chromatography to obtain 38 mg (0.07 mmol, 13%) of an oil.

The following compounds were made in a similar way as described above (table 3).

Table 3

Example	Name	MS
3.1	4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid sec-butylamide	M+1=433
3.2	4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butylamide	M+1=433 7,92 (m,1H) 5,83 (s,1H) 4,02 (m,2H) 3,84 (m,1H) 3,21 (m,2H) 2,78(m,4H) 2,02-1,32 (m,16H) 1,27(s,9H)
3.3	4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid propylamide	M+1=419
3.4	4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethylamide	M+1=405
3.5	4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid cyclopentylamide	M+1=445
3.6	4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid isopropylamide	M+1=419
3.7	4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid	M+1=447

5

10

15

20

25

30

	pentylamide	
3.8	4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid sec-butylamide	M+1=433
3.9	4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butylamide	M+1=433
3.10	4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid propylamide	M+1=419
3.11	4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethylamide	M+1=405
3.12	4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid cyclopentylamide	M+1=445
3.13	4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid isopropylamide	M+1=419
3.14	4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid pentylamide	M+1=447
3.15	4-[4-(4-Hydroxy-octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide	M+1=513,2
3.16	4-[4-(4-Hydroxy-octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide	M+1=525,2
3.17	3-({4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carbonyl}-amino)-propionic acid	M+1=449,1
3.18	4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide	M+1=509
3.19	4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide	M+1=497,1
3.20	3-({4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-	M+1=449,1

5

10

15

20

25

30

	2-yl]-piperidine-1-carbonyl)- amino)-propionic acid	
3.21	4-[4-(Octahydro-quinoline-1- carbonyl)-thiazol-2-yl]- piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide	M+1=509
3.22	4-[4-(Octahydro-quinoline-1- carbonyl)-thiazol-2-yl]- piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide	M+1=497,1
3.23	3-({4-[4-(Piperidine-1- carbonyl)-thiazol-2-yl]- piperidine-1-carbonyl)- amino)-propionic acid	M+1=395
3.24	4-[4-(Piperidine-1-carbonyl)- thiazol-2-yl]-piperidine-1- carboxylic acid (4-butyl- phenyl)-amide	M+1=455,1
3.25	4-[4-(Piperidine-1-carbonyl)- thiazol-2-yl]-piperidine-1- carboxylic acid 4-methoxy- benzylamide	M+1=443
3.26	3-({4-[4-(Cyclohexyl-methyl- carbamoyl)-thiazol-2-yl]- piperidine-1-carbonyl)- amino)-propionic acid	M+1=423
3.27	4-[4-(Cyclohexyl-methyl- carbamoyl)-thiazol-2-yl]- piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide	M+1=483
3.28	4-[4-(Cyclohexyl-methyl- carbamoyl)-thiazol-2-yl]- piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide	M+1=471,1

Example 4 – Method C

To 200 mg (0.5 mmol) of (Octahydro-quinolin-1-yl)-(2-piperidin-4-yl-thiazol-4-yl)-methanone in 2 ml acetonitrile was added 94.9 mg (0.6 mmol, 1.2 eq) of potassium carbonate and 44.3 µl (0.5 mmol, 1 eq) of methanesulfonyl chloride. The mixture was stirred at room temperature for 20 hrs and the reaction quenched with the addition of water. The compound was extracted with AcOEt and then purified by flash chromatography to obtain 69 mg (0.1 mmol, 28%) of an oil.

The following compounds were made in a similar way as described above (table 4).

Table 4

Example	Name	MS
4.1	(Octahydro-quinolin-1-yl)-[2-(1-trifluoromethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-methanone	M+1=466
4.2	{2-[1-(Butane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone	M+1=454,1
4.3	(Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(propane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone	M+1=440
4.4	[2-(1-Ethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone	M+1=426
4.5	2-(1-Trifluoromethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=466
4.6	2-[1-(Butane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=454,1
4.7	2-[1-(Propane-2-sulfonyl)-	M+1=454,1

5

10

15

20

25

30

	piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	
4.8	2-[1-(Propane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=440
4.9	2-(1-Ethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=426
4.10	(Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone	M+1=480
4.11	2-[1-(Thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=480
4.12	2-[1-(4-Trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=558
4.13	2-[1-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=492
4.14	(Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(4-trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone	M+1=558
4.15	{2-[1-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone	M+1=492
4.16	{2-[1-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(4-hydroxy-octahydro-quinolin-1-yl)-methanone	M+1=508,1
4.17	(4-Hydroxy-octahydro-quinolin-1-yl)-[2-(1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-methanone	M+1=428,1
4.18	2-[1-(2-Pyridin-4-yl-ethanesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=503
4.19	Piperidin-1-yl-{2-[1-(2-	M+1=449

- 71 -

		pyridin-4-yl-ethanesulfonyl)- piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl)- methanone	
5	4.20	2-[1-(4-Methoxy- benzenesulfonyl)-piperidin-4- yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl- amide	M+1=504
	4.21	2-[1-(4-tert-Butyl- benzenesulfonyl)-piperidin-4- yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl- amide	M+1=530,2
10	4.22	2-(1-Methanesulfonyl- piperidin-4-yl)-thiazole-4- carboxylic acid cyclohexyl- cyclopropyl-amide	M+1=412,1
	4.23	{2-[1-(4-Methoxy- benzenesulfonyl)-piperidin-4- yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro- quinolin-1-yl)-methanone	M+1=504
15	4.24	{2-[1-(4-tert-Butyl- benzenesulfonyl)-piperidin-4- yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro- quinolin-1-yl)-methanone	M+1=530,2
	4.25	[2-(1-Methanesulfonyl- piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]- (octahydro-quinolin-1-yl)- methanone	M+1=412,1
20	4.26	{2-[1-(4-Methoxy- benzenesulfonyl)-piperidin-4- yl]-thiazol-4-yl}-piperidin-1-yl- methanone	M+1=450 7,83 (s,1H) 7,61 (d,2H) 7,11 (d,2H) 3,53 (m,6H) 3,27 (s,3H) 2,99(m,1H) 2,38(m,2H) 2,01 (m,2H) 1,53 (m,8H)
	4.27	{2-[1-(4-tert-Butyl- benzenesulfonyl)-piperidin-4- yl]-thiazol-4-yl}-piperidin-1-yl- methanone	M+1=476
25	4.28	[2-(1-Methanesulfonyl- piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]- piperidin-1-yl-methanone	M+1=358,1
	4.29	2-[1-(4-Methoxy- benzenesulfonyl)-piperidin-4- yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide	M+1=478,1
30	4.30	2-[1-(4-tert-Butyl- benzenesulfonyl)-piperidin-4- yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide	M+1=504 8,02 (s,1H) 7,62 (m,4H) 2,03(m,2H) 3,02(m,3H) 2,43(s,3H) 2,37(m,1H) 2,03(m,2H) 1,76(m,2H) 1,60(m,6H) 1,25(s,9H)

		1,08(m,2H) 0,84 (m,2H)
4.31	2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide	M+1=386

5

10

15

20

25

30

Example 5 – Method D

To 200 mg (0.6 mmol) of (Octahydro-quinolin-1-yl)-(2-piperidin-4-yl-thiazol-4-yl)-methanone in 3 ml DMF was added 165.7 mg (1.2 mmol, 2 eq) of potassium carbonate, 10 mg (0.06 mmol, 0.1 eq) of sodium iodide and 77.28 µl of 1-bromobutane. The mixture was stirred at 100°C for 20 hrs and the reaction quenched with the addition of water. The compound was extracted with AcOEt and then purified by flash chromatography to obtain 202 mg (0.5 mmol, 86%) of an oil.

The following compounds were made in a similar way as described above (table 5).

Table 5

Example	Name	MS
5.1	2-(1-Cyclohexylmethyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=430,2
5.2	[2-(1-Cyclohexylmethyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone	M+1=430,2
5.3	2-[1-(2-Cyclohexyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=444,2
5.4	2-[1-(Tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=432,2
5.5	2-(1-Cyanomethyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=373,1
5.6	2-(1-Carbamoylmethyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-	M+1=391,1

- 74 -

5

10

15

20

25

30

	cyclopropyl-amide	
5.7	2-(1-Pentyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=404,1
5.8	2-(1-Isobutyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=390,2
5.9	2-[1-(3-Methyl-butyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=404,1
5.10	2-(1-Butyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide	M+1=390,2
5.11	{2-[1-(2-Cyclohexyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone	M+1=444,2
5.12	(Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone	M+1=432,2
5.13	{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-acetonitrile	M+1=373,1
5.14	2-[4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl]-acetamide	M+1=391,1
5.15	(Octahydro-quinolin-1-yl)-[2-(1-pentyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-methanone	M+1=404,1
5.16	[2-(1-Isobutyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone	M+1=390,2
5.17	{2-[1-(3-Methyl-butyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone	M+1=404,1
5.18	[2-(1-Butyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone	M+1=390,2

Example 6 – Inhibition of 11-β-HSD-1 enzyme assay

Human recombinant 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11-β-HSD-1) enzyme was expressed in E. coli. Rat and mice liver microsome fractions were purchased from TEBU.

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

Activity is expressed in % of control or concentration to inhibit 50% of the enzyme activity (IC50) (table 6).

Table 6

Compound	Inhibition of human 11-β-HSD-1 IC50 (μM or nM) or % of control at 1 μM	Inhibition of mouse 11-β-HSD-1 IC50 (μM or nM) or % of control at 1 μM
1.1	1,20 μM	0,290 μM
1.2	27%	-
2.1	92 nM	51 %
2.7	420 nM	630 nM
2.17	200 nM	340 nM
2.18	130 nM	490 nM
3.1	270 nM	470 nM
3.7	340 nM	59 nM
3.22	53 nM	500 nM

- 76 -

5

4.1	32 nM	330 nM
4.2	93 nM	210 nM
4.11	720 nM	-
4.18	1 μ M	49 %
4.20	280 nM	1 μ M

10

15

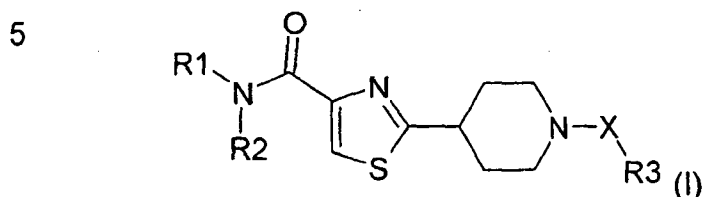
20

25

30

Claims

1. Use of a thiazole derivative according to formula (I)



wherein:

10 R1, R2 are independently from each other alkyl, cycloalkyl or heterocyclyl, wherein the alkyl, cycloalkyl or heterocyclyl is optionally substituted by at least one substituent selected from alkyl, cycloalkyl or hydroxyl, or R1, R2 and the nitrogen to which they are attached form a saturated mono- or bi-cyclic ring containing 3-20, preferably 6-10 atoms, optionally containing at

15 least one further heteroatom selected from N, S or O and optionally being substituted by at least one substituent selected from halogen, alkyl, hydroxyl, =O (carbonyl oxygen), aryl or heteroaryl;

R3 is alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, aryl, aryl-alkyl, heteroaryl or heteroaryl-alkyl, wherein alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, aryl, aryl-alkyl, heteroaryl or heteroaryl-alkyl is optionally substituted by at least one substituent

20 selected from halogen, hydroxyl, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoyl, acetamide, alkyl, aryl, phenyl, methoxy-phenyl, fluorophenyl, phenoxy, aryloxy, alkyloxy, C₁-C₄-alkyloxy, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, alkyloxycarbonyl, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, alkylcarbonyl,

25 C₁-C₄-alkylcarbonyl, R₄R₅NC₁-C₄-alkyloxy, or C₁-C₄-alkyl-S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2;

R₄, R₅ are independently from each other alkyl or cycloalkyl;

X is a direct bond, C(O), C(O)O, S(O)₂ or C(O)NH;

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

as 11- β -HSD-1 inhibitor.

2. The use as claimed in claim 1, wherein according to formula (I)

5 R1, R2 are independently from each other alkyl or cycloalkyl optionally substituted by at least one substituent selected from alkyl, cycloalkyl or hydroxyl.

10 3. The use as claimed in any of claims 1 to 2, wherein according to formula (I)

R1, R2 are independently from each other methyl, cyclopropyl or cyclohexyl, optionally substituted by at least one substituent selected from alkyl, cycloalkyl or hydroxyl.

15

4. The use as claimed in claim 1, wherein according to formula (I)

20 R1, R2 and the nitrogen to which they are attached form a saturated mono- or bicyclic ring containing 6-10 atoms, optionally being substituted by at least one substituent selected from halogen, alkyl, hydroxyl, =O (carbonyl oxygen), aryl or heteroaryl.

5. The use as claimed in any of claims 1, 4, wherein according to formula (I)

25 R1, R2 and the nitrogen to which they are attached form piperidine or octahydroquinoline, optionally being substituted by at least one substituent selected from halogen, alkyl, hydroxyl, =O (carbonyl oxygen), aryl or heteroaryl.

30 6. The use as claimed in any of claims 1 to 5, wherein according to formula (I)

X is a direct bond;

93

R3 is alkyl, cycloalkyl-alkyl or heterocyclyl-alkyl, optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, hydroxyl, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoyl, acetamide, alkyl, aryl, phenyl, methoxy-phenyl, fluoro-phenyl, phenoxy, aryloxy, alkyloxy, C₁-C₄-alkyloxy, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, alkyloxycarbonyl, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, alkylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, R₄R₅NC₁-C₄-alkyloxy, or C₁-C₄-alkyl-S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2.

10 7. The use as claimed in claim 6, wherein according to formula (I)

X is a direct bond;

R3 is cyclohexyl-methyl, cyclohexyl-ethyl, tetrahydropyryl-methyl, cyano-methyl, pentyl, isobutyl, butyl, methyl-butyl or aminocarbonyl-methyl.

15

8. The use as claimed in any of claims 1 to 5, wherein according to formula (I)

X is C(O) or C(O)O;

20

R3 is alkyl, cycloalkyl, aryl or heteroaryl, optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, hydroxyl, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoyl, acetamide, alkyl, aryl, phenyl, methoxy-phenyl, fluorophenyl, phenoxy, aryloxy, alkyloxy, C₁-C₄-alkyloxy, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, alkyloxycarbonyl, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, alkylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, R₄R₅NC₁-C₄-alkyloxy, or C₁-C₄-alkyl-S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2.

25

9. The use as claimed in claim 8, wherein according to formula (I)

X is C(O) or C(O)O;

30

R3 is methyl, ethyl, propyl, dimethyl-propyl, butyl, pentyl, tert. butyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl or pyridinyl, optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, hydroxyl,

- 80 -

C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoyl, acetamide, alkyl, aryl, phenyl, methoxy-phenyl, fluorophenyl, phenoxy, aryloxy, alkyloxy, C₁-C₄-alkyloxy, methoxy, tri-fluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, alkyloxycarbonyl, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, alkylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, R₄R₅NC₁-C₄-alkyloxy, or C₁-C₄-alkyl-S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2.

10. The use as claimed in any of claims 1 to 5, wherein according to formula (I)

10 X is C(O)NH;

R₃ is alkyl or cycloalkyl, optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, hydroxyl, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoyl, acetamide, alkyl, aryl, phenyl, methoxy-phenyl, fluorophenyl, phenoxy, aryloxy, alkyloxy, C₁-C₄-alkyloxy, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, alkyloxycarbonyl, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, alkylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, R₄R₅NC₁-C₄-alkyloxy, or C₁-C₄-alkyl-S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2.

20 11. The use as claimed in claim 10, wherein according to formula (I)

X is C(O)NH;

R₃ is ethyl, propyl, isopropyl, butyl, pentyl or cyclopentyl.

25 12. The use as claimed in any of claims 1 to 5, wherein according to formula (I)

X is S(O)₂;

30 R₃ is alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-alkyl or heteroaryl-alkyl, optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, hydroxyl, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoyl, acetamide, alkyl, aryl, phenyl, methoxy-phenyl, fluorophenyl, phenoxy, aryloxy, alkyloxy, C₁-C₄-alkyloxy, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, alkyloxycarbonyl, C₁-C₄-

alkyloxycarbonyl, alkylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, R₄R₅NC₁-C₄-alkyloxy, or C₁-C₄-alkyl-S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2.

5 13. The use as claimed in claim 12, wherein according to formula (I)

X is S(O)₂;

R₃ is methyl, ethyl, propyl, butyl, phenyl-methyl, pyridinyl-ethyl or thio-phenyl, optionally substituted by at least one substituent selected from halo-
gen, hydroxyl, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoyl, acetamide, alkyl, aryl,
10 phenyl, methoxy-phenyl, fluorophenyl, phenoxy, aryloxy, alkyloxy, C₁-C₄-
alkyloxy, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, alky-
loxycarbonyl, C₁-C₄-alkyloxycarbonyl, alkylcarbonyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl,
R₄R₅NC₁-C₄-alkyloxy, or C₁-C₄-alkyl-S(O)_n, wherein n is 0, 1 or 2.

15

14. The use as claimed in any of claims 1 to 13, wherein the thiazole deriva-
tive is selected from the group consisting of:

20 a) 3,3-Dimethyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-
piperidin-1-yl}-butan-1-one

b) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(pyridine-3-carbonyl)-piperidin-4-yl]-
thiazol-4-yl}-methanone

25 c) 2-(1-Cyclohexanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid
cyclohexyl-cyclopropyl-amide

d) 2-(1-Cyclopentanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid
cyclohexyl-cyclopropyl-amide

e) 2-(1-Cyclobutanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid
cyclohexyl-cyclopropyl-amide

30 f) 2-(1-Cyclopropanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid
cyclohexyl-cyclopropyl-amide

- 82 -

- g) 2-[1-(3-Cyclopentyl-propionyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid
cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- h) 2-[1-(2-Ethyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclo-
hexyl-cyclopropyl-amide
- 5 i) 2-[1-(3,3-Dimethyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid
cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- j) 2-[1-(3-Methyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclo-
hexyl-cyclopropyl-amide
- 10 k) 2-(1-Isobutyryl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-
cyclopropyl-amide
- l) 2-(1-Pentanoyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-
cyclopropyl-amide
- 15 m) 2-(1-Propionyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-
cyclopropyl-amide
- n) 2-(1-Acetyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-
cyclopropyl-amide
- 20 o) 2-[1-(Pyridine-3-carbonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid
cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- p) 2-[1-(4-Trifluoromethoxy-benzoyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic
acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 25 q) [2-(1-Cyclohexanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-
quinolin-1-yl)-methanone
- r) [2-(1-Cyclopentanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-
quinolin-1-yl)-methanone
- s) [2-(1-Cyclobutanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-
quinolin-1-yl)-methanone
- 30 t) [2-(1-Cyclopropanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-
quinolin-1-yl)-methanone

- u) 3-Cyclopentyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-propan-1-one
- v) 2-Ethyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1-one
- 5 w) 3-Methyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1-one
- x) 2-Methyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-propan-1-one
- 10 y) 1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-pentan-1-one
- z) 1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-propan-1-one
- 15 aa) 1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-ethanone
- bb) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(4-trifluoromethoxy-benzoyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone
- cc) {2-[1-(4-Fluoro-benzoyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 20 dd) {2-[1-(4-Fluoro-benzoyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(4-hydroxy-octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- ee) 1-{4-[4-(4-Hydroxy-octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-2-(4-methoxy-phenyl)-ethanone
- 25 ff) 4-[4-(4-Hydroxy-octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- gg) 2-[1-(2-Phenyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 30 hh) 2-{1-[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-4-yl}-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide

- 84 -

- ii) 2-[1-(2-Phenoxy-acetyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- jj) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- 5 kk) 1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-2-phenyl-butan-1-one
- ll) 2-(4-Methoxy-phenyl)-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-ethanone
- 10 mm) 1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-2-phenoxy-ethanone
- nn) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- 15 oo) 2-Phenyl-1-{4-[4-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1-one
- pp) 2-(4-Methoxy-phenyl)-1-{4-[4-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-ethanone
- 20 qq) 2-Phenoxy-1-{4-[4-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-ethanone
- rr) 4-[4-(Piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- ss) 2-[1-(2-Phenyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- 25 tt) 2-{1-[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-4-yl}-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- uu) 2-[1-(2-Phenoxy-acetyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- 30 vv) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid sec-butylamide

- ww) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butylamide
- xx) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid propylamide
- 5 yy) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethylamide
- zz) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid cyclopentylamide
- 10 aaa) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid isopropylamide
- bbb) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid pentylamide
- 15 ccc) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid sec-butylamide
- ddd) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butylamide
- 20 eee) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid propylamide
- fff) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethylamide
- 25 ggg) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid cyclopentylamide
- hhh) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid isopropylamide
- iii) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid pentylamide
- 30 jjj) 4-[4-(4-Hydroxy-octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide

- kkk) 4-[4-(4-Hydroxy-octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide
- III) 3-({4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carbonyl}-amino)-propionic acid
- 5 mmm) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide
- nnn) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 10 ooo) 3-({4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carbonyl}-amino)-propionic acid
- ppp) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide
- 15 qqq) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- rrr) 3-({4-[4-(Piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carbonyl}-amino)-propionic acid
- 20 sss) 4-[4-(Piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide
- ttt) 4-[4-(Piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- uuu) 3-({4-[4-(Cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carbonyl}-amino)-propionic acid
- 25 vvv) 4-[4-(Cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide
- www) 4-[4-(Cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 30 xxx) (Octahydro-quinolin-1-yl)-[2-(1-trifluoromethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-methanone

- 87 -

- yyy) {2-[1-(Butane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- zzz) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(propane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone
- 5 aaaa) [2-(1-Ethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- bbbb) 2-(1-Trifluoromethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 10 cccc) 2-[1-(Butane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- dddd) 2-[1-(Propane-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 15 eeee) 2-[1-(Propane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- ffff) 2-(1-Ethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 20 gggg) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone
- hhhh) 2-[1-(Thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 25 iiiii) 2-[1-(4-Trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- jjjj) 2-[1-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 30 kkkk) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(4-trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone
- llll) {2-[1-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone

- mmmm) {2-[1-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(4-hydroxy-octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- nnnn) (4-Hydroxy-octahydro-quinolin-1-yl)-[2-(1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-methanone
- 5 oooo) 2-[1-(2-Pyridin-4-yl-ethanesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- pppp) Piperidin-1-yl-[2-[1-(2-pyridin-4-yl-ethanesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl]-methanone
- 10 qqqq) 2-[1-(4-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- rrrr) 2-[1-(4-tert-Butyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 15 ssss) 2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- tttt) {2-[1-(4-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 20 uuuu) {2-[1-(4-tert-Butyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- vvvv) [2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 25 wwww) {2-[1-(4-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-piperidin-1-yl-methanone
- xxxx) {2-[1-(4-tert-Butyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-piperidin-1-yl-methanone
- yyyy) [2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-piperidin-1-yl-methanone
- 30 zzzz) 2-[1-(4-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide

- aaaaa) 2-[1-(4-tert-Butyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- 5 bbbbb) 2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- cccc) 2-(1-Cyclohexylmethyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- ddddd) [2-(1-Cyclohexylmethyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 10 eeeee) 2-[1-(2-Cyclohexyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- ffff) 2-[1-(Tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 15 ggggg) 2-(1-Cyanomethyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- hhhhh) 2-(1-Carbamoylmethyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- iiii) 2-(1-Pentyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 20 jjjjj) 2-(1-Isobutyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- kkkkk) 2-[1-(3-Methyl-butyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 25 lllll) 2-(1-Butyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- mmmmm) {2-[1-(2-Cyclohexyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 30 nnnnn) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone

- 90 -

ooooo) {4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-acetonitrile

ppppp) 2-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-acetamide

5 qqqqq) (Octahydro-quinolin-1-yl)-[2-(1-pentyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-methanone

rrrrr) [2-(1-Isobutyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone

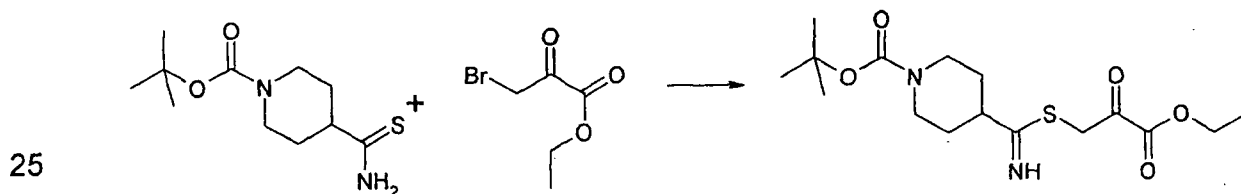
10 sssss) {2-[1-(3-Methyl-butyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone

ttttt) [2-(1-Butyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone

15

15. Process of manufacturing a thiazole derivative as claimed in any of claims 1 to 14, comprising the steps:

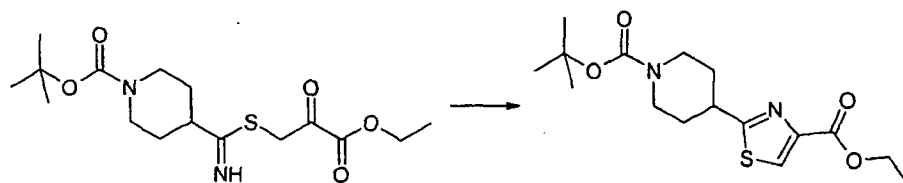
a) 4-thiocarbamoyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester is reacted with ethyl bromopyruvate to yield 4-(2-ethoxycarbonyl-2-oxo-ethylsulanylc carbonimidoyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester ("addition reaction"), and



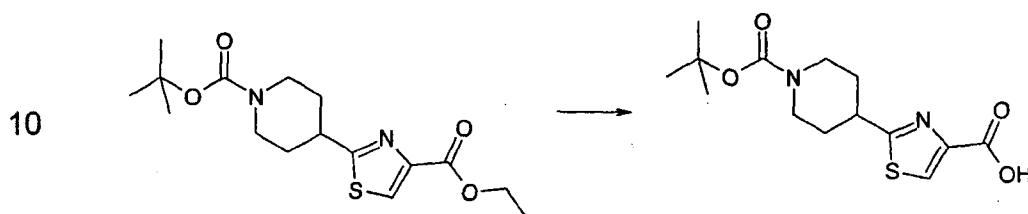
b) 4-(2-ethoxycarbonyl-2-oxo-ethylsulanylc carbonimidoyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester is converted into 4-(4-ethoxycarbonyl-thiazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester ("cyclization"), and

30

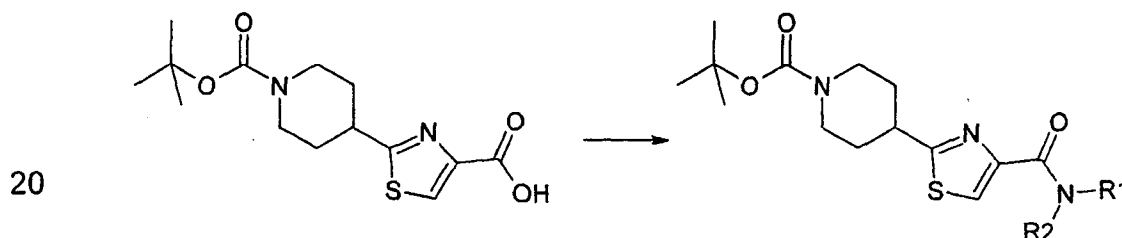
- 91 -



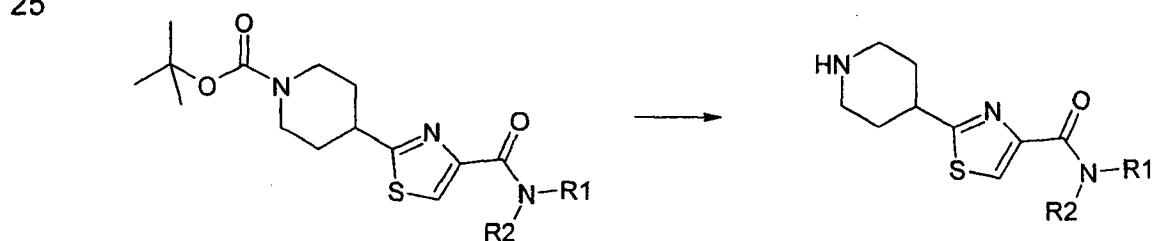
- 5 c) 4-(4-ethoxycarbonylthiazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester is reacted with an acid to yield 4-(4-carboxythiazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester ("acidification 1"), and



- 10 d) 4-(4-carboxythiazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester is reacted with R¹-NH-R², where R¹, R² have the meaning as defined above, to yield 4-{4-(R¹R²N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester ("amidation"), and



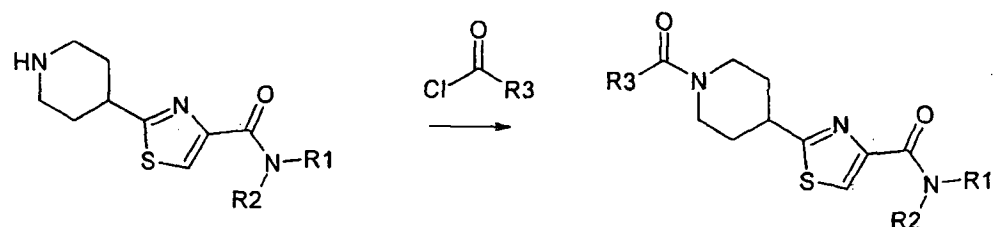
- 20 e) 4-{4-(R¹R²N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester is reacted with an acid to yield 4-{4-(R¹R²N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine ("acidification 2"), and



- 25 f1) 4-{4-(R¹R²N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine is reacted with acyl chloride to yield 4-{4-(R¹R²N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine-1-carbonyl-R³ ("acylation"), where R³ has the meaning as defined above, or

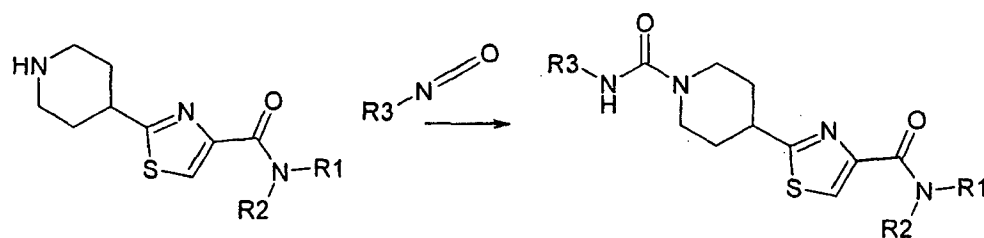
- 92 -

5



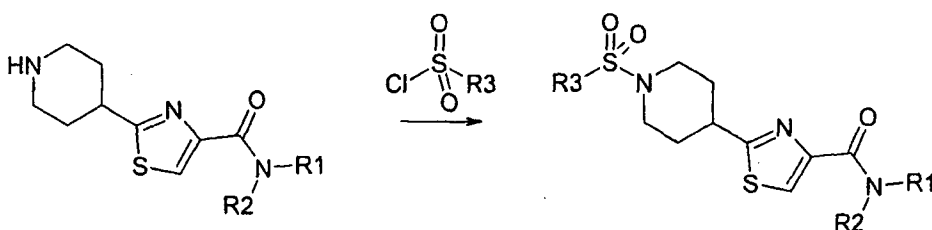
f2) 4-{4-(R1R2N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine is reacted with isocyanate to yield 4-{4-(R1R2N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine-1-carbamoyl-R3 ("carbamylation"), where R3 has the meaning as defined above, or

10



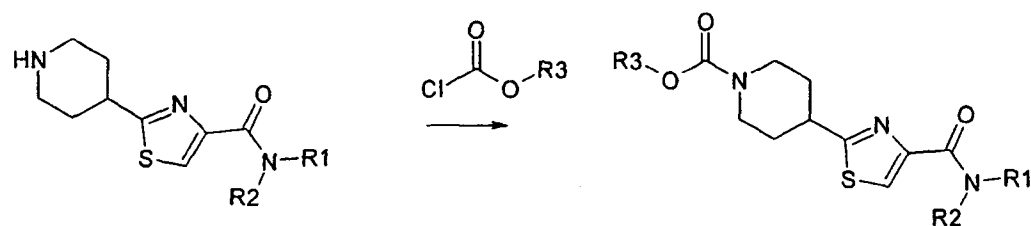
f3) 4-{4-(R1R2N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine is reacted with sulfonyl chloride to yield 4-{4-(R1R2N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine-1-sulfonyl-R3 ("sulfonylation"), where R3 has the meaning as defined above, or

20



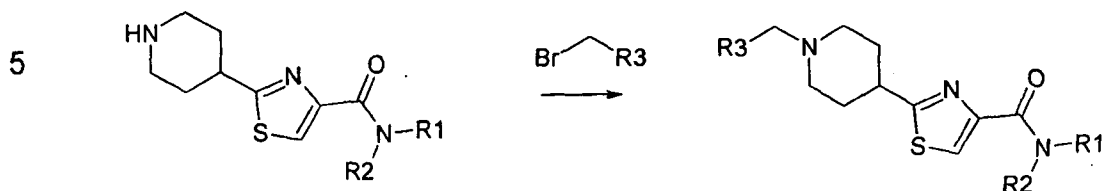
f4) 4-{4-(R1R2N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine is reacted with carboxy-chloride to yield 4-{4-(R1R2N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine-1-carboxyl-R3 ("carboxylation"), where R3 has the meaning as defined above, or

25



30

f5) 4-{4-(R1R2N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine is reacted with a bromide to yield 4-{4-(R1R2N-carbonyl)-thiazol-2-yl}-piperidine-1-R3 ("alkylation"), where R3 has the meaning as defined above.



16. Medicament comprising at least one thiazole derivative as claimed in any of claims 1 to 14 for use in the treatment and/or prophylaxis of physiological and/or pathophysiological conditions, which are caused, mediated and/or propagated by high cortisol levels.

15

17. Medicament comprising at least one thiazole derivative as claimed in any of claims 1 to 14 for use in the treatment and/or prophylaxis of physiological and/or pathophysiological conditions selected from the group consisting of metabolic syndrome, diabetes, especially non-insulin dependent diabetes mellitus, prediabetes, insulin resistance, low glucose tolerance, hyperglycemia, obesity and weight-related disorders, lipid disorders such as dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL levels or high LDL levels, glaucoma, osteoporosis, glucocorticoid-mediated effects on neuronal function, such as cognitive impairment, anxiety or depression, neurodegenerative disease, immune disorders such as tuberculosis, leprosy or psoriasis, hypertension, atherosclerosis and its sequelae, vascular restenosis, cardiovascular diseases, pancreatitis, retinopathy, neuropathy and nephropathy.

20

25

30

18. The medicament as claimed in any of claims 16 to 17, wherein such medicament comprises at least one additional pharmacologically active substance.
- 5 19. The medicament as claimed in any of claims 16 to 17, wherein the medicament is applied before and/or during and/or after treatment with at least one additional pharmacologically active substance.
- 10 20. Thiaziole derivative selected from the group consisting of:
- a) 3,3-Dimethyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1-one
 - b) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(pyridine-3-carbonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone
 - 15 c) 2-(1-Cyclohexanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
 - d) 2-(1-Cyclopentanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
 - 20 e) 2-(1-Cyclobutanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
 - f) 2-(1-Cyclopropanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
 - 25 g) 2-[1-(3-Cyclopentyl-propionyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
 - h) 2-[1-(2-Ethyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
 - 30 i) 2-[1-(3,3-Dimethyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide

- 95 -

- j) 2-[1-(3-Methyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- k) 2-(1-Isobutyryl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 5 l) 2-(1-Pentanoyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- m) 2-(1-Propionyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 10 n) 2-(1-Acetyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- o) 2-[1-(Pyridine-3-carbonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 15 p) 2-[1-(4-Trifluoromethoxy-benzoyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- q) [2-(1-Cyclohexanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 20 r) [2-(1-Cyclopentanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- s) [2-(1-Cyclobutanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 25 t) [2-(1-Cyclopropanecarbonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- u) 3-Cyclopentyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-propan-1-one
- v) 2-Ethyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1-one
- 30 w) 3-Methyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1-one

- 96 -

- x) 2-Methyl-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-propan-1-one
- y) 1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-pentan-1-one
- 5 z) 1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-propan-1-one
- aa) 1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-ethanone
- 10 bb) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(4-trifluoromethoxy-benzoyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone
- cc) {2-[1-(4-Fluoro-benzoyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 15 dd) {2-[1-(4-Fluoro-benzoyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(4-hydroxy-octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- ee) 1-{4-[4-(4-Hydroxy-octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-2-(4-methoxy-phenyl)-ethanone
- 20 ff) 4-[4-(4-Hydroxy-octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- gg) 2-[1-(2-Phenyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- hh) 2-{1-[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-4-yl}-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 25 ii) 2-[1-(2-Phenoxy-acetyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- jj) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- 30 kk) 1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-2-phenyl-butan-1-one

- 97 -

- ll) 2-(4-Methoxy-phenyl)-1-{4-[4-(octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-ethanone
- mm) 1-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-2-phenoxy-ethanone
- 5 nn) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- oo) 2-Phenyl-1-{4-[4-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-butan-1-one
- 10 pp) 2-(4-Methoxy-phenyl)-1-{4-[4-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-ethanone
- qq) 2-Phenoxy-1-{4-[4-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-ethanone
- 15 rr) 4-[4-(Piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- ss) 2-[1-(2-Phenyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- 20 tt) 2-{1-[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-4-yl}-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- uu) 2-[1-(2-Phenoxy-acetyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- 25 vv) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid sec-butylamide
- ww) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butylamide
- xx) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid propylamide
- 30 yy) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethylamide

- 98 -

- zz) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid cyclopentylamide
- aaa) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid isopropylamide
- 5 bbb) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid pentylamide
- ccc) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid sec-butylamide
- 10 ddd) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butylamide
- eee) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid propylamide
- 15 fff) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethylamide
- ggg) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid cyclopentylamide
- hhh) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid isopropylamide
- 20 iii) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid pentylamide
- jjj) 4-[4-(4-Hydroxy-octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 25 kkk) 4-[4-(4-Hydroxy-octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide
- lll) 3-({4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carbonyl}-amino)-propionic acid
- 30 mmm) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide

- 99 -

- nnn) 4-[4-(Cyclohexyl-cyclopropyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- ooo) 3-({4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carbonyl}-amino)-propionic acid
- 5 ppp) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide
- qqq) 4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- 10 rrr) 3-({4-[4-(Piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carbonyl}-amino)-propionic acid
- sss) 4-[4-(Piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide
- 15 tt) 4-[4-(Piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- uuu) 3-({4-[4-(Cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carbonyl}-amino)-propionic acid
- vvv) 4-[4-(Cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid (4-butyl-phenyl)-amide
- 20 www) 4-[4-(Cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-thiazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-methoxy-benzylamide
- xxx) (Octahydro-quinolin-1-yl)-[2-(1-trifluoromethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-methanone
- 25 yyy) {2-[1-(Butane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- zzz) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(propane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone
- 30 aaaa) [2-(1-Ethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone

- 100 -

- bbbb) 2-(1-Trifluoromethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- cccc) 2-[1-(Butane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 5 dddd) 2-[1-(Propane-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- eeee) 2-[1-(Propane-1-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 10 ffff) 2-(1-Ethanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- gggg) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone
- 15 hhhh) 2-[1-(Thiophene-2-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- iiii) 2-[1-(4-Trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 20 jjjj) 2-[1-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- kkkk) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(4-trifluoromethoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone
- llll) {2-[1-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 25 mmmm) {2-[1-(4-Fluoro-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(4-hydroxy-octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- nnnn) (4-Hydroxy-octahydro-quinolin-1-yl)-[2-(1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-methanone
- 30 oooo) 2-[1-(2-Pyridin-4-yl-ethanesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide

- pppp) Piperidin-1-yl-{2-[1-(2-pyridin-4-yl-ethanesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone
- qqqq) 2-[1-(4-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 5 rrrr) 2-[1-(4-tert-Butyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- ssss) 2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 10 tttt) {2-[1-(4-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- uuuu) {2-[1-(4-tert-Butyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 15 vvvv) [2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- wwwv) {2-[1-(4-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-piperidin-1-yl-methanone
- 20 xxxx) {2-[1-(4-tert-Butyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-piperidin-1-yl-methanone
- yyyy) [2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-piperidin-1-yl-methanone
- 25 zzzz) 2-[1-(4-Methoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- aaaaa) 2-[1-(4-tert-Butyl-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- 30 bbbbb) 2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-methyl-amide
- cccc) 2-(1-Cyclohexylmethyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide

- 102 -

- dddddd) [2-(1-Cyclohexylmethyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- 5 eeeee) 2-[1-(2-Cyclohexyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- fffff) 2-[1-(Tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- ggggg) 2-(1-Cyanomethyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 10 hhhhh) 2-(1-Carbamoylmethyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- iiii) 2-(1-Pentyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 15 jjjjj) 2-(1-Isobutyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- kkkkk) 2-[1-(3-Methyl-butyl)-piperidin-4-yl]-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- lllll) 2-(1-Butyl-piperidin-4-yl)-thiazole-4-carboxylic acid cyclohexyl-cyclopropyl-amide
- 20 mmmmm) {2-[1-(2-Cyclohexyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone
- nnnnn) (Octahydro-quinolin-1-yl)-{2-[1-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-methanone
- 25 ooooo) {4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-acetonitrile
- ppppp) 2-{4-[4-(Octahydro-quinoline-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-acetamide
- 30 qqqqq) (Octahydro-quinolin-1-yl)-[2-(1-pentyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-methanone

- 103 -

rrrrr) [2-(1-Isobutyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone

sssss) {2-[1-(3-Methyl-butyl)-piperidin-4-yl]-thiazol-4-yl}-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone

5

ttttt) [2-(1-Butyl-piperidin-4-yl)-thiazol-4-yl]-(octahydro-quinolin-1-yl)-methanone

10

21. Pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of at least one thiazole derivative as claimed in claim 20.

15

22. Pharmaceutical composition according to claim 21, wherein it contains at least one additional compound selected from the group consisting of physiologically acceptable excipients, auxiliaries, adjuvants, diluents, carriers and/or additional pharmaceutically active substance other than the thiazole derivative as claimed in claim 20.

20

23. Kit comprising a therapeutically effective amount of at least one thiazole derivative as claimed in claim 20 and/or at least one pharmaceutical composition as claimed in any of claims 21 to 22 and a therapeutically effective amount of at least one further pharmacologically active substance other than the thiazole derivative as claimed in claim 20.

25

30

NUEVOS DERIVADOS DE NIP TIAZOL COMO INHIBIDORES DE LA 11-
BETA-HIDROXISTEROIDE DESHIDROGENASA-1

Descripción

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a derivados de Nip
 tiazoles como inhibidores selectivos de la enzima 11-beta-
 hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β -HSD-1) y el uso
 de dichos compuestos para el tratamiento y/o la prevención
 de síndrome metabólico, diabetes, resistencia a insulina,
10 obesidad, trastornos lipídicos, glaucoma, osteoporosis,
 trastornos cognitivos, ansiedad, depresión, trastornos inmu-
 nológicos, hipertensión y otras enfermedades y condiciones
 patológicas

Técnica anterior

15 Las hidroxisteroide deshidrogenasas (HSD) regulan la
 ocupación y la activación de receptores de hormonas esteroi-
 des al convertir los receptores de hormonas en sus metaboli-
 tos inactivos. Para una revisión reciente, ver Nobel et al.,
 Eur. J. Biochem. 2001, 268: 4113-4125.

20 Existen numerosas clases de HSD. Las 11-beta-
 hidroxisteroide deshidrogenasas (11β -HSD) catalizan la in-
 terconversión de glucocorticoides activos (tales como corti-
 sol y corticosterona), y sus formas inertes (tales como cor-
 tisona y 11-deshidro corticosterona). La isoforma 11-beta-
25 hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β -HSD1) tiene am-

plia expresión en hígado, tejido adiposo, cerebro, pulmón y otros tejidos glucocorticoides, mientras que la expresión de la isoforma 2 (11β -HSD2) está limitada a los tejidos que expresan el receptor de mineralocorticoides, tales como riñón, intestino y placenta. En consecuencia, la inhibición de 11β -HSD2 se asocia con efectos secundarios severos, tal como hipertensión.

El exceso de cortisol se asocia con numerosos trastornos, incluso diabetes, obesidad, dislipidemia, resistencia a insulina e hipertensión. La administración de inhibidores de 11β -HSD1 reduce el nivel de cortisol y otros 11β -hidroxiesteroides en tejidos blanco, por lo que reduce los efectos de cantidades excesivas de cortisol y otros 11β -hidroxiesteroides. Por lo tanto, 11β -HSD1 es un blanco potencial para la terapéutica asociada con numerosos trastornos que se pueden aliviar por la reducción de la acción glucocorticoide. En consecuencia, la inhibición de 11β -HSD1 se puede usar para prevenir, tratar o controlar enfermedades mediadas por niveles anormalmente elevados de cortisol y otros 11β -hidroxiesteroides, tales como diabetes, obesidad, hipertensión o dislipidemia. La inhibición de la actividad de 11β -HSD1 en el cerebro, por ejemplo a menores niveles de cortisol también puede ser útil para tratar o reducir ansiedad, depresión, deterioro cognitivo o disfunción cognitiva relacionada con la edad (Seckl, et al., Endocrinology, 2001,

142: 1371-1376).

El cortisol es una hormona antiinflamatoria importante y bien reconocida, que también actúa como antagonista de la acción de insulina en el hígado, de manera tal que se reduce la sensibilidad a insulina, lo cual resulta en aumento de la gluconeogénesis y en niveles elevados de glucosa en el hígado. Los pacientes que ya tienen deterioro de la tolerancia a la glucosa tienen mayor probabilidad de desarrollar diabetes tipo 2 en presencia de niveles anormalmente elevados de cortisol (Long et al., J. Exp. Med. 1936, 63: 465-490; Houssay, Endocrinology 1942, 30: 884-892). Además, se ha demostrado que 11 β -HSD1 juega un papel importante en la regulación del efecto local de glucocorticoides y de la producción de glucosa en el hígado (Jamieson et al., J. Endocrinol. 2000, 165: 685-692). En Walker, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, 80: 3155-3159, se informó que la administración del inhibidor no específico de 11 β -HSD1 carbenoxolona dio por resultado mejor sensibilidad hepática a insulina en humanos.

Además, el mecanismo de acción hipotético de 11 β -HSD1 en el tratamiento de diabetes ha sido avalado por diversos experimentos conducidos en ratones y ratas. Estos estudios demostraron que los niveles de mRNA y las actividades de dos enzimas clave en la producción de glucosa hepática, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y glucosa-6-fosfatasa

(G6Pas) se redujeron tras la administración de inhibidores de 11β -HSD1. Además, se demostró la reducción de los niveles sanguíneos de glucosa y de la producción hepática de glucosa en ratones knockout 11β -HSD1. Los datos adicionales reunidos
5 mediante este modelo knockout murino también confirman que la inhibición de 11β -HSD1 no causa hipoglucemia, dado que los niveles basales de PEPCK y G6Pasa son regulados independientemente de los glucocorticoides (Kotelevtsev et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 14924-14929).

10 En consecuencia, la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de 11β -HSD1 es efectiva para tratar, controlar y aliviar los síntomas de diabetes, especialmente diabetes no insulín dependiente (NIDDM, diabetes mellitus tipo 2) y la administración de una canti-
15 dad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de 11β -HSD1 en forma regular retrasa o previene el inicio de diabetes, particularmente en humanos.

El efecto de los niveles elevados de cortisol también se observa en pacientes con síndrome de Cushing, que es una
20 enfermedad metabólica caracterizada por niveles elevados de cortisol en el torrente sanguíneo. Los pacientes con síndrome de Cushing a menudo desarrollan NIDDM.

Los niveles excesivos de cortisol se han asociado con obesidad, quizás debido a aumento de la gluconeogénesis
25 hepática. La obesidad abdominal se asocia estrechamente con

intolerancia a glucosa, diabetes, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y otros factores de síndrome metabólico, tales como presión arterial elevada, VLDL elevado y HDL reducido (Montague et al., Diabetes, 2000, 49: 883-888). También
5 se ha informado que la inhibición de 11β -HSD1 en preadipocitos (células del estroma) dio por resultado una disminución de la tasa de diferenciación a adipocitos. Se prevé que esto resulte en reducción de la expansión (posiblemente reducción) del depósito de grasa omental, lo cual puede conducir
10 a reducción de la obesidad central (Bujalska et al., Lancet 1997, 349: 1210-1213).

En consecuencia, la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor 11β -HSD1 es útil para el tratamiento o control de la obesidad. El tratamiento a largo plazo
15 con un inhibidor de 11β -HSD1 también es útil para retrasar o prevenir el inicio de la obesidad, especialmente si el paciente usa un inhibidor 11β -HSD1 en combinación con dieta controlada y ejercicio.

Al reducir la resistencia a insulina y mantener la glucosa sérica en concentraciones normales, los compuestos de
20 la presente invención también son útiles para el tratamiento y la prevención de condiciones patológicas que acompañan a diabetes tipo 2 y resistencia a insulina, incluso síndrome metabólico, obesidad, hipoglucemia reactiva y dislipidemia
25 diabética.

Se espera que la inhibición de 11 β -HSD1 en adipocitos maduros atenúe la secreción del inhibidor de activador de plasminógeno 1 (PAI-1), que es un factor de riesgo cardiovascular independiente, tal como se informa en Halleux et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84: 4097-4105. Además, se ha demostrado que existe una correlación entre la actividad glucocorticoide y ciertos factores de riesgo cardiovascular. Esto sugiere que la reducción de los efectos glucocorticoides sería beneficiosa en el tratamiento o la prevención de ciertas enfermedades cardiovasculares (Walker et al., Hypertension 1998, 31: 891-895; y Fraser et al., Hypertension 1999, 33: 1364-1368).

Dado que la hipertensión y la dislipidemia contribuyen al desarrollo de aterosclerosis y que la inhibición de la actividad de 11 β -HSD1 y la reducción en la cantidad de cortisol son beneficiosas para el tratamiento o control de la hipertensión, la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de 11 β -HSD1 de la presente invención también puede ser especialmente beneficiosa en el tratamiento, el control o el retraso del inicio o la prevención de aterosclerosis.

También se ha implicado 11 β -HSD1 en el proceso del control del apetito y en consecuencia se cree que juega un papel adicional en trastornos relacionados con el peso. Es sabido que la adrenalectomía atenúa el efecto del ayuno sobre

el aumento de la ingesta de alimentos y la expresión hipotálamica de neuropéptido Y. Esto sugiere que los glucocorticoides juegan un papel importante en la promoción de la ingesta de alimentos y que la inhibición de 11β -HSD1 en el cerebro puede incrementar la saciedad, lo cual da por resultado la reducción de la ingesta de alimentos (Woods et al., Science 1998, 280: 1378-1383).

Otro posible efecto terapéutico asociado con la modulación de 11β -HSD1 es el relacionado con diversas enfermedades pancreáticas. Se informó que la inhibición de 11β -HSD1 en células β pancreáticas murinas incrementa la secreción de insulina estimulada por glucosa (Davani et al., J. Biol. Chem. 2000, 275: 34841-34844). Esto es consecuencia del descubrimiento anterior de que los glucocorticoides previamente se hallaron responsables de liberación reducida de insulina pancreática *in vivo* (Billaudel et al., Horm. Metab. Res. 1979, 11: 555-560). Por lo tanto, se sugiere que la inhibición de 11β -HSD1 produciría otros efectos beneficiosos en el tratamiento de diabetes distintos de los efectos previstos sobre el hígado y de reducción de grasas.

Los niveles excesivos de cortisol en el cerebro también pueden dar por resultado pérdida o disfunción neuronal por potenciación de neurotoxinas. La administración de una cantidad efectiva de un inhibidor de 11β -HSD1 da por resultado la reducción, alivio, control o prevención del deterioro

cognitivo asociado con el envejecimiento y la disfunción neuronal. El deterioro cognitivo se ha asociado con el envejecimiento y niveles excesivos de cortisol en el cerebro (ver J. R. Seckl y B. R. Walker, *Endocrinology*, 2001, 142: 1371-1376, y sus referencias citadas). 11 β -HSD1 también regula la actividad de los glucocorticoides en el cerebro y así contribuye a la neurotoxicidad (Rajan et al., *Neuroscience* 1996, 16: 65-70; Seckl et al., *Neuroendocrinol.* 2000, 18: 49-99). Es sabido que el estrés y/o los glucocorticoides influyen sobre la función cognitiva (de Quervain et al., *Nature* 1998, 394: 787-790), y los resultados no publicados indican significativo mejoramiento de la memoria en ratas tratadas con un inhibidor no específico de 11 β -HSD1. Estos informes, además de los efectos conocidos de los glucocorticoides en el cerebro, sugieren que la inhibición de 11 β -HSD1 en el cerebro puede tener un efecto terapéutico positivo contra la ansiedad, la depresión y condiciones patológicas relacionadas (Tronche et al., *Nature Genetics* 1999, 23: 99-103). 11 β -HSD1 reactiva 11-deshidro corticosterona a corticosterona en células del hipocampo y puede potenciar la neurotoxicidad de la quinasa, lo cual da por resultado deterioro del aprendizaje relacionado con la edad. En consecuencia, se cree que los inhibidores selectivos de 11 β -HSD1 protegen contra la declinación de la función del hipocampo con el envejecimiento (Yau et al., *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 2001,

98: 4716-4721). En consecuencia, se ha planteado la hipótesis de que la inhibición de 11β -HSD1 en el cerebro humano podría proteger contra efectos deletéreos mediados por glucocorticoides sobre la función neuronal, tales como deterioro cognitivo, depresión y aumento del apetito.

Además, se cree que 11β -HSD1 juega un papel importante en la inmunomodulación basada en la percepción general de que los glucocorticoides suprimen el sistema inmune. Es conocida la interacción dinámica entre el sistema inmune y el eje HPA (hipotalámico-hipofisario-suprarrenal) (Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 13: 576-581), y los glucocorticoides contribuyen al equilibrio entre las respuestas mediadas por las células y las respuestas humorales.

El aumento de la actividad glucocorticoide, que se puede inducir por estrés, se asocia con una respuesta humoral y como tal, la inhibición de 11β -HSD1 puede resultar en la modificación de la respuesta hacia una reacción celular. En ciertos estados de enfermedad, tales como tuberculosis, lepra y psoriasis, e incluso en condiciones de estrés excesivo, la elevada actividad glucocorticoide modifica la respuesta inmune a una respuesta humoral, cuando en realidad la respuesta celular sería más beneficiosa para el paciente. La inhibición de la actividad de 11β -HSD1 y la consecuente reducción de los niveles de glucocorticoides, por otra parte modifica la respuesta inmune a una respuesta celular (D. Ma-

son, *Immunology Today*, 1991, 12: 57-60, y G. A. Vt. Rook, *Baillier's Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 13: 576-581). En consecuencia, una utilidad alternativa de la inhibición de 11 β -HSD1 sería favorecer una respuesta inmune temporal asociada con la inmunización a fin de asegurar que se obtenga una respuesta celular.

Informes recientes sugieren que los niveles de receptores blanco de glucocorticoide y de HSD están conectados con la susceptibilidad a glaucoma (J. Stokes et al., *Invest. Ophthalmol.* 2000, 41: 1629-1638). Además, recientemente se informó una conexión entre la inhibición de 11 β -HSD1 y una reducción de la presión intraocular (Walker et al., poster P3-698 de la reunión de la sociedad de Endocrinología, 12-15 de junio, 1999, San Diego). Se demostró que la administración del inhibidor no específico de 11 β -HSD1 carbenoxolona daba por resultado la reducción de la presión intraocular en un 20% en pacientes normales. En el ojo, 11 β -HSD1 es expresado exclusivamente en las células basales del epitelio de la córnea, el epitelio no pigmentado de la córnea (el sitio de producción del humor acuoso), el músculo ciliar y los músculos del esfínter y dilatadores del iris. En contraste, la distante isoenzima 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 ("11 β -HSD2") tiene alta expresión en el epitelio ciliar no pigmentado y el endotelio de la córnea. No se han hallado HSD en el retículo trabecular, que es el sitio de drenaje.

En consecuencia, se sugiere que 11β -HSD1 tiene un papel importante en la producción del humor acuoso y en la inhibición de la actividad de 11β -HSD1, y es útil para reducir la presión intraocular en el tratamiento de glaucoma.

5 Los glucocorticoides también juegan un papel importante en el desarrollo y la función del esqueleto, pero son lesivos para dicho desarrollo y función cuando están presentes en exceso. La pérdida ósea inducida por glucocorticoides deriva parcialmente de la supresión de la proliferación de os-
10 teoblastos y la síntesis de colágeno, tal como se informa en C. H. Kim et al., J. Endocrinol. 1999, 162: 371-379. Se ha informado que los efectos lesivos de los glucocorticoides sobre la formación de nódulos óseos se puede reducir por la administración de carbenoxolona, que es un inhibidor no es-
15 pecífico de 11β -HSD1 (C. G. Bellows et al., Bone 1998, 23: 119-125). Otros informes sugieren que 11β -HSD1 podría ser responsable de proveer niveles aumentados de glucocorticoide activo en osteoclastos, y en consecuencia de aumentar la re-
20 sorción ósea (M. S. Cooper et al., Bone 2000, 27: 375-381). Estos datos sugieren que la inhibición de 11β -HSD1 podría tener efectos beneficiosos contra osteoporosis por uno o más de otros mecanismos que podrían actuar en paralelo.

Los inhibidores de 11β -HSD1 son conocidos, por ejemplo de los documentos WO 0410629, WO 03065983, WO 04089896, WO
25 04089380, WO 04065351, WO 04033427 o WO 04041264. Para una

reseña reciente, ver M. Wamil y J. R. Seckl (Drug Discovery Today; junio de 2007, página 504-520) y C. D. Boyle, T. J. Kowalsky y L. Zhang (Annual reports in medicinal chemistry; 2006, 41, 127-140). Sin embargo, los Nip tiazoles no se describen como inhibidores activos de 11- β -HSD-1.

Los derivados de tiazoles se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2007/11805, WO 2007/123269, WO 2007/104557, WO 2007/104558, EP 1 832 586, WO 2007/014290, WO 2007/016979, WO 2006/032322, 10 WO 2005/116653, WO 2005/074934, WO 2004/058751, WO 2004/058750, WO 2004/041815, WO 2001/74788, WO 97/15567, WO 2005/113522, US 2005/0250784, US 2005/0234033, WO 2005/049018, WO 02/088093, WO 98/46599, WO 98/28282, WO 96/25414, US 2006/247253, US 2006/069102, FR 2865733, 15 FR 2856685, Leban J et al., (Bioorg Med Chem Let 2007, 17: 5858-5862) y Xing L et al., (J Comp Molec Design 2004, 18: 333-344).

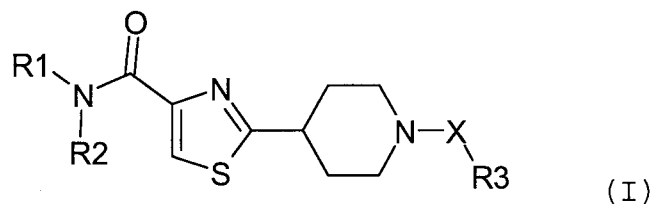
La divulgación de estas publicaciones, sin embargo, no abarca los derivados de Nip tiazoles de la presente invención ni el uso de los compuestos descritos como inhibidores de 11 β -HSD1.

La citación de cualquier referencia en la presente solicitud no representa admisión de que la referencia es técnica anterior de la presente solicitud.

Descripción de la invención

La presente invención tiene el objeto de proporcionar nuevos derivados de tiazol que actúan como inhibidores de 11-β-HSD-1.

5 El objeto de la presente invención se resolvió sorprendentemente en un aspecto al proveer el uso de un derivado de tiazol de acuerdo con la fórmula (I)



en donde:

- 10 R1, R2 son, de modo independiente entre sí, alquilo, cicloalquilo o heterociclilo, en donde el alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo, cicloalquilo o hidroxilo o R1, R2 y
- 15 el nitrógeno al que están unidos forman un anillo mono- o bicíclico saturado que contiene 3-20, con preferencia, 6-10 átomos, que opcionalmente contiene al menos otro heteroátomo seleccionado de N, S u O y que opcionalmente está sustituido con al menos
- 20 un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo, hidroxilo, =O (oxígeno del carbonilo), arilo o heteroarilo;
- R3 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, ari-

lo, aril-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo,
en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-
alquilo, arilo, aril-alquilo, heteroarilo o hete-
roaril-alquilo está opcionalmente sustituido con al
5 menos un sustituyente seleccionado de halógeno,
hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoílo, aceta-
mida, alquilo, arilo, fenilo, metoxi-fenilo, fluo-
rofenilo, fenoxi, ariloxi, alquiloxi, alquil C1-C4-
oxi, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, tri-
10 fluorometiltio, alquiloxicarbonilo, alquil C1-C4-
oxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquil C1-C4-
carbonilo, R₄R₅-N-alquil C1-C4-oxi o alquil C1-C4-
S(O)_n, en donde n es 0, 1 ó 2;

R₄, R₅ son, de modo independiente entre sí, alquilo o ci-
15 cloalquilo;

X es un enlace directo, C(O), C(O)O, S(O)₂ o C(O)NH;
y sus sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisó-
meros fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en
todas las proporciones,
20 como inhibidor de 11-β-HSD-1.

En una forma de realización preferida, se proporciona
el uso de derivados de tiazol de acuerdo con la fórmula (I)
como inhibidor de 11-β-HSD-1, en donde

R₁, R₂ son, de modo independiente entre sí, alquilo o ci-
25 cloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un

sustituyente seleccionado de alquilo, cicloalquilo o hidroxilo,
y sus sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisó-
meros fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en
5 todas las proporciones.

En una forma de realización preferida, se provee el uso
de derivados de tiazol de acuerdo con la fórmula (I) como
inhibidor de 11- β -HSD-1, en donde
R1, R2 son, de modo independiente entre sí, metilo, ciclo-
10 propilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con
al menos un sustituyente seleccionado de alquilo,
cicloalquilo o hidroxilo,
y sus sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisó-
meros fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en
15 todas las proporciones.

En una forma de realización preferida, se provee el uso
de derivados de tiazol de acuerdo con la fórmula (I) como
inhibidor de 11- β -HSD-1, en donde
R1, R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo
20 mono- o bicíclico saturado que contiene 6-10 átomos,
que opcionalmente está sustituido con al menos un
sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo, hi-
droxilo, =O (oxígeno del carbonilo), arilo o hete-
roarilo,
25 y sus sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisó-

quilcarbonilo, alquil C1-C4-carbonilo, R4R5-N-alquil
C1-C4-oxi o alquil C1-C4-S(O)_n, en donde n es 0, 1 ó
2,

y sus sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisó-
5 meros fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en
todas las proporciones.

En una forma de realización preferida, se provee el uso
de derivados de tiazol de acuerdo con la fórmula (I) como
inhibidor de 11-β-HSD-1, en donde

10 X es un enlace directo;

R3 es ciclohexil-metilo, ciclohexil-etilo, tetrahidropi-
ril-metilo, ciano-metilo, pentilo, isobutilo, butilo,
metil-butilo o aminocarbonil-metilo.

y sus sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisó-
15 meros fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en
todas las proporciones.

En una forma de realización preferida, se provee el uso
de derivados de tiazol de acuerdo con la fórmula (I) como
inhibidor de 11-β-HSD-1, en donde

20 X es C(O) o C(O)O;

R3 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, opcio-
nalmente sustituido con al menos un sustituyente selec-
cionado de halógeno, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂,
carbamoílo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxi-
25 fenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquiloxi, al-

quil C1-C4-oxi, metoxi, trifluorometilo, trifluorome-
toxi, trifluorometiltio, alquiloxicarbonilo, alquil C1-
C4-oxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquil C1-C4-
carbonilo, R4R5-N-alquil C1-C4-oxi o alquil C1-C4-
5 S(O)_n, en donde n es 0, 1 ó 2,

y sus sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisó-
meros fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en
todas las proporciones.

En una forma de realización preferida, se provee el uso
10 de derivados de tiazol de acuerdo con la fórmula (I) como
inhibidor de 11-β-HSD-1, en donde

X es C(O) o C(O)O;

R3 es metilo, etilo, propilo, dimetil-propilo, butilo,
pentilo, ter.-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-
15 pentilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo, opcionalmen-
te sustituido con al menos un sustituyente seleccionado
de halógeno, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoí-
lo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxi-fenilo,
fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquiloxi, alquil C1-C4-
20 oxi, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluo-
rometiltio, alquiloxicarbonilo, alquil C1-C4-
oxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquil C1-C4-carbonilo,
R4R5-N-alquil C1-C4-oxi o alquil C1-C4-S(O)_n, en donde
n es 0, 1 ó 2,

25 y sus sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisó-

meros fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una forma de realización preferida, se provee el uso de derivados de tiazol de acuerdo con la fórmula (I) como
5 inhibidor de 11- β -HSD-1, en donde

X es $S(O)_2$;

R3 es alquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo o heteroaril-alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un
sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo,
10 $C(O)OH$, CN , $C(O)-NH_2$, carbamoílo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxi-fenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquiloxi, alquil C1-C4-oxi, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquilo-
loxicarbonilo, alquil C1-C4-oxicarbonilo, alquilcarbo-
15 nilo, alquil C1-C4-carbonilo, R_4R_5-N -alquil C1-C4-oxi o alquil C1-C4- $S(O)_n$, en donde n es 0, 1 ó 2,

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

20 En una forma de realización preferida, se provee el uso de derivados de tiazol de acuerdo con la fórmula (I) como inhibidor de 11- β -HSD-1, en donde

X es $S(O)_2$;

R3 es metilo, etilo, propilo, butilo, fenil-metilo, piridinil-etilo o tiofenilo, opcionalmente sustituido con
25

al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoílo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxi-fenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquiloxi, alquil C1-C4-oxi, metoxi,
 5 trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquiloxicarbonilo, alquil C1-C4-oxicarbonilo, alquil-carbonilo, alquil C1-C4-carbonilo, R₄R₅-N-alquil C1-C4-oxi o alquil C1-C4-S(O)_n, en donde n es 0, 1 ó 2,

y sus sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisó-
 10 meros fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una forma de realización preferida, se proveen derivados de tiazol de acuerdo con la fórmula (I) y las formas de realización preferidas anteriores y su uso como inhibido-
 15 res de 11-β-HSD-1 que están seleccionados del grupo que consiste en:

- a) 3,3-dimetil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-
 tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
- b) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(piridin-3-carbonil)-
 20 piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- c) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclohexancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- d) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclopentancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-
- 25

- carboxílico
- e) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclobutancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 5 f) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclopropancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- g) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-ciclopentil-propionil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 10
- h) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-etil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- i) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 15
- j) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- k) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-isobutiril-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 20 l) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-pentanoil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- m) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-propionil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- n) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-acetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 25

- o) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- p) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 5 q) [2-(1-ciclohexancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- r) [2-(1-ciclopentancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 10 s) [2-(1-ciclobutancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- t) [2-(1-ciclopropancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- u) 3-ciclopentil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
- 15 v) 2-etil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
- w) 3-metil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
- 20 x) 2-metil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
- y) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pentan-1-ona
- z) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
- 25

- aa) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- bb) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(4-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- 5 cc) {2-[1-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- dd) {2-[1-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- ee) 1-{4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-(4-metoxi-fenil)-etanona
- 10 ff) éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 15 gg) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-fenil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- hh) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico
- 20 ii) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- jj) éster ter-butílico del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 25 kk) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-

- piperidin-1-il}-2-fenil-butan-1-ona
- 11) 2-(4-metoxi-fenil)-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- mm) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona
- 5
- nn) éster ter-butílico del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- oo) 2-fenil-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
- 10 pp) 2-(4-metoxi-fenil)-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- qq) 2-fenoxi-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- rr) éster ter-butílico del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 15
- ss) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(2-fenil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- tt) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico
- 20
- uu) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- vv) sec-butilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 25 ww) ter-butilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-

- carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- xx) propilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- yy) etilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 5 zz) ciclopentilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- aaa) isopropilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 10 bbb) pentilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ccc) sec-butilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ddd) ter-butilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 15 eee) propilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- fff) etilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 20 ggg) ciclopentilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- hhh) isopropilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 25 iii) pentilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-

- carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- jjj) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 5 kkk) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- lll) ácido 3-({4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- 10 mmm) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- nnn) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 15 ooo) ácido 3-({4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- ppp) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 20 qqg) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- rrr) ácido 3-({4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-
- 25

- piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- sss) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ttt) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 5 uuu) ácido 3-({4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- vvv) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 10 www) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- xxx) (octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-trifluorometansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona
- yyy) {2-[1-(butan-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 15 zzz) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(propan-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- aaaa) [2-(1-etansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 20 bbbb) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-trifluorometansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- cccc) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(butan-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 25

- dddd) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(propan-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 5 eeee) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(propan-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- ffff) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-etansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- gggg) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- 10 hhhh) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- iiii) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 15 jjjj) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-fluoro-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 20 kkkk) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- llll) {2-[1-(4-fluoro-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 25 mmmm) {2-[1-(4-fluoro-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-

- tiazol-4-il}-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-
metanona
- nnnn) (4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-
metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-
5 metanona
- oooo) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-
piridin-4-il-etansulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-
4-carboxílico
- pppp) piperidin-1-il-{2-[1-(2-piridin-4-il-
10 etansulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-
metanona
- qqqq) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-
metoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-
carboxílico
- 15 rrrr) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-
ter-butil-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-
4-carboxílico
- ssss) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-
metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 20 tttt) {2-[1-(4-metoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-
tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- uuuu) {2-[1-(4-ter-butil-bencensulfonil)-piperidin-4-
il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-
metanona
- 25 vvvv) [2-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-

- (octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- www) {2-[1-(4-metoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-
tiazol-4-il}-piperidin-1-il-metanona
- xxxx) {2-[1-(4-ter-butyl-bencensulfonil)-piperidin-4-
5 il]-tiazol-4-il}-piperidin-1-il-metanona
- yyyy) [2-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-
piperidin-1-il-metanona
- zzzz) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(4-metoxi-
bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-
10 carboxílico
- aaaaa) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(4-ter-
butyl-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-
carboxílico
- bbbbb) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-(1-
15 metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- cccc) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-
ciclohexilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-
carboxílico
- dddd) [2-(1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-
20 il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- eeee) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-
ciclohexil-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-
carboxílico
- ffff) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-
25 (tetrahidro-piran-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-

- tiazol-4-carboxílico
- ggggg) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-cianometil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- hhhhh) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 5
- iiiiii) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-pentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- jjjjjj) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 10
- kkkkkk) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- llllll) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-butil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 15 mmmmmm) {2-[1-(2-ciclohexil-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- nnnnn) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- ooooo) {4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-acetonitrilo
- 20
- ppppp) 2-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida
- qqqqq) (octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-pentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona
- 25 rrrrrr) [2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-

(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
sssss) {2-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-
(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
ttttt) [2-(1-butil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-
5 (octahidro-quinolin-1-il)-metanona
y sus sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisó-
meros fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en
todas las proporciones.

Todos los derivados de tiazol descritos genérica o ex-
10 plícitamente con anterioridad, incluyendo los subgru-
pos/formas de realización preferidas de la fórmula (I) y los
compuestos a) a ttttt) se mencionan de ahora en más en la
presente como compuestos de la (presente) invención.

La nomenclatura usada en la presente para definir los
15 compuestos, en especial los compuestos de acuerdo con la in-
vención, se basa en general en las reglas de la organización
IUPAC para compuestos químicos y especialmente compuestos
orgánicos.

Los términos indicados para explicar los compuestos an-
20 teriores de la invención siempre tienen los siguientes sig-
nificados, salvo que se indique de otro modo en la descrip-
ción o en las reivindicaciones:

El término "no sustituido" significa que el correspon-
diente radical, grupo o resto no tiene sustituyentes.

25 El término "sustituido" significa que el correspondien-

te radical, grupo o resto tiene uno o varios sustituyentes. Cuando un radical tiene una pluralidad de sustituyentes y se especifica una selección de diversos sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan de modo independiente entre sí y
5 no necesitan ser idénticos.

Los términos "alquilo" o "A", así como otros grupos que tienen el prefijo "alk" a los fines de esta invención se refieren a radicales hidrocarbonados saturados o insaturados acíclicos que pueden ser ramificados o de cadena lineal y
10 tienen, con preferencia, 1 a 8 átomos de carbono, es decir, alcanilos C_1-C_8 , alquenilos C_2-C_8 y alquiniolos C_2-C_8 . Los alqueniolos tienen al menos un enlace doble C-C y alquiniolos al menos un enlace triple C-C. Los alquiniolos pueden tener adicionalmente al menos un enlace doble C-C. Los ejemplos de
15 radicales alquilo apropiados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, ter-pentilo, 2- o 3-metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-
20 tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo, etilenilo (vinilo), propenilo ($-CH_2CH=CH_2$; $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, octadienilo, octadecenilo, octadec-9-enilo, icosenilo, icos-11-enilo, (Z)-icos-11-enilo, docosn-
25 ilo, docos-13-enilo, (Z)-docos-13-enilo, etinilo, propinilo

($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo. Se prefiere en especial alquilo C_{1-4} . Un radical alquilo C_{1-4} es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo.

5 El término "cicloalquilo" a los fines de esta invención se refiere a grupos/radicales hidrocarbonados cíclicos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen 1 a 3 anillos, que contienen 3 a 20, con preferencia, 3 a 12, con máxima preferencia, 3 a 8 átomos de carbono. El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi-
10 o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo se fusiona con un radical arilo, heteroarilo o heterociclilo tal como se define en la presente con cualquier miembro del anillo posible y deseado. El enlace con los compuestos de la
15 fórmula general (I) se puede efectuar a través de cualquier miembro del anillo posible del radical cicloalquilo. Los ejemplos de los radicales cicloalquilo apropiados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo
20 y ciclooctadienilo. Se prefieren en especial el cicloalquilo C_3-C_9 y el cicloalquilo C_4-C_8 . Un radical cicloalquilo C_4-C_8 es, por ejemplo, un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo.

El término "heterociclilo" a los fines de esta invención
25 ción se refiere a un sistema mono- o policíclico de 3 a 20,

con preferencia, de 5 ó 6 a 14 átomos del anillo que comprenden átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre que son idénticos o diferentes. El sistema cíclico puede ser saturado, mono- o poliinsaturado, pero puede no ser aromático. En el caso de un sistema cíclico que consiste en al menos dos anillos, los anillos pueden estar fusionados o espiro o estar conectados de otra manera. Estos radicales "heterociclilo" pueden estar unidos a través de cualquier miembro del anillo. El término "heterociclilo" también incluye sistemas en los que el heterociclo es parte de un sistema bi- o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como cuando el heterociclo se fusiona con un grupo "arilo", "cicloalquilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" tal como se define en la presente a través de cualquier miembro del anillo deseado y posible del radical heterociclilo. El enlace con los compuestos de la fórmula general (I) se puede efectuar por medio de cualquier miembro posible del radical heterociclilo. Los ejemplos de radicales "heterociclilo" apropiados son pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiranilo.

El término "arilo" a los fines de esta invención se refiere a un sistema hidrocarbonado aromático mono- o policíclico.

clico con 3 a 14, con preferencia, 5 a 14, con mayor preferencia, 6 a 10 átomos de carbono. El término "arilo" también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi- o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como donde el ciclo aromático está fusionado con un grupo "arilo", "cicloalquilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" tal como se define en la presente a través de cualquier miembro del anillo deseado y posible del radical arilo. El enlace con los compuestos de la fórmula general (I) se puede efectuar a través de cualquier miembro posible del radical arilo. Los ejemplos de los radicales "arilo" apropiados son fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antracenilo, pero asimismo indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El arilo más preferido es el fenilo.

El término "heteroarilo" a los fines de esta invención se refiere a un radical hidrocarbonado aromático mono- o policíclico de 3 a 15, con preferencia, de 5 a 14, con mayor preferencia, de 5, 6 ó 7 miembros que comprende al menos 1, de ser apropiado, también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, con preferencia, nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. La cantidad de átomos de nitrógeno es, con preferencia, 0, 1, 2 ó 3 y la de los átomos de oxígeno y azufre es, de modo independiente, 0 ó 1. El término "heteroarilo" también incluye sistemas en los que el

ciclo aromático es parte de un sistema bi- o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático como cuando el ciclo aromático está fusionado con un grupo "arilo", "cicloalquilo", "heteroarilo" o "heterociclilo" tal como se define en la presente a través de cualquier miembro del anillo deseado y posible del radical heteroarilo. El enlace con los compuestos de la fórmula general (I) se puede efectuar a través de cualquier miembro posible del radical heteroarilo. Los ejemplos del "heteroarilo" apropiado son pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, ftalazinilo, indazolilo, indolizininilo, quinoxalini-
10 lo, quinazolinilo, pteridinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, acridinilo.

A los fines de la presente invención, los términos "alquil-cicloalquilo", "cicloalquilalquilo", "alquil-heterociclilo", "heterociclilalquilo", "alquil-arilo", "arilalquilo", "alquil-heteroarilo" y "heteroarilalquilo" signi-
20 fican que el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo son cada uno como se definió con anterioridad y el radical cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está unido con los compuestos de la fórmula general (I) a
25 través de un radical alquilo, con preferencia, radical al-

quilo C_1-C_8 , con mayor preferencia, radical alquilo C_1-C_4 .

El término "alquiloxi" o "alcoxi" a los fines de esta invención se refiere un radical alquilo de acuerdo con la definición anterior que está unido con un átomo de oxígeno.

5 La unión con los compuestos de la fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Los ejemplos son metoxi, etoxi y n-propiloxi, propoxi, isopropoxi. Se prefiere "alquil C_1-C_4 -oxi" con la cantidad indicada de átomos de carbono.

El término "cicloalquiloxi" o "cicloalcoxi" a los fines
10 de esta invención se refiere a un radical cicloalquilo de acuerdo con la definición anterior que está unido con un átomo de oxígeno. La unión con los compuestos de la fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Los ejemplos son ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclo-
15 hexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi. Se prefiere el "cicloalquil C_3-C_9 -oxi" con la cantidad indicada de átomos de carbono.

El término "heterocicliloxi" a los fines de esta invención se refiere a un radical heterociclilo de acuerdo con la
20 definición anterior que está unido con un átomo de oxígeno. La unión con los compuestos de la fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Los ejemplos son pirrolidiniloxi, tiapirrolidiniloxi, piperidiniloxi, piperaziniloxi.

El término "ariloxi" a los fines de esta invención se
25 refiere a un radical arilo de acuerdo con la definición an-

terior que está unido con un átomo de oxígeno. La unión con los compuestos de la fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Los ejemplos son feniloxi, 2-naftiloxi, 1-naftiloxi, bifeniloxi, indaniloxi. Se prefiere feniloxi.

5 El término "heteroariloxi" a los fines de esta invención se refiere a un radical heteroarilo de acuerdo con la definición anterior que está unido con un átomo de oxígeno. La unión con los compuestos de la fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Los ejemplos son pirroliloxi, 10 tieniloxi, furiloxi, imidazoliloxi, tiazoliloxi.

El término "halógeno", "átomo de halógeno", "sustituyente de halógeno" o "Hal" a los fines de esta invención se refiere a uno o, de ser apropiado, una pluralidad de átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br, bromo), cloro (Cl, cloro) o 15 yodo (I, yodo). Las designaciones "dihalógeno", "trihalógeno" y "perhalógeno" se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente se puede seleccionar, de modo independiente, del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo. "Halógeno" significa, con preferencia, un átomo de flúor, cloro o bromo. El flúor es el más 20 preferido, cuando los halógenos están sustituidos en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (por ejemplo, CF_3 y CF_3O).

El término "hidroxilo" significa un grupo OH.

El término "composición", como en composición farmacéu- 25 tica, a los fines de esta invención, pretende abarcar un

producto que comprende el(os) ingrediente(s) activo(s) y el(os) ingrediente(s) inerte(s) que componen el portador, además de cualquier producto que resulte, en forma directa o indirecta, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición formada al mezclar un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los términos "administración" y "administrar" un compuesto se deben entender con el significado de proveer un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención según la necesidad individual.

Tal como se usa en la presente, la expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que causará la respuesta biológica o médica buscada en un tejido, sistema, animal o humano, por ejemplo, por un investigador o médico clínico. Además, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no recibió dicha cantidad, da por resultado un mejor tratamiento, curación, prevención o alivio de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o un descenso de la tasa de avance de una

enfermedad o trastorno. El término también incluye en su alcance las cantidades efectivas para aumentar la función fisiológica normal.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención se contemplan, ya sea en una mezcla o en una forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono. En consecuencia, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier relación de mezcla de los estereoisómeros.

Así, por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o varios centros de quiralidad y que se producen como racematos o como mezclas diastereoméricas se pueden fraccionar por medio de métodos conocidos per se en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención pueden tener lugar por separación en columna en fases quirales o no quirales o por recristalización en un solvente ópticamente activo de modo opcional o con uso de un ácido o base ópticamente activos o por derivación con un reactivo ópticamente activo como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo y la posterior eliminación del radical.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes

en forma de sus isómeros de enlaces dobles como isómeros E o Z "puros" o en forma de mezclas de estos isómeros de enlaces dobles.

De ser posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de sus tautómeros, como tautómeros de ceto-enol.

Asimismo es posible para los compuestos de la invención estar en forma de cualquier profármaco deseado como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en cuyos casos la forma en realidad biológicamente activa se libera sólo a través del metabolismo. Cualquier compuesto que se pueda convertir in vivo para proporcionar el agente bioactivo (es decir, compuestos de la invención) es un profármaco dentro del alcance y el espíritu de la invención.

Diversas formas de profármacos son bien conocidas en la técnica y se describen, por ejemplo, en:

- (i) Wermut CG et al., Chapter 31: 671-696, The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press 1996;
- 20 (ii) Bundgaard H, Design of Prodrugs, Elsevier 1985; y
- (iii) Bundgaard H, Chapter 5: 131-191, A Textbook of Drug Design and Development, Harwood Academic Publishers 1991.

Dichas referencias se incorporan en la presente por referencia.

También se sabe que las sustancias químicas se convierten en el organismo en metabolitos que, de ser apropiado, igualmente pueden producir el efecto biológico deseado -en algunas circunstancias, incluso en forma más pronunciada.

5 Cualquier compuesto biológicamente activo que se convirtió in vivo por metabolismo de cualquiera de los compuestos de la invención es un metabolito dentro del alcance y el espíritu de la invención.

Los compuestos de la invención se pueden convertir, si
10 tienen un grupo suficientemente básico como, por ejemplo, una amina secundaria o terciaria, con ácidos inorgánicos y orgánicos en sales. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se forman, con preferencia, con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yódico,
15 ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico,
20 ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales que se forman son, inter alia, clorhidratos, cloruros, bromhidratos, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metansulfonatos, tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formiatos, acetatos, sul-
25

foacetatos, triflatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. La estequiometría de las sales formadas a partir
5 de los compuestos de la invención pueden ser más bien un múltiple de uno integral o no integral.

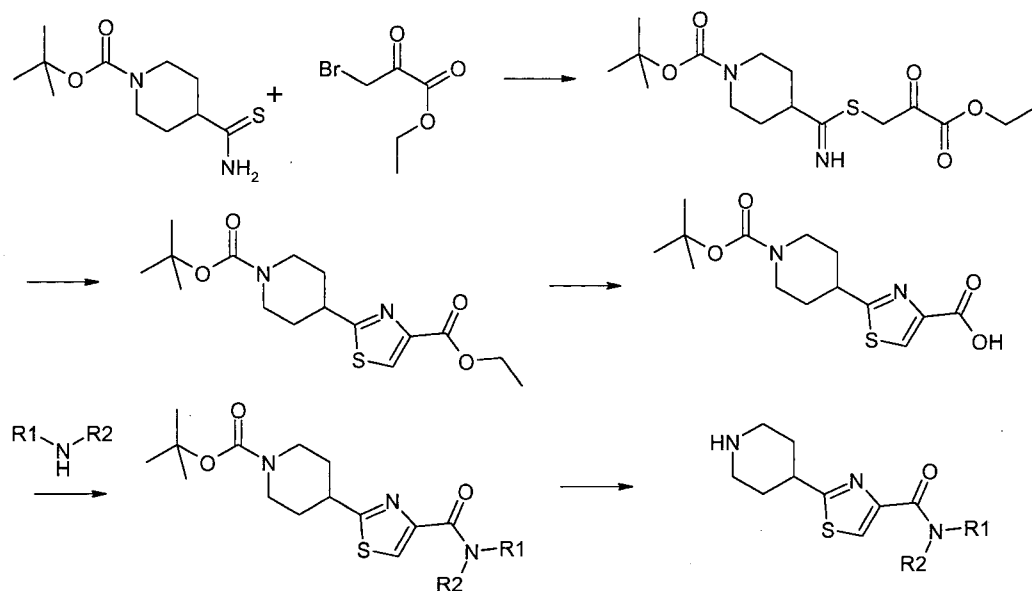
Los compuestos de la invención se pueden convertir, si contienen un grupo suficientemente ácido como, p.ej., el grupo carboxi, ácido sulfónico, ácido fosfórico o un grupo
10 fenólico, con bases inorgánicas y orgánicas en sus sales fisiológicamente toleradas. Los ejemplos de bases inorgánicas apropiadas son amonio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y de bases orgánicas son etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, t-butil-
15 amina, t-octilamina, deshidroabietilamina, ciclohexilamina, dibenciletildiamina y lisina. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención puede ser más bien un múltiplo de uno integral o no integral.

Asimismo es posible para los compuestos de la invención
20 estar en forma de sus solvatos y, en particular, hidratos que se pueden obtener, por ejemplo, por cristalización en un solvente o de solución acuosa. También es posible además combinar una, dos, tres o cualquier cantidad de moléculas de solvato o agua con los compuestos de la invención para dar
25 solvatos y hidratos.

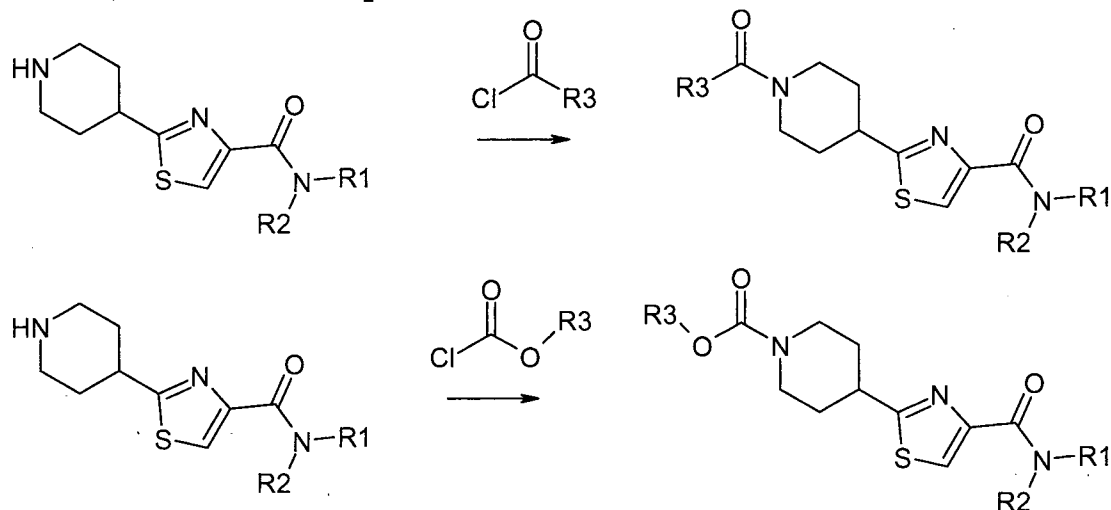
Por "solvato" se entiende un hidrato, un alcoholato u otro solvato de cristalización.

Se sabe que las sustancias químicas forman sólidos que existen en diferentes estados de orden que mencionan como formas polimórficas o modificaciones. Las diversas modificaciones de una sustancia polimórfica puede diferir mucho en sus propiedades físicas. Los compuestos de la invención pueden existir en diversas formas polimórficas y ciertas modificaciones pueden ser además metaestables. Se debe considerar que todas estas formas polimórficas de los compuestos pertenecen a la invención.

Los compuestos se pueden preparar por medio del método general A, B y C mostrados más abajo. En todos los métodos de preparación, todo el material de partida es conocido o se puede preparar fácilmente a partir de materiales de partida conocidos.

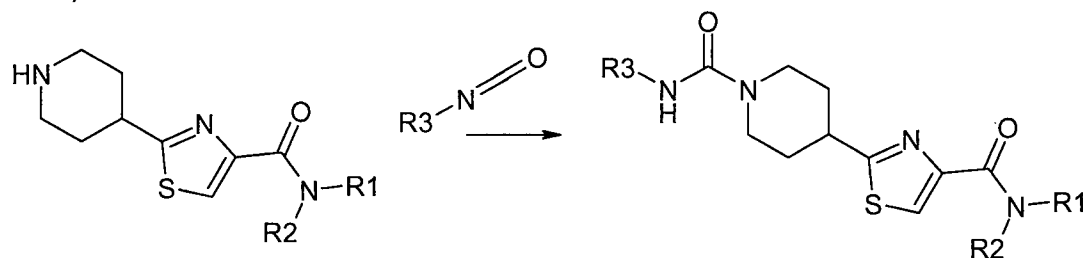


Método A - Acoplamiento de piperazina con 1 eq de cloruro de acilo o cloruro de carboxilo en un solvente polar de -20° a 50 °C, con máxima preferencia, de 0° a 20 °C

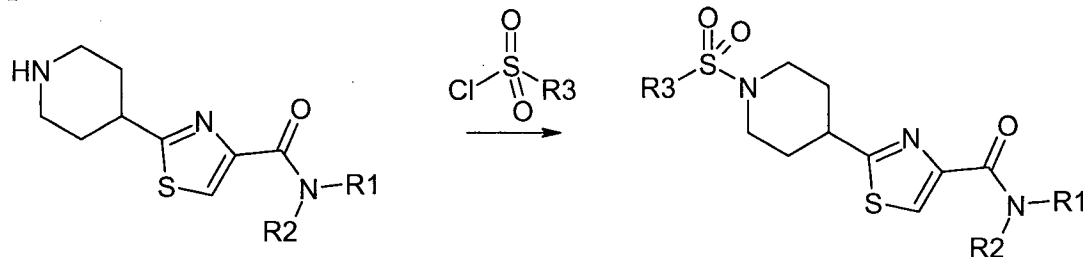


5

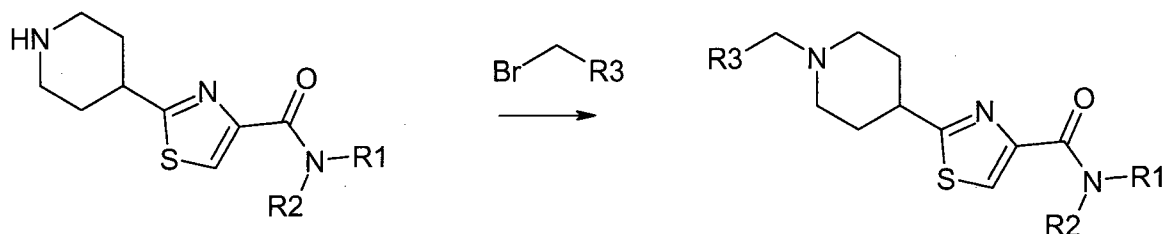
Método B - Acoplamiento de piperazina con 1 eq de isocianato en un solvente polar de -20° a 50 °C, con máxima preferencia, de 0° a 20 °C



10 **Método C** - Acoplamiento de piperazina con 1 eq de cloruro de sulfonilo en un solvente polar de -20° a 50 °C, con máxima preferencia, de 0° a 20 °C



Método D - Acoplamiento de piperazina con 1 eq de bromuro en un solvente polar de -20° a 50° $^{\circ}\text{C}$, con máxima preferencia, de 0° a 20° $^{\circ}\text{C}$



5 Los compuestos de la fórmula (I) y también los materiales
iniciales para su preparación se preparan por los métodos
descritos en los ejemplos o por métodos conocidos *per se*,
tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en
trabajos estándar tales como Houben-Weyl, Methoden der Orga-
10 nischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg Thieme
Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons,
Inc., Nueva York), para ser precisos, en condiciones de re-
acción conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También
se pueden usar variantes conocidas *per se*, pero no menciona-
15 das en la presente con mayor detalle.

Si se desea, los materiales de inicio para el proceso
reivindicado también se pueden formar *in situ* sin aislarlos
de la mezcla de reacción, pero en cambio convertirlos inme-
diatamente en los compuestos de la fórmula (I). Por otra
20 parte, es posible realizar la reacción por etapas.

De preferencia, la reacción de los compuestos se lleva
a cabo en la presencia de un solvente adecuad, que de prefe-

rencia es inerte en las respectivas condiciones de reacción. Los ejemplos de solventes adecuados son hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloretileno, 1,2-
5 dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como monometil- o monoetil-
10 léter de etilenglicol o dimetiléter de etilenglicol (diglime); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilopirrolidinona (NMP); nitrilos, tales como acetoni-trilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); nitro
15 compuestos, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o las mezclas de dichos solventes o mezclas con agua. En general se prefieren los solventes polares. Los ejemplos de solventes polares adecuados son hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilo-
20 los, amidas y sulfóxidos o sus mezclas. De mayor preferencia son las amidas, especialmente dimetilformamida (DMF).

Tal como se estableció con anterioridad, la temperatura de reacción es de entre aproximadamente $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $300\text{ }^{\circ}\text{C}$, según la etapa de reacción y las condiciones usadas.

25 Los tiempos de reacción en general están en el rango

entre algunos minutos y varios días, según la reactividad de los respectivos compuestos y las respectivas condiciones de reacción. Los tiempos de reacción adecuados se determinan con facilidad mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo monitoreo de la reacción. Sobre la base de las temperaturas de reacción dadas con anterioridad, en general los tiempos de reacción adecuados se encuentran en el rango de entre 10 min y 48 h.

Una base de la fórmula I puede ser convertida en la sal por adición de ácido asociada mediante un ácido, por ejemplo, por reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en un solvente de preferencia inerte, tal como etanol, seguido de evaporación. Los ácidos adecuados para esta reacción son, en particular, los que dan sales fisiológicamente aceptables. En consecuencia, es posible usar ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos halohídricos, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, tales como, por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, además de ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos monobásicos o polibásicos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido piválico,

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

Las sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, se pueden usar para aislar y/o purificar los compuestos de la fórmula (I).

Por otra parte, los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en las correspondientes sales de metales, en particular sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, mediante bases (por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio). Las sales adecuadas son además las sales de amonio sustituidas, por ejemplo las sales de dimetil-, dietil- y diisopropilamónio, las sales de monoetanol, dietanol y diisopropanolamo-

nio, las sales de ciclohexil- y diciclohexilamonio, las sales de dibenciletilenodiamonio, además, por ejemplo, de las sales con arginina o lisina.

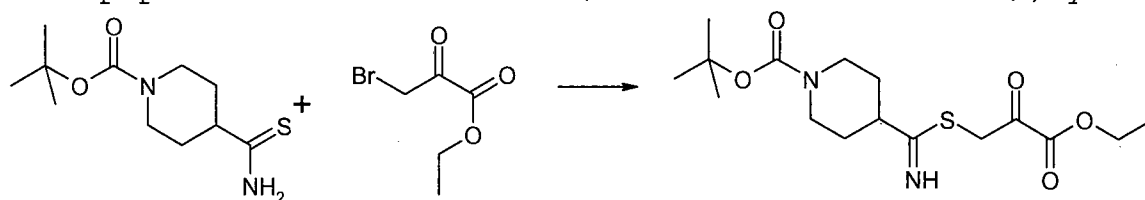
Si se desea, las bases libres de la fórmula (I) se pueden liberar de sus sales por tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio, siempre que no haya otros grupos ácido presentes en la molécula. En los casos en los cuales los compuestos de la fórmula (I) tienen grupos ácido libres, la formación de sales también se puede lograr por tratamiento con bases. Las bases adecuadas son hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en la forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

Cada etapa de reacción descrita en la presente puede ser seguida opcionalmente por uno o más procedimientos de elaboración y/o procedimientos de aislamiento. Dichos procedimientos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo de trabajos estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart). Los ejemplos de dichos procedimientos incluyen, sin limitaciones, evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtra-

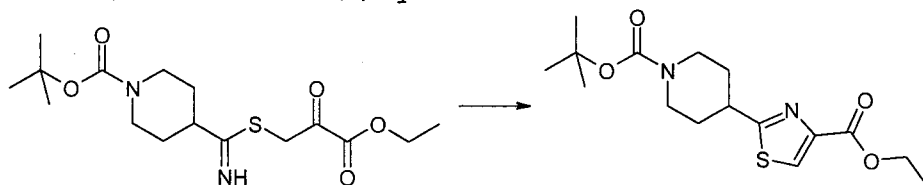
ción, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado en vacío y/o temperatura elevada.

El objeto de la presente invención se solucionó sorprendentemente en otro aspecto proveyendo un proceso de preparación de un compuesto de la invención, que comprende las etapas:

- a) se hace reaccionar éster ter-butílico del ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico con bromopiruvato de etilo para obtener éster ter-butílico del ácido 4-(2-etoxycarbonil-2-oxo-etilsulanilcarbonimidoil)-piperidin-1-carboxílico ("reacción de adición"), y

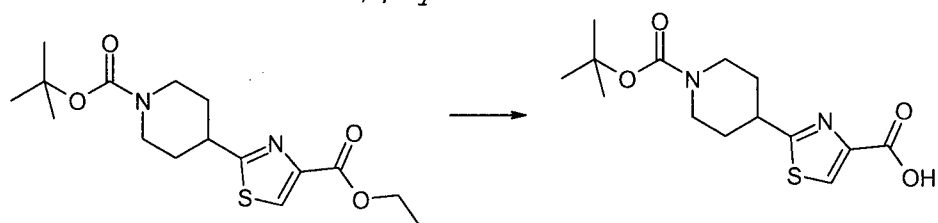


- b) se convierte éster ter-butílico del ácido 4-(2-etoxycarbonil-2-oxo-etilsulanilcarbonimidoil)-piperidin-1-carboxílico en éster ter-butílico del ácido 4-(4-etoxycarbonil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico ("ciclación"), y

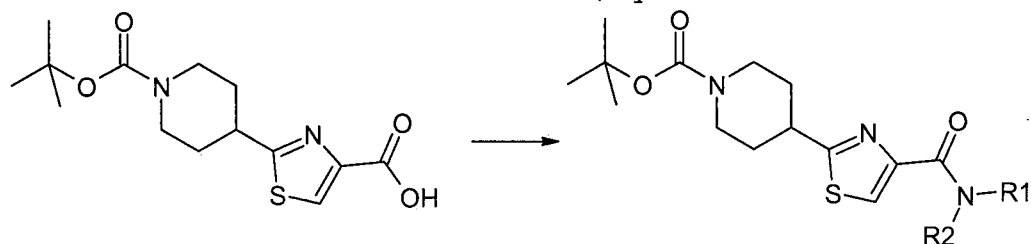


- c) se hace reaccionar éster ter-butílico del ácido 4-(4-etoxycarbonil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico con

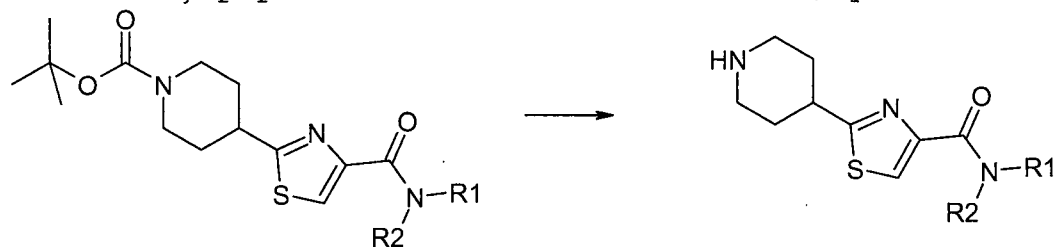
un ácido para obtener éster ter-butílico del ácido 4-(4-carboxi-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico ("acidificación 1"), y



- 5 d) se hace reaccionar éster ter-butílico del ácido 4-(4-carboxi-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico con R₁-NH-R₂, donde R₁, R₂ tienen el significado definido con anterioridad, para obtener éster ter-butílico del ácido 4-{4-(R₁R₂N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico ("amidación"), y

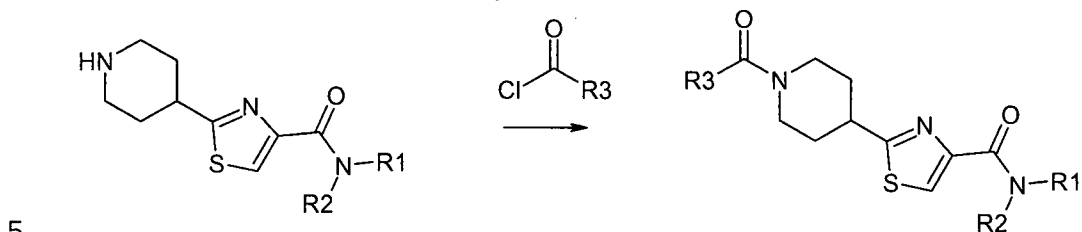


- e) se hace reaccionar éster ter-butílico del ácido 4-{4-(R₁R₂N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico con un ácido para obtener 4-{4-(R₁R₂N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina ("acidificación 2"), y

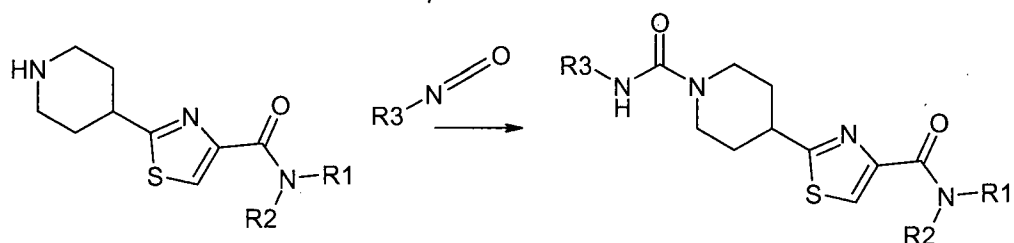


- f1) se hace reaccionar 4-{4-(R₁R₂N-carbonil)-tiazol-2-il}-

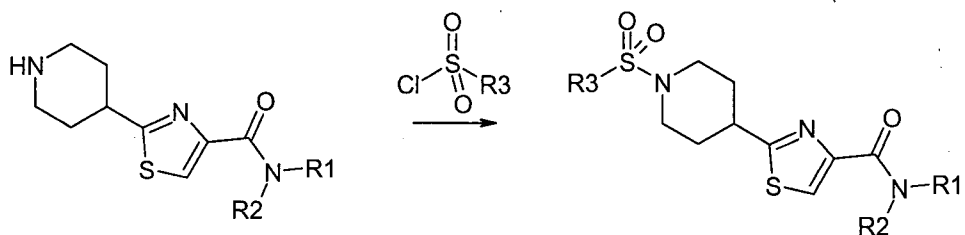
piperidina con cloruro de acilo para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carbonil-R3 ("acilación"), donde R3 tiene el significado definido con anterioridad, o



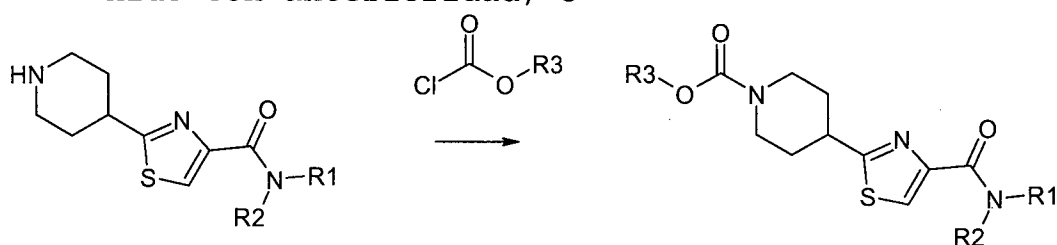
f2) se hace reaccionar 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina con isocianato para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carbamoil-R3 ("carbamoilación"), donde R3 tiene el significado definido con anterioridad, o



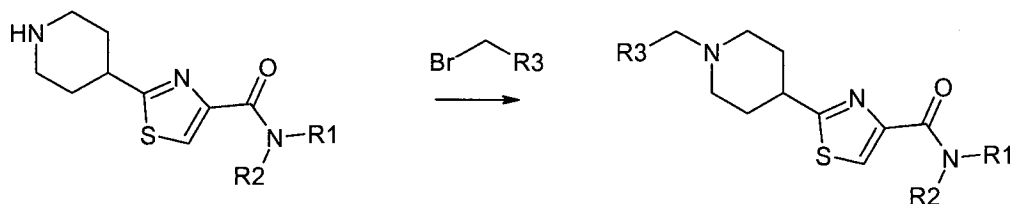
f3) se hace reaccionar 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina con cloruro de sulfonilo para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-sulfonil-R3 ("sulfonilación"), donde R3 tiene el significado definido con anterioridad o



f4) se hace reaccionar 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina con carboxi-cloruro para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxil-R3 ("carboxilación"), donde R3 tiene el significado definido con anterioridad, o



f5) se hace reaccionar 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina con un bromuro para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-R3 ("alquilación"), donde R3 tiene el significado definido con anterioridad.



Los compuestos de la invención se caracterizan sorprendentemente por una inhibición fuerte y/o selectiva de la enzima 11-β-HSD-1.

Debido a su inhibición enzimática sorprendentemente fuerte y/o selectiva, los compuestos de la invención se pueden administrar ventajosamente en dosis bajas en comparación con otros inhibidores menos potentes o selectivos de la técnica anterior, mientras que aún siguen logrando efectos bio-

lógicos equivalentes o incluso superiores. Además, tal reducción de la dosis puede producir ventajosamente menores o ningún efecto adverso medicinal. Además, la gran selectividad de inhibición de los compuestos de la invención puede traducirse en una disminución de efectos colaterales no deseados por sí misma sin tener en cuenta la dosis aplicada.

Los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de la enzima 11- β -HSD-1. Así, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad de reductasa de la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-1, que es responsable de la conversión de cortisona en cortisol.

Los compuestos de la invención que son inhibidores de 11- β -HSD-1 tienen, en general, una constante de inhibición IC50 inferior a aproximadamente 500 nM y con preferencia, inferior a aproximadamente 100 nM. En general, la relación IC50 de 11- β -HSD-2 a 11- β -HSD-1 de un compuesto de la invención es al menos de aproximadamente dos o más y, con preferencia, de aproximadamente diez o más. Se prefieren aún más los compuestos con una relación IC50 de 11- β -HSD-2 a 11- β -HSD-1 de aproximadamente 20 o más. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención demuestran idealmente una constante de inhibición IC50 respecto de 11- β -HSD-2 superior a aproximadamente 1000 nM y, con preferencia, superior a 5000 nM.

La presente invención incluye el uso de un inhibidor de 11- β -HSD-1 para el tratamiento, control, mejora, prevención, retraso del inicio o reducción del riesgo de desarrollar condiciones fisiológicas y patofisiológicas que se describen en la presente, como mediado por cantidades en exceso o descontroladas de cortisol y/u otros corticosteroides en un paciente mamífero, en particular un human, por administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. La inhibición de la enzima 11- β -HSD-1 limita la conversión de cortisona, que normalmente es inerte, en cortisol, que puede causar o contribuir con los síntomas de las condiciones fisiológicas y patofisiológicas aquí descritas, de estar presentes, en cantidades excesivas.

El objeto de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto al proveer el uso de un compuesto de la invención como inhibidor de 11- β -HSD-1.

Los términos "inhibir, inhibición y/o retardo" se refieren a los fines de la presente invención a lo siguiente: "inhibir, inhibición y/o retardo parcial o total". En este caso, está dentro del conocimiento del experto en la técnica el medir y determinar dicha inhibición y/o retardo por medio de los métodos usuales de medición y determinación. Así, una inhibición y/o retardo parcial, por ejemplo, se puede medir y determinar en relación con una inhibición y/o retardo com-

pleto.

El objeto de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto al proveer un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención.

5 El objeto de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto al proveer un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención para usar en el tratamiento y/o la prevención de condiciones fisiológicas y/o patofisiológicas, que con causadas, mediadas y/o propa-
10 gadas por altos niveles de cortisol. Un uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las condiciones antes mencionadas pretende estar comprendido.

El objeto de la presente invención se resolvió sorprendentemente en otro aspecto al proveer un medicamento que
15 comprende al menos un compuesto de la invención para usar en el tratamiento y/o la prevención de condiciones fisiológicas y/o patofisiológicas seleccionadas del grupo que consiste en síndrome metabólico, diabetes, en especial diabetes mellitus
20 no insulino dependiente, prediabetes, resistencia a la insulina, baja tolerancia a la glucosa, hiperglucemia, obesidad y trastornos relacionados con el peso, trastornos de los lípidos tales como dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL o altos
25 niveles de LDL, glaucoma, osteoporosis, efectos mediados por

glucocorticoides sobre la función neuronal, tales como alteración cognitiva, ansiedad o depresión, enfermedad neurodegenerativa, trastornos inmunes tales como tuberculosis, lepra o psoriasis, hipertensión, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedades cardiovasculares, pancreatitis, retinopatía, neuropatía y nefropatía. Un uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de las condiciones antes mencionadas pretende estar comprendido.

10 En otro aspecto de la invención, se describe un método de tratamiento de una condición seleccionada del grupo que consiste en: hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos de los lípidos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, 15 hipercolesterolemia, bajos niveles de MEL, altos niveles de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, abdominal obesidad, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras condiciones y trastornos donde la 20 resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de al menos un compuesto de la invención en una cantidad que es efectiva para tratar dicha condición.

25 En otro aspecto de la invención, se describe un método

de retraso del inicio de una condición seleccionada del grupo que consiste en hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos de los lípidos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de EMIL, altos niveles de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, abdominal obesidad, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras condiciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente en un paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de al menos un compuesto de la invención en una cantidad que es efectiva para retrasar el inicio de dicha condición.

En otro aspecto de la invención, se describe un método de reducción del riesgo de desarrollar una condición seleccionada del grupo que consiste en hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos de los lípidos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, abdominal obesidad, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras condiciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un compo-

nente en un paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de al menos un compuesto de la invención en una cantidad que es efectiva para reduce el riesgo de desarrollar dicha condición.

5 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con uno o más sustancias activas (ingredientes, fármacos) en el tratamiento, prevención, supresión o alivio de enfermedades o condiciones patológicas para las cuales los compuestos de la invención o las demás sustancias son útiles.
10 les. Generalmente, la combinación de los fármacos es más segura o más efectiva que cada uno de los fármacos solo, o la combinación es más segura o más efectiva de lo que habría de esperar sobre la base de las propiedades aditivas de cada fármaco individual. Tales otros fármacos se pueden administrar
15 trar por una vía y en una cantidad comúnmente usados contemporáneamente o en secuencia con un compuesto de la fórmula estructural I. Cuando un compuesto de la invención se usa contemporáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere un producto de combinación que contiene tales otros
20 fármacos y el compuesto de la invención. Sin embargo, la terapia de combinación también incluye terapias en las cuales el compuesto de la invención y uno o más de otros fármacos se administran con esquemas superpuestos diferentes. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros ingredientes
25 tes activos, el compuesto de la presente invención o el otro

ingrediente activo o ambos se puede usar efectivamente en dosis más bajas que cuando cada uno se usa solo. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto de la invención.

Los ejemplos de las demás sustancias activas que se pueden administrar en combinación con un compuesto de la invención, y administrar por separado o en la misma composición farmacéutica, incluyen, sin limitaciones: inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DP-IV); agentes sensibilizantes de insulina incluso agonistas de PPAR γ tales como las glitazonas (por ejemplo troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, y similares) y otros ligandos de PPAR, incluso agonistas duales PPAR α/γ , tales como KRP-297, y agonistas PPAR α tales como gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato, y biguanidas tales como metformina y fenformina; insulina o insulínomiméticos; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina tales como tolbutamida, glipizida, meglitinida y materiales relacionados; inhibidores de α -glucosidasa tales como acarbosa; antagonistas de receptor de glucagón tales como los descritos en los documentos WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 y WO 00/69810; GLP-1, análogos de GLP-1, y agonistas de receptor GLP-1 tales como los descritos en los documentos WO 00/42026 y WO 00/59887; GIP, GIP miméticos tales como los descritos en el documento

WO 00/58360, y agonistas de receptor GIP; PACAP, PACAP miméticos, y agonistas de receptor PACAP 3 tales como los descritos en el documento WO 01/23420; agentes reductores de colesterol tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, rosuvastatina y otras estatinas), secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol y derivados dialquilaminoalquilo de un dextrano con enlaces cruzados), alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una de sus sales, inhibidores de absorción de colesterol, tales como ezetimibe y beta-sitosterol, inhibidores de acilo CoA:colesterolaciltransferasa, tales como, por ejemplo, avasimibe y antioxidantes tales como probucol; agonistas de PPAR δ , tales como los descritos en el documento WO 97/28149; compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dextenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistato, antagonistas de neuropéptido Y1 o Y5, agonistas y antagonistas inversos de receptor CB 1, agonistas de receptores adrenérgicos, agonistas de receptor de melanocortina, en particular agonistas de receptor de melanocortina 4, antagonistas de grelina, y antagonistas de receptores de hormona concentradora de melanina (MCH); inhibidores de transportador ileal de ácidos biliares; agentes pretendidos para el uso en condiciones patológicas inflamatorias distintos de glucocorticoides, tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no

esteroides, azulfidina e inhibidores selectivos de ciclooxi-
genasa-2; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B
(PTP-1B); agentes antihipertensivos incluso los que actúan
sobre los sistemas de angiotensina o renina, tales como in-
5 hibidores de enzima convertidora de angiotensina, inhibido-
res de antagonistas de receptor de angiotensina II o renina,
tales como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo,
lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesarta-
no, cilexetilo, eprosartano, irbesartano, losartano, taso-
10 sartano, telnisartano y valsartano; e inhibidores de proteí-
na de transferencia de ésteres de colesterilo (CETP). Las
combinaciones anteriores incluyen un compuesto de la fórmula
estructural I, o una de sus sales o solutos farmacéuticamen-
te aceptable, con uno o más de otros compuestos activos. Los
15 ejemplos no limitantes incluyen combinaciones de compuestos
de la fórmula estructural I con dos o más compuestos activos
seleccionados de biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de
HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR, inhibidores de PTP-1B,
inhibidores de DP-IV, y compuestos antiobesidad.

20 Los compuestos antiobesidad que se pueden combinar con
compuestos de la invención incluyen fenfluramina, dexfenflu-
ramina, fentermina, sibutramina, orlistato, antagonistas de
neuropéptido Y1 o Y5, agonistas y antagonistas inversos de
receptor de canabinoide CB 1, agonistas de receptor de mela-
25 nocortina, en particular agonistas de receptor de melanocor-

tina 4, antagonistas de grelina, y antagonistas de receptores de hormona concentradora de melanina (MCH). Para una revisión de compuestos antiobesidad que se pueden combinar con compuestos de la fórmula estructural I, ver S. Chaki et al.,

- 5 "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for treating obesity", Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001) y D. Spanswick y K. Lee, "Emerging anti-obesity drugs", Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217- 237 (2003).

- 10 Los antagonistas de neuropéptido Y5 que se pueden combinar con compuestos de la invención incluyen los descritos en los documentos de la patente de los Estados Unidos N.º 6.335.345 y WO 01/14376; y compuestos específicos identificados como GW59884A; GW569180A; LY366377; y COP-71683A.

- 15 Los antagonistas de receptor de canabinoide CB 1 que se pueden combinar con compuestos de la fórmula I incluyen los descritos en los documentos WO 03/007887; US 5.624.941, tal como rimonabant; WO 02/076949, tal como SLV-319; US 6.028.084; WO 98/41519; WO 00/10968; WO 99/02499; 20 US 5.532.237; y US 5.292.736.

- Los agonistas de receptor de melanocortina que se pueden combinar con compuestos de la invención incluyen los descritos en los documentos WO 03/009847; WO 02/068388; WO 99/64002; WO 00/74679; WO 01/70708 y WO 01/70337 además de 25 los descritos en J. D. Speake et al., "Recent advances in

the development of melanocortin-4 receptor agonists", Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1631-1638 (2002).

En otro aspecto de la invención, se describe un método de tratamiento de una condición seleccionada del grupo que
5 consiste en hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos de los lípidos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular,
10 pancreatitis, abdominal obesidad, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras condiciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita de dicho tratamiento, que comprende la
15 administración al paciente de una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la invención y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: dipeptidilpeptidasa-IV (DP-IV); inhibidores; agentes sensibilizadores de insulina seleccionados del grupo que consiste en agonistas de
20 PPAR γ , agonistas PPAR α , agonistas duales de PPAR α/γ y biguanidas; insulina y miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; inhibidores de α -glucosidasa; antagonistas del receptor de glucagón; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1; GIP,
25 miméticos de GIP y agonistas del receptor de GIP; PACAP, mi-

méticos de PACAP y agonistas del receptor PACAP 3; agentes reductores de colesterol seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de HMG-CoA reductasa, secuestrantes, alcohol nicotínico, ácido nicotínico y sus sales, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa y antioxidantes; agonistas de PPAR δ ; compuestos antiobesidad; inhibidores de transportador ileal de ácidos biliares; agentes antiinflamatorios, excluyendo glucocorticoides; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B); y agentes antihipertensivos incluso los que actúan sobre los sistemas de angiotensina o renina, tales como inhibidores de enzima convertidores de angiotensina, antagonistas de receptor de angiotensina II o renina, tales como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartano, cilexetilo, eprosartano, irbesartano, losartano, tasosartano, telnisartano y valsartano; dichos compuestos se administran al paciente en una cantidad que es efectiva para tratar dicha condición. Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV que se pueden combinar con compuestos de la fórmula estructural I incluyen aquellos descritos en los documentos WO 03/004498, WO 03/004496; EP 1 258 476; WO 02/083128; WO 02/062764; WO 03/00025; WO 03/002530; WO 03/002531; WO 03/002553; WO 03/002593; WO 03/000180; y WO 03/000181.

Los compuestos inhibidores específicos de DP-IV incluyen

tiazolidida de isoleucina; NVP-DPP728; P32/98; y LAF 237.

En otro aspecto de la invención, se describe un método de tratamiento de una condición seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la invención y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Más en particular, en otro aspecto de la invención, se describe un método de tratamiento de una condición seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, en donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

Más en particular aún, en otro aspecto de la invención, se describe un método de tratamiento de una condición seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HAL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita de tal tratamiento, en donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada del grupo que consiste en lovastatina, simvastatina,

pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina y rosuvastatina.

En otro aspecto de la invención, se describe un método de reducción del riesgo de desarrollo de una condición seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia y las secuelas de tales condiciones, que comprende la administración de un paciente mamífero que necesita de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la invención y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

En otro aspecto de la invención, se describe un método para retrasar el inicio o la reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita de dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la invención y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Más en particular, se describe un método para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita de dicho tratamiento, en donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

Más en particular aún, se describe un método para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar ateros-

clerosis en un paciente humano que necesita de dicho tratamiento, en donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada del grupo que consiste en: lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina y rosuvastatina.

Más particularmente aún, se describe un método para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita de dicho tratamiento, en donde la estatina es simvastatina.

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

Más en particular, en otro aspecto de la invención, se describe un método para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita de dicho tratamiento, en donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina y el inhibidor de la absorción del colesterol es ezetimibe.

En otro aspecto de la invención, se provee un medicamento de acuerdo con los aspectos y las formas de realización anteriores, en donde tal medicamento comprende al menos una sustancia adicional farmacológicamente activa (fármaco,

ingrediente).

En una forma de realización preferida, la al menos una sustancia farmacológicamente activa es una sustancia como la descrita en la presente.

5 En otro aspecto de la invención, se provee un medicamento de acuerdo con los aspectos y las formas de realización anteriores, en donde el medicamento se aplica antes y/o durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia adicional farmacológicamente activa.

10 En una forma de realización preferida, la al menos una sustancia farmacológicamente activa es una sustancia como la descrita en la presente.

En otro aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la invención.

15 En una forma de realización preferida, la composición farmacéutica contiene al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste en excipientes, auxiliares, coadyuvantes, diluyentes, portadores fisiológicamente aceptables y/o una sustancia farmacéuticamente activa adicional distinta de los compuestos de la invención.

20 En otro aspecto de la invención, se describe una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DP-IV);

25

agentes sensibilizantes de insulina seleccionados del grupo que consiste en agonistas de PPAR α ; agonistas de PPAR γ , agonistas duales de PPAR α/γ y biguanidas; insulina e miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; 5 inhibidores de α -glucosidasa; antagonistas de receptor de glucagón; GLP-1, análogos de GLP-1, y agonistas de receptor GLP-1; GIP, miméticos de GIP, y agonistas de receptor GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas de receptor PACAP 3; agentes reductores de colesterol seleccionados del grupo 10 que consiste en inhibidores de HMG-CoA reductasa, secuestrantes, alcohol nicotínico, ácido nicotínico y sus sales, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores de acilo CoA:colesterol aciltransferasa, y antioxidantes; agonistas de PPAR δ ; compuestos antiobesidad; inhibidores de transportador ileal de ácidos biliares; agentes antiinflamatorios, 15 excluyendo glucocorticoides; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B); y agentes antihipertensivos incluso los que actúan sobre los sistemas de angiotensina o renina, de antagonistas de receptor de angiotensina II o renina, 20 tales como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartano, cilexetilo, eprosartano, irbesartano, losartano, tasosartano, telnisartano y valsartano; inhibidores de proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (CETP); y un portador 25 farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de la presente invención es un proceso para la fabricación de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos de acuerdo con la invención y uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en excipientes, auxiliares, coadyuvantes, diluyentes, portadores y agentes farmacéuticamente activos sólidos, líquidos o semilíquidos distintos de los compuestos de acuerdo con la invención, se convierten en una forma de dosificación adecuada.

10 En otro aspecto de la invención, se provee un kit que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la invención y/o al menos una composición farmacéutica como se describe en la presente y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otra sustancia farmacológicamente activa distinta de los compuestos de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por cualquier medio que logre su fin propuesto. Por ejemplo, la administración puede ser por
20 vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalatoria, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o concurrentemente, la administración puede ser por la vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, la salud y el peso del recep-
25

tor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. La administración oral se prefiere en especial.

5 Las formas de dosificación adecuadas incluyen, sin limitaciones cápsulas, comprimidos, pastillas, grageas, semisólidos, polvos, gránulos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, inhalantes, inyecciones, cataplasmas, geles, cintas, gotas oculares, soluciones, jarabes, aerosoles, sus-
10 pensiones, emulsiones, que se pueden producir de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo tal como se describe a continuación:

comprimidos:

mezcla de ingrediente/s activos y auxiliares, compresión de
15 dicha mezcla en comprimidos (compresión directa), opcionalmente granulación de parte de la mezcla antes de la compresión.

cápsulas:

mezcla de ingrediente/s activos y auxiliares para obtener un
20 polvo fluido, opcionalmente granular el polvo, llenar el polvo/granulado en cápsulas abiertas, tapar las cápsulas.

semisólidos (ungüentos, geles, cremas):

disolver/dispersar el ingrediente activo en un portador acuoso u oleoso; luego mezclar la fase acuosa/oleosa con una
25 fase oleosa/acuosa complementaria, homogeneización (solo de

cremas).

supositorios (rectal y vaginal):

disolver/dispersar el ingrediente activo en un material portador licuado por calor (rectal: material portador generalmente es una cera; vaginal: el portador normalmente es una solución calentada de un agente gelante), moldear dicha mezcla en formas de supositorios, atemperar y retirar los supositorios de las formas.

aerosoles:

10 disolver/dispersar el ingrediente activo en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un atomizador.

En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden las etapas de procesamiento en medios mecánicos adecuados conocidos en la técnica, que transfieren uno o más compuestos de la invención en una forma de dosificación adecuada para la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento. Usualmente, la transferencia de uno o más compuestos de la invención a dicha forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados del grupo que consiste en portadores, excipientes, auxiliares e ingredientes activos farmacéuticos distintos de los compuestos de la invención. Las etapas de procesamiento adecuadas incluyen, sin limitaciones combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, moldear y/o

15
20
25

comprimir los respectivos ingredientes activos y no activos. Los medios mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la técnica, por ejemplo de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5.^a Edición. Al respecto, los ingredientes activos de preferencia son al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más compuestos adicionales distintos de los compuestos de la invención, que muestran valiosas propiedades farmacéuticas, de preferencia los agentes activos farmacéuticos distintos de los compuestos de la invención, que se describen en la presente.

Son particularmente adecuados para el uso oral los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, jugos o gotas, son adecuados para uso rectal los supositorios, son adecuados para uso parenteral las soluciones, de preferencia soluciones basadas en agua o aceite, también las suspensiones, emulsiones o implantes, y son adecuados para uso tópico los ungüentos, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también se pueden liofilizar y los liofilizados obtenidos se pueden usar, por ejemplo, para la preparación de preparaciones inyectables. Las preparaciones indicadas se pueden esterilizar y/o comprender auxiliares, tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias buffer, colo-

rantes, saborizantes y/o una pluralidad de otros ingredientes activos, por ejemplo una o más vitaminas.

Los excipientes adecuados son sustancias orgánicas o inorgánicas adecuadas para la administración enteral (por ejemplo oral), parenteral o tópica y que no reaccionan con los compuestos de la invención, por ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono tales como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa), preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfate tricálcico o fosfato de hidrógeno y calcio, estearato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes tales como los almidones antes mencionados y también carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una de sus sales, tales como alginato de sodio. Los auxiliares incluyen, sin limitación, agentes reguladores de flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sus sales, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio y/o polietilenglicol. Los núcleos de grageas se proveen con cubiertas adecuadas, que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, se pue-

den usar soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y adecuados solventes orgánicos o mezclas de solventes.

5 A fin de producir cubiertas resistentes a los jugos gástricos o proveer una forma de dosificación que provea la ventaja de la acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno externo, en donde este último está en la forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar
10 separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite al componente interno pasar intacto al duodeno o ser retrasado en la liberación. Se pueden usar diversos materiales para dichas capas o
15 cubiertas entéricas, en donde dichos materiales incluyen una cantidad de ácidos poliméricos y se pueden usar mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como lacas, alcohol acetílico, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o
20 ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Las sustancias colorantes o pigmentos se pueden añadir a los comprimidos o las cubiertas de las grageas, por ejemplo, para la identificación o para caracterizar combinaciones de las dosis de compuesto activo.

25 Las sustancias portadoras adecuadas son sustancias

orgánicas o inorgánicas adecuadas para la administración enteral (por ejemplo oral) o parenteral o la aplicación tópica y no reaccionan con los nuevos compuestos, por ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, poletilenglicoles, 5 gelatina, hidratos de carbono tales como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, los comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios se usan para administración enteral, las soluciones, de preferencia soluciones 10 oleosas y acuosas, además las suspensiones, emulsiones o implantes, se usan para administración parenteral, y los ungüentos, cremas o polvos se usan para aplicación tópica. Los compuestos de la invención también se pueden liofilizar y los liofilizados obtenidos se pueden usar, por ejemplo, para 15 la producción de preparaciones inyectables.

Las preparaciones indicadas se pueden esterilizar y/o pueden contener excipientes tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias 20 buffer, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. Si se desea, también pueden contener uno o más de otros compuestos activos, por ejemplo una o más vitaminas.

Otras preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas a presión de gelatina, además de 25 cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificante tal

como glicerol o sorbitol. Las cápsulas a presión pueden con-
tener los compuestos activos en la forma de gránulos, que se
pueden mezclar con rellenos tales como lactosa, ligadores
tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o es-
5 tearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En
las cápsulas blandas, los compuestos activos de preferencia
se disuelven o suspenden en líquidos adecuados tales como
ácidos grasos o parafina líquida. Además, se pueden añadir
estabilizantes.

10 Las formas líquidas en las cuales las nuevas composi-
ciones de la presente invención se pueden incorporar por ad-
ministración oral incluyen soluciones acuosas, jarabes ade-
cuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas, y
emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como
15 aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de
coco o aceite de maní, además de elixires y similares vehí-
culos farmacéuticos. Los agentes dispersantes o de suspen-
sión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sin-
téticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato,
20 dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, poli-
vinilpirrolidona o gelatina.

Las formulaciones adecuadas para la administración
parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos ac-
tivos en forma hidrosoluble, por ejemplo, sales hidrosolu-
25 bles y soluciones alcalinas. Además, se pueden administrar

suspensiones de los compuestos activos como suspensiones inyectables oleosas adecuadas. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos, aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, oleato de etilo o triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, incluso, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente la suspensión también puede contener estabilizantes.

Para la administración como rocío de inhalación, es posible usar rocíos en los cuales el ingrediente activo se disuelve o suspende en un gas propulsor o mezcla de gas propulsora (por ejemplo, CO₂ o clorofluorocarbonos). El ingrediente activo se usa aquí con ventaja en forma micronizada, en cuyo caso pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables, por ejemplo etanol. Las soluciones para inhalación se pueden administrar con la ayuda de inhaladores convencionales.

Las posibles preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía rectal incluyen, por ejemplo, supositorios que consisten en una combinación de uno o más de los compuestos activos con una base de supositorio. Las bases de supositorio adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o

sintéticos, o hidrocarburos de parafina. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que consisten en una combinación de compuestos activos con una base. Los posibles materiales de base incluyen, p.ej., triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos de parafina.

Para el uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales, sin embargo, pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales por adición de ácido que, por ejemplo se pueden formar al mezclar una solución del compuesto de la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un residuo ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o magnesio; y sales formadas con bases orgánicas adecuadas, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

Las preparaciones farmacéuticas se pueden emplear como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Tal como se usa en la presente, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que causará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano, por ejemplo, buscada por un investigador o clínico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, comparada con un correspondiente sujeto que no recibió dicha cantidad, da por resultado una mejoría de tratamiento, curación, prevención o alivio de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o un descenso de la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye en su alcance las cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos de la invención es conocida por el experto en la técnica o puede ser determinada fácilmente mediante métodos estándar conocidos en la técnica.

Los compuestos de la invención y las sustancias activas adicionales se administran de manera análoga a las preparaciones comerciales. Usualmente, las dosis adecuadas que son terapéuticamente efectivas están en el rango entre 0,0005 mg y 1000 mg, de preferencia entre 0,005 mg y 500 mg y especialmente entre 0,5 y 100 mg por dosis unitaria. La dosis diaria de preferencia está entre aproximadamente 0,001 y 10

mg/kg de peso corporal.

Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que dichos niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, la severidad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos secundarios. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Las dosis preferidas para determinado compuesto son determinadas con facilidad por los expertos en la técnica por diversos medios. Un medio preferido consiste en medir la potencia fisiológica de determinado compuesto.

A los fines de la presente invención, se consideran comprendidas todas las especies mamíferas. En una forma de realización preferida, dichos mamíferos están seleccionados del grupo que consiste en "primate, humano, roedor, equino, bovino, canino, felino, animales domésticos, ganado vacuno, ganado en pie, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, pony, burro, burdégano, mula, liebre, conejo, gato, perro, conejillo de Indias, hámster, rata, ratón". Con mayor preferencia, tales mamíferos son humanos. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proveyendo un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

Sin embargo, las dosis específicas para cada paciente individual dependen, de múltiples factores, por ejemplo de la eficacia de los compuestos específicos empleados, de la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo,

el tipo de dieta, el tiempo y la vía de administración, la tasa de excreción, el tipo de administración y la forma de dosificación que se administra, la combinación farmacéutica y la severidad del trastorno particular al que se relaciona la terapia. La dosis efectiva terapéutica específica para el paciente individual se puede determinar con facilidad por experimentación de rutina, por ejemplo por el médico, que aconseja o atiende el tratamiento terapéutico.

En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos objeto se puede determinar mediante pruebas in vitro. Generalmente se combina un cultivo de las células combinado con un compuesto objeto en concentraciones variables durante un periodo suficiente para permitir que los agentes activos muestren una reacción pertinente, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas in vitro, se pueden usar células cultivadas provenientes de una muestra de biopsia.

Aun sin más detalles, se supone que un experto en la técnica podrá usar la descripción anterior en el sentido más amplio. Las formas de realización de preferencia en consecuencia solo se deben considerar como divulgación descriptiva, lo cual de ninguna manera es limitante.

Con anterioridad y en adelante, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "trabajo

convencional" significa que, de ser necesario, se extrae el solvente, se añade agua de ser necesario, se ajusta el pH, de ser necesario, a entre 2 y 10, según la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con solución saturada de NaHCO_3 , si se desea con agua y solución saturada de NaCl , se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y evapora, y el producto se purifica por cromatografía en gel de sílice, por HPLC de preparación y/o por cristalización. Los compuestos purificados, si se desea, se pueden secar por congelación.

Espectrometría de masa (MS): ESI (ionización por electronebulización) $(\text{M}+\text{H})^+$

Lista de abreviaciones y acrónimos:

- 15 AcOH ácido acético, anh anhidro, atm atmósfera(s), BOC tert-butoxicarbonilo CDI 1,1'-carbonildiimidazol, conc concentrado, d día(s), desc descomposición, DMAC NN-dimetilacetamida, DMPU 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, DMF NN-dimetilformamida, DMSO dimetilsulfóxido, DPPA difenilfosforilazida, EDCI 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, EtOAc acetato de etilo, EtOH etanol (100%), Et_2O éter dietílico, Et_3N trietilamina, h hora(s), MeOH metanol, pet. éter éter de petróleo (rango de ebullición 30-60 °C), temp. temperatura, THF tetrahidrofurano, TFA trifluoroAcOH, 25 Tf trifluorometansulfonilo.

Los contenidos de todas las referencias citadas se incorporan en la presente por referencia en su totalidad. La invención se explica con mayor detalle por medio de los siguientes ejemplos sin estar restringidos, sin embargo, a ellos.

Ejemplos

Ejemplo 1 - método general

A 5,5 g (15,4 mmol) de éster ter-butílico del ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico en 50 ml de acetato de etilo se añadieron 3,4 g (40,9 mmol, 2 eq) de acetato de sodio y 3,7 ml (26,6 mmol, 1,3 eq) de bromopiruvato de etilo a 5 °C. La reacción se continuó durante 16 h. Después de añadir agua, el compuesto se extrajo 3X con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El compuesto se recrystalizó en óxido diisopropílico para dar 5,53 g (15,43 mmol, 75%) de un sólido blanco.

A 54,2 g (0,15 mol) del compuesto anterior se añadieron 300 ml de ácido acético y la reacción se calentó hasta 100 °C durante 1 h 30. La mezcla se concentró, se añadió CH₂Cl₂ y la capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 45,7 g (0,13 mol, 89%) del compuesto ciclado deseado que se saponificó por adición de etanol (300 ml) y 16,1 ml (1,16 mol, 1,2 eq) de una solución de hidróxido de sodio (10 N) durante 16

h a temperatura ambiente. Después de concentrar al vacío y añadir agua (300 ml), lavando con CH_2Cl_2 , la solución se acidificó luego con AcOH. El compuesto que se precipita se filtró y se lavó con agua para dar 34,63 g (0,11 mol, 83%)
5 de un sólido blanco.

A 1,960 g (6,2 mmol) del ácido carboxílico libre bajo N_2 se añadieron 20 ml de DMF y 0,974 g (6,2 mmol, 1 eq) de decahidroquinolin-4-ol, 2,838 ml (21,9 mmol, 3,5 eq) de diisopropilamina y 2,4 g (6,2 mmol, 1 eq) de HBTU. La mezcla se
10 agitó a temperatura ambiente durante 16 h y la reacción se neutralizó con agua (100 ml) y el compuesto se extrajo con AcOEt (3X) y se lavó con una solución de NaHCO_3 , ácido cítrico al 15%, agua, solución saturada de NaCl y finalmente se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 2,42 g (5,3
15 mmol, 86%) de un aceite.

A 2,35 g (5,2 mmol) del material de partida en 20 ml de CH_2Cl_2 se añadieron a 5 °C 13 ml de una solución de HCl/dioxano (4 M/L). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después de concentrar al vacío, se añadió agua, el compuesto se lavó con
20 CH_2Cl_2 , luego se añadió solución de NaOH (10 N) y el compuesto se extrajo finalmente con CH_2Cl_2 , se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un aceite (1,30 g, 3,7 mmol, 71 %).

25 Se prepararon los siguientes compuestos de una manera

similar a la descrita con anterioridad (tabla 1).

Tabla 1

Ejemplo	Nombre	LC/MS
1.1	ciclohexil-ciclo-propil-amida del ácido 2-piperidin-4-il-tiazol-4-carboxílico	Tiempo de retención (Rt) = 1,3 M+1 = 334,1
1.2	(octahidro-quinolin-1-il)-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-metanona	Rt = 1,33 M+1 = 334,1

Ejemplo 2 - Método A

5 A 200 mg (0,5 mmol) de (octahidro-quinolin-1-il)-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-metanona en 2 ml de acetonitrilo se añadieron 94,9 mg (0,6 mmol, 1,2 eq) de carbonato de potasio y 62,6 µl (0,5 mmol, 1 eq) de cloruro de 4-fluorobenzoílo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20
10 h y la reacción se neutralizó con la adición de agua. El compuesto se extrajo con AcOEt y luego se purificó por cromatografía flash para obtener 79 mg (0,1 mmol, 29%) de un aceite.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera
15 similar a la descrita con anterioridad (tabla 2).

Tabla 2

Ejemplo	Nombre	MS
2.1	3,3-dimetil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona	Rt = 2,62 M+1 = 432,2
2.2	(octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona	M+1 = 439,2
2.3	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclohexancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1 = 440
2.4	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclopentancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1 = 430,2

2.5	ciclohexil- ciclopropil-amida del ácido 2-(1- ciclobutancarbonil- piperidin-4-il)- tiazol-4-carboxílico	M+1 = 416 7,82 (s, 2H) 4,40 (m, 1H) 3,75 (m, 2H), 3,32 (m, 5H) 3,07 (m, 2H) 2,67 (m, 2H) 2,05 (m, 6H) 1,73 (m, 6H) 1,57 (m, 2H) 1,23 (m, 2H) 0,53 (m, 2H) 0,37 (m, 2H)
2.6	ciclohexil- ciclopropil-amida del ácido 2-(1- ciclopropancarbonil- piperidin-4-il)- tiazol-4-carboxílico	M+1 = 402,2
2.7	ciclohexil-ciclo- propil-amida del ácido 2-[1-(3-ciclopentil- propionil)-piperidin- 4-il]-tiazol-4- carboxílico	M+1 = 458
2.8	ciclohexil-ciclo- propil-amida del ácido 2-[1-(2-etil-butiril)-	M+1 = 432,2

	piperidin-4-il]- tiazol-4-carboxílico	
2.9	ciclohexil- ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3,3- dimetil-butiril)- piperidin-4-il]- tiazol-4-carboxílico	M+1 = 432,2
2.10	ciclohexil-ciclopro- pil-amida del ácido 2- [1-(3-metil-butiril)- piperidin-4-il]- tiazol-4-carboxílico	M+1 = 418
2.11	ciclohexil-ciclopro- pil-amida del ácido 2- (1-isobutiril- piperidin-4-il)- tiazol-4-carboxílico	M+1 = 404
2.12	ciclohexil- ciclopropil-amida del ácido 2-(1-pentanoil- piperidin-4-il)- tiazol-4-carboxílico	M+1 = 418
2.13	ciclohexil-ciclopro-	M+1 = 390

	pil-amida del ácido 2- (1-propionil- piperidin-4-il)- tiazol-4-carboxílico	
2.14	ciclohexil-ciclopro- pil-amida del ácido 2- (1-acetil-piperidin-4- il)-tiazol-4- carboxílico	M+1 = 376
2.15	ciclohexil-ciclopro- pil-amida del ácido 2- [1-(piridin-3-car- bonil)-piperidin-4- il]-tiazol-4- carboxílico	M+1+439
2.16	ciclohexil-ciclopro- pil-amida del ácido 2- [1-(4-trifluorometoxi- benzoil)-piperidin-4- il]-tiazol-4- carboxílico	M+1 = 522
2.17	[2-(1-ciclohexancar- bonil-piperidin-4-il)- tiazol-4-il]- (octahidro-quinolin-1-	M+1 = 444,2

	il)-metanona	
2.18	[2-(1-ciclopentancar- bonil-piperidin-4-il)- tiazol-4-il]- (octahidro-quinolin-1- il)-metanona	M+1 = 430,2
2.19	[2-(1-ciclobutancar- bonil-piperidin-4-il)- tiazol-4-il]- (octahidro-quinolin-1- il)-metanona	M+1 = 416
2.20	[2-(1-ciclopropan- carbonil-piperidin-4- il)-tiazol-4-il]- (octahidro-quinolin-1- il)-metanona	M+1+402
2.21	3-ciclopentil-1-{4-[4- (octahidro-quinolin-1- carbonil)-tiazol-2- il]-piperidin-1-il}- propan-1-ona	M+1 = 458
2.22	2-etil-1-{4-[4- (octahidro-quinolin-1- carbonil)-tiazol-2-	M+1 = 432,2

	il]-piperidin-1-il}- butan-1-ona	
2.23	3-metil-1-{4-[4- (octahidro-quinolin-1- carbonil)-tiazol-2- il]-piperidin-1-il}- butan-1-ona	M+1 = 418
2.24	2-metil-1-{4-[4- (octahidro-quinolin-1- carbonil)-tiazol-2- il]-piperidin-1-il}- propan-1-ona	M+1 = 404
2.25	1-{4-[4-(octahidro- quinolin-1-carbonil)- tiazol-2-il]- piperidin-1-il}- pentan-1-ona	M+1 = 418
2.26	1-{4-[4-(octahidro- quinolin-1-carbonil)- tiazol-2-il]- piperidin-1-il}- propan-1-ona	M+1 = 390
2.27	1-{4-[4-(octahidro- quinolin-1-carbonil)-	M+1 = 376

	tiazol-2-il]- piperidin-1-il]- etanona	
2.28	(octahidro-quinolin-1-il)- {2-[1-(4-trifluorometoxi- benzoil)-piperidin-4-il]- tiazol-4-il]}- metanona	M+1 = 522
2.29	{2-[1-(4-fluoro- benzoil)-piperidin-4-il]- tiazol-4-il]}- (octahidro-quinolin-1-il)- metanona	M+1 = 456,2
2.30	{2-[1-(4-fluoro- benzoil)-piperidin-4-il]- tiazol-4-il]}-(4-hidroxi-octahidro- quinolin-1-il)- metanona	M+1 = 472,1
2.31	1-{4-[4-(4-hidroxi-octahidro- quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]- piperidin-1-il]}-2-(4-metoxi-fenil)-	M+1 = 498

	etanona	
2.32	éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-hidroxi- octahidro-quinolin-1- carbonil)-tiazol-2- il]-piperidin-1- carboxílico	M+1 = 450,2
2.33	ciclohexil- ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-fenil- butiril)-piperidin-4- il]-tiazol-4- carboxílico	M+1 = 480,2
2.34	ciclohexil- ciclopropil-amida del ácido 2-{1-[2-(4- metoxi-fenil)-acetil]- piperidin-4-il}- tiazol-4-carboxílico	M+1 = 482,1
2.35	ciclohexil- ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-fenoxi- acetil)-piperidin-4- il]-tiazol-4- carboxílico	M+1 = 468

2.36	éster ter-butílico del ácido 4-[4-(ci- clohexil-ciclopropil- carbamoil)-tiazol-2- il]-piperidin-1- carboxílico	M+1 = 434,1
2.37	1-{4-[4-(octahidro- quinolin-1-carbonil)- tiazol-2-il]- piperidin-1-il}-2- fenil-butan-1-ona	M+1 = 480
2.38	2-(4-metoxi-fenil)-1- {4-[4-(octahidro- quinolin-1-carbonil)- tiazol-2-il]- piperidin-1-il}- etanona	M+1 = 483
2.37	1-{4-[4-(octahidro- quinolin-1-carbonil)- tiazol-2-il]- piperidin-1-il}-2- fenoxi-etanona	M+1 = 468
2.38	éster ter-butílico del ácido 4-[4-(octahidro- quinolin-1-carbonil)-	

	tiazol-2-il]- piperidin-1- carboxílico	
2.39	2-fenil-1-{4-[4- (piperidin-1- carbonil)-tiazol-2- il]-piperidin-1-il}- butan-1-ona	M+1 = 426
2.40	2-(4-metoxi-fenil)-1- {4-[4-(piperidin-1- carbonil)-tiazol-2- il]-piperidin-1-il}- etanona	M+1 = 428
2.41	2-fenoxi-1-{4-[4-(pi- peridin-1-carbonil)- tiazol-2-il]- piperidin-1-il}- etanona	M+1 = 414
2.42	éster ter-butílico del ácido 4-[4-(piperidin- 1-carbonil)-tiazol-2- il]-piperidin-1- carboxílico	M+1 = 380,3
2.43	ciclohexil-metil-amida	M+1 = 454,1

	del ácido 2-[1-(2-fenil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	
2.44	ciclohexil-metil-amida del ácido 2-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico	M+1 = 456
2.45	ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1 = 442,1

Ejemplo 3 - Método B

A 200 mg (0,5 mmol) de (octahidro-quinolin-1-il)-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-metanona en 2 ml de DMF se añadieron 101,1 μ l (0,5 mmol, 1 eq) de 1-butil-4-isocianato-benceno. La mezcla se agitó a 55 °C durante 16 h y la reacción se neutralizó con la adición de agua. El compuesto se extrajo con AcOEt y luego se purificó por cromatografía flash para obtener 38 mg (0,07 mmol, 13%) de un aceite.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la descrita con anterioridad (tabla 3).

Tabla 3

Ejemplo	Nombre	MS
3.1	sec-butilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin- 1-carbonil)-tiazol-2-il]- piperidin-1-carboxílico	M+1 = 433
3.2	ter-butilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin- 1-carbonil)-tiazol-2-il]- piperidin-1-carboxílico	M+1 = 433 7,92 (m, 1H) 5,83 (s, 1H) 4,02 (m, 2H) 3,84 (m, 1H) 3,21 (m, 2H) 2,78 (m, 4H) 2,02-1,32 (m, 16H) 1,27 (s, 9H)
3.3	propilamida del ácido 4- [4-(octahidro-quinolin-1- carbonil)-tiazol-2-il]- piperidin-1-carboxílico	M+1 = 419
3.4	etilamida del ácido 4-[4- (octahidro-quinolin-1- carbonil)-tiazol-2-il]- piperidin-1-carboxílico	M+1 = 405
3.5	ciclopentilamida del áci-	M+1 = 445

	do 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	
3.6	isopropilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1 = 419
3.7	pentilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1 = 447
3.8	sec-butilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1 = 433
3.9	ter-butilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1 = 433
3.10	propilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-	M+1 = 419

	ciclopropil-carbamoil)- tiazol-2-il]-piperidin-1- carboxílico	
3.11	etilamida del ácido 4-[4- (ciclohexil-ciclopropil- carbamoil)-tiazol-2-il]- piperidin-1-carboxílico	M+1 = 405
3.12	ciclopentilamida del áci- do 4-[4-(ciclohexil- ciclopropil-carbamoil)- tiazol-2-il]-piperidin-1- carboxílico	M+1 = 445
3.13	isopropilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil- ciclopropil-carbamoil)- tiazol-2-il]-piperidin-1- carboxílico	M+1 = 419
3.14	pentilamida del ácido 4- [4-(ciclohexil- ciclopropil-carbamoil)- tiazol-2-il]-piperidin-1- carboxílico	M+1 = 447
3.15	4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(4-hidroxi-	M+1 = 513,2

	octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	
3.16	(4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1 = 525,2
3.17	ácido 3-({4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico	M+1 = 449,1
3.18	(4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1 = 509
3.19	4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1 = 497,1
3.20	ácido 3-({4-[4-	M+1 = 449,1

	(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico	
3.21	(4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1 = 509
3.22	4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1 = 497,1
3.23	ácido 3-({4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico	M+1 = 395
3.24	(4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1 = 455,1
3.25	4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(piperidin-1-	M+1 = 443

	carbonil)-tiazol-2-il]- piperidin-1-carboxílico	
3.26	ácido 3-({4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico	M+1 = 423
3.27	(4-butyl-fenil)-amida del ácido 4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1 = 483
3.28	4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1 = 471,1

Ejemplo 4 - Método C

A 200 mg (0,5 mmol) de (octahidro-quinolin-1-il)-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-metanona en 2 ml de acetonitrilo se añadieron 94,9 mg (0,6 mmol, 1,2 eq) de carbonato de potasio y 44,3 µl (0,5 mmol, 1 eq) de cloruro de metansulfonilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y la reacción se neutralizó con la adición de agua. El compuesto se extrajo con AcOEt y luego se purificó por cromato-

grafía flash para obtener 69 mg (0,1 mmol, 28%) de un aceite.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la descrita con anterioridad (tabla 4).

5 Tabla 4

Ejemplo	Nombre	MS
4.1	(octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-trifluorom-tansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona	M+1 = 466
4.2	{2-[1-(butan-1-sulfo-nil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1 = 454,1
4.3	(octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(propan-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona	M+1 = 440
4.4	[2-(1-etansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-	M+1 = 426

	quinolin-1-il)-metanona	
4.5	ciclohexil-ciclopropil- amida del ácido 2-(1- trifluorometansulfonil- piperidin-4-il)-tiazol- 4-carboxílico	M+1 = 466
4.6	ciclohexil-ciclopropil- amida del ácido 2-[1- (butan-1-sulfonil)- piperidin-4-il]-tiazol- 4-carboxílico	M+1 = 454,1
4.7	ciclohexil-ciclopropil- amida del ácido 2-[1- (propan-2-sulfonil)- piperidin-4-il]-tiazol- 4-carboxílico	M+1 = 454,1
4.8	ciclohexil-ciclopropil- amida del ácido 2-[1- (propan-1-sulfonil)- piperidin-4-il]-tiazol- 4-carboxílico	M+1 = 440
4.9	ciclohexil-ciclopropil- amida del ácido 2-(1- etansulfonil-piperidin-	M+1 = 426

	4-il)-tiazol-4-carboxílico	
4.10	(octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona	M+1 = 480
4.11	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1 = 480
4.12	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1 = 558
4.13	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-fluoro-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1 = 492

4.14	(octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona	M+1 = 558
4.15	{2-[1-(4-fluoro-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1 = 492
4.16	{2-[1-(4-fluoro-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1 = 508,1
4.17	(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona	M+1 = 428,1
4.18	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-piridin-4-il-	M+1 = 503

	etansulfonil)- piperidin-4-il]-tiazol- 4-carboxílico	
4.19	piperidin-1-il-{2-[1- (2-piridin-4-il- etansulfonil)- piperidin-4-il]-tiazol- 4-il}-metanona	M+1 = 449
4.20	ciclohexil-ciclopropil- amida del ácido 2-[1- (4-metoxi- bencensulfonil)- piperidin-4-il]-tiazol- 4-carboxílico	M+1 = 504
4.21	ciclohexil-ciclopropil- amida del ácido 2-[1- (4-ter-butil- bencensulfonil)- piperidin-4-il]-tiazol- 4-carboxílico	M+1 = 530,2
4.22	ciclohexil-ciclopropil- amida del ácido 2-(1- metansulfonil- piperidin-4-il)-tiazol- 4-carboxílico	M+1 = 412,1

4.23	{2-[1-(4-metoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1 = 504
4.24	{2-[1-(4-ter-butil-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1 = 530,2
4.25	[2-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1 = 412,1
4.26	{2-[1-(4-metoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-piperidin-1-il-metanona	M+1 = 450 7,83 (s, 1H) 7,61 (d, 2H) 7,11 (d, 2H) 3,53 (m, 6H) 3,27 (s, 3H) 2,99 (m, 1H) 2,38 (m, 2H) 2,01 (m, 2H) 1,53 (m, 8H)
4.27	{2-[1-(4-ter-butil-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-piperidin-1-il-	M+1 = 476

	metanona	
4.28	[2-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il-metanona	M+1 = 358,1
4.29	ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(4-metoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1 = 478,1
4.30	ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(4-terbutil-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1 = 504 8,02 (s, 1H) 7,62 (m, 4H) 2,03 (m, 2H) 3,02 (m, 3H) 2,43 (s, 3H) 2,37 (m, 1H) 2,03 (m, 2H) 1,76 (m, 2H) 1,60 (m, 6H) 1,25 (s, 9H) 1,08 (m, 2H) 0,84 (m, 2H)
4.31	ciclohexil-metil-amida del ácido 2-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1 = 386

Ejemplo 5 - Método D

A 200 mg (0,6 mmol) de (octahidro-quinolin-1-il)-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-metanona en 3 ml de DMF se añadieron 165,7 mg (1,2 mmol, 2 eq) de carbonato de potasio, 10 mg (0,06 mmol, 0,1 eq) de yoduro de sodio y 77,28 µl de 1-bromobutano. La mezcla se agitó a 100 °C durante 20 h y la reacción se neutralizó con la adición de agua. El compuesto se extrajo con AcOEt y luego se purificó por cromatografía flash para obtener 202 mg (0,5 mmol, 86%) de un aceite.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la descrita con anterioridad (tabla 5).

Tabla 5

Ejemplo	Nombre	MS
5.1	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1 = 430,2
5.2	[2-(1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1 = 430,2
5.3	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-	M+1 = 444,2

	ciclohexil-etil)- piperidin-4-il]-tiazol- 4-carboxílico	
5.4	ciclohexil-ciclopropil- amida del ácido 2-[1- (tetrahidro-piran-2- ilmetil)-piperidin-4- il]-tiazol-4-carboxílico	M+1 = 432,2
5.5	ciclohexil-ciclopropil- amida del ácido 2-(1- cianometil-piperidin-4- il)-tiazol-4-carboxílico	M+1 = 373,1
5.6	ciclohexil-ciclopropil- amida del ácido 2-(1- carbamoilmetil- piperidin-4-il)-tiazol- 4-carboxílico	M+1 = 391,1
5.7	ciclohexil-ciclopropil- amida del ácido 2-(1- pentil-piperidin-4-il)- tiazol-4-carboxílico	M+1 = 404,1
5.8	ciclohexil-ciclopropil- amida del ácido 2-(1- isobutil-piperidin-4-	M+1 = 390,2

	il)-tiazol-4-carboxílico	
5.9	ciclohexil-ciclopropil- amida del ácido 2-[1-(3- metil-butyl)-piperidin- 4-il]-tiazol-4- carboxílico	M+1 = 404,1
5.10	ciclohexil-ciclopropil- amida del ácido 2-(1- butyl-piperidin-4-il)- tiazol-4-carboxílico	M+1 = 390,2
5.11	{2-[1-(2-ciclohexil- etil)-piperidin-4-il]- tiazol-4-il}-(octahidro- quinolin-1-il)-metanona	M+1 = 444,2
5.12	(octahidro-quinolin-1- il)-{2-[1-(tetrahydro- piran-2-ilmetil)- piperidin-4-il]-tiazol- 4-il}-metanona	M+1 = 432,2
5.13	{4-[4-(octahidro- quinolin-1-carbonil)- tiazol-2-il]-piperidin- 1-il}-acetonitrilo	M+1 = 373,1
5.14	2-{4-[4-(octahidro-	M+1 = 391,1

	quinolin-1-carbonil)- tiazol-2-il]-piperidin- 1-il}-acetamida	
5.15	(octahidro-quinolin-1- il)-[2-(1-pentil- piperidin-4-il)-tiazol- 4-il]-metanona	M+1 = 404,1
5.16	[2-(1-isobutil- piperidin-4-il)-tiazol- 4-il]-(octahidro- quinolin-1-il)-metanona	M+1 = 390,2
5.17	{2-[1-(3-metil-butyl)- piperidin-4-il]-tiazol- 4-il}-(octahidro- quinolin-1-il)-metanona	M+1 = 404,1
5.18	[2-(1-butyl-piperidin-4- il)-tiazol-4-il]- (octahidro-quinolin-1- il)-metanona	M+1 = 390,2

Ejemplo 6 - Inhibition de 11-β-HSD-1 enzyme assai

La enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11-beta-HSD1) humana recombinante se expresó en *E. coli*. Se adquirieron fracciones microsomales hepáticas de ratas y 5 ratones de TEBU.

El ensayo de enzima 11-beta-HSD1 se realizó en placas

de microtitulación de 96 cavidades en un volumen total de 100 µl que contenía 30 mM de buffer Hepes, pH 7,4 con 1 mM de EDTA, mezcla de sustrato de cortisona / NADPH (200 nM / 200 µM), G-6-P (1 mM) e inhibidores en diluciones seriadas.

5 Las reacciones se iniciaron por adición de 10 µl de 11-β-HSD-1 (3 µg) de *E. coli*, o como fracciones microsomales provenientes de hígado de rata y ratón (2,5 µg). Después de mezclar, las placas se agitaron durante 150 minutos a 37 °C. Las reacciones se terminaron con 10 µl de solución de detención de ácido 18-beta-glicirretínico. Las determinaciones de

10 los niveles de cortisol en las preparaciones de 11 beta-HSD1 se monitorearon por HTRF (ensayo de HTRF cortisol de Cis bio international).

La actividad se expresa en % de control o concentración para inhibir el 50% de la actividad de la enzima (IC₅₀) (ta-

15 bla 6).

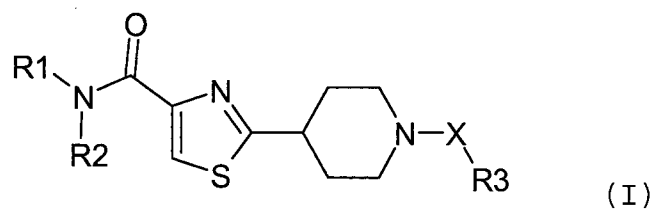
Tabla 6

Compuesto	Inhibición de 11-β-HSD-1 humana IC50 (µM o nM) o % de control a 1 µM	Inhibición de 11-β-HSD-1 murina IC50 (µM o nM) o % de control a 1 µM
1.1	1,20 µM	0,290 µM
1.2	27%	-
2.1	92 nM	51 %
2.7	420 nM	630 nM

2.17	200 nM	340 nM
2.18	130 nM	490 nM
3.1	270 nM	470 nM
3.7	340 nM	59 nM
3.22	53 nM	500 nM
4.1	32 nM	330 nM
4.2	93 nM	210 nM
4.11	720 nM	-
4.18	1 µM	49 %
4.20	280 nM	1 µM

REIVINDICACIONES

1. Uso de un derivado de tiazol de acuerdo con la fórmula (I)



5 en donde:

R1, R2 son, de modo independiente entre sí, alquilo, cicloalquilo o heterociclilo, en donde el alquilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo, cicloalquilo o hidroxilo o R1, R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo mono- o bicíclico saturado que contiene 3-20, con preferencia, 6-10 átomos, que opcionalmente contiene al menos otro heteroátomo seleccionado de N, S u O y que opcionalmente está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo, hidroxilo, =O (oxígeno del carbonilo), arilo o heteroarilo;

R3 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aril-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aril-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo está opcionalmente sustituido

con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, $C(O)OH$, CN , $C(O)-NH_2$, carbamoílo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxi-fenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquiloxi, alquil

5 C1-C4-oxi, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquiloxicarbonilo, alquil C1-C4-oxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquil C1-C4-carbonilo, R_4R_5-N -alquil C1-C4-oxi o alquil C1-C4- $S(O)_n$, en donde n es 0, 1 ó 2;

10 R_4 , R_5 son, de modo independiente entre sí, alquilo o cicloalquilo;

X es un enlace directo, $C(O)$, $C(O)O$, $S(O)_2$ o $C(O)NH$; y sus sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en

15 todas las proporciones, como inhibidor de 11- β -HSD-1.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde de acuerdo con la fórmula (I)

R_1 , R_2 son, de modo independiente entre sí, alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos

20 un sustituyente seleccionado de alquilo, cicloalquilo o hidroxilo.

3. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde de acuerdo con la fórmula (I)

25 R_1 , R_2 son, de modo independiente entre sí, metilo, ci-

clopropilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo, cicloalquilo o hidroxilo.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde de acuerdo con la fórmula (I)

R1, R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo mono- o bicíclico saturado que contiene 6-10 átomos, que opcionalmente está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo, hidroxilo, =O (oxígeno del carbonilo), arilo o heteroarilo.

5. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, en donde de acuerdo con la fórmula (I)

R1, R2 y el nitrógeno al que están unidos forman piperidina u octahidroquinolina, que opcionalmente está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo, hidroxilo, =O (oxígeno del carbonilo), arilo o heteroarilo.

6. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde de acuerdo con la fórmula (I)

X es un enlace directo;

R3 es alquilo, cicloalquil-alquilo o heterociclil-alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoilo, acetamida, alquilo,

arilo, fenilo, metoxi-fenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquiloxi, alquil C1-C4-oxi, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquiloxicarbonilo, alquil C1-C4-oxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquil C1-C4-carbonilo, R4R5-N-alquil C1-C4-oxi o alquil C1-C4-S(O)_n, en donde n es 0, 1 ó 2.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde de acuerdo con la fórmula (I)

10 X es un enlace directo;
R3 es ciclohexil-metilo, ciclohexil-etilo, tetrahidropiril-metilo, ciano-metilo, pentilo, isobutilo, butilo, metil-butilo o aminocarbonil-metilo.

8. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde de acuerdo con la fórmula (I)

X es C(O) o C(O)O;
R3 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoílo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxi-fenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquiloxi, alquil C1-C4-oxi, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquiloxicarbonilo, alquil C1-C4-oxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquil C1-C4-carbonilo, R4R5-N-alquil C1-C4-oxi

o alquil C1-C4-S(O)_n, en donde n es 0, 1 ó 2.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde de acuerdo con la fórmula (I)

X es C(O) o C(O)O;

5 R3 es metilo, etilo, propilo, dimetil-propilo, butilo, pentilo, ter.-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-
pentilo, ciclohexilo, fenilo o piridinilo, opcio-
nalmente sustituido con al menos un sustituyente se-
leccionado de halógeno, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-
10 NH₂, carbamoílo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxi-fenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alqui-
loxi, alquil C1-C4-oxi, metoxi, trifluorometilo, tri-
fluorometoxi, trifluorometiltio, alquiloxicarbonilo,
alquil C1-C4-oxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquil
15 C1-C4-carbonilo, R4R5-N-alquil C1-C4-oxi o alquil C1-
C4-S(O)_n, en donde n es 0, 1 ó 2.

10. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 5, en donde de acuerdo con la fórmula (I)

X es C(O)NH;

20 R3 es alquilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituido
con al menos un sustituyente seleccionado de halóge-
no, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoílo, ace-
tamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxi-fenilo, fluo-
rofenilo, fenoxi, ariloxi, alquiloxi, alquil C1-C4-
25 oxi, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, tri-

fluorometiltio, alquiloxicarbonilo, alquil C1-C4-oxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquil C1-C4-carbonilo, R4R5-N-alquil C1-C4-oxi o alquil C1-C4-S(O)_n, en donde n es 0, 1 ó 2.

5 11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde de acuerdo con la fórmula (I)

X es C(O)NH;

R3 es etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo o ciclopentilo.

10 12. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde de acuerdo con la fórmula (I)

X es S(O)₂;

R3 es alquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo o heteroaril-alquilo, opcionalmente sustituido con al menos
 15 un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoílo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxi-fenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquiloxi, alquil C1-C4-oxi, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquiloxicarbonilo, alquil C1-C4-oxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquil C1-C4-carbonilo, R4R5-N-alquil C1-C4-oxi o alquil C1-C4-S(O)_n, en donde n es 0, 1 ó 2.

20 13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde de acuerdo con la fórmula (I)

25 X es S(O)₂;

R3 es metilo, etilo, propilo, butilo, fenil-metilo, piridinil-etilo o tiofenilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoílo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxi-fenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquiloxi, alquil C1-C4-oxi, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquiloxicarbonilo, alquil C1-C4-oxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquil C1-C4-carbonilo, R₄R₅-N-alquil C1-C4-oxi o alquil C1-C4-S(O)_n, en donde n es 0, 1 ó 2.

14. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el derivado de tiazol está seleccionado del grupo que consiste en:

- 15 a) 3,3-dimetil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
- b) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- c) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclohexancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 20 d) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclopentancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 25 e) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-

- ciclobutancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- f) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclopropancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 5 g) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-ciclopentil-propionil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- h) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-etil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 10 i) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- j) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 15 k) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-isobutiril-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- l) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-pentanoil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 20 m) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-propionil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- n) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-acetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- o) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 25

- p) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- q) [2-(1-ciclohexancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
5
- r) [2-(1-ciclopentancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- s) [2-(1-ciclobutancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 10 t) [2-(1-ciclopropancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- u) 3-ciclopentil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
- v) 2-etil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
15
- w) 3-metil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
- x) 2-metil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
- 20 y) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pentan-1-ona
- z) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
- aa) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
25

- bb) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(4-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- cc) {2-[1-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 5 dd) {2-[1-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- ee) 1-{4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-(4-metoxi-fenil)-etanona
- 10 ff) éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- gg) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-fenil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 15 hh) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico
- ii) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 20 jj) éster ter-butílico del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- kk) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenil-butan-1-ona
- 25 ll) 2-(4-metoxi-fenil)-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-

- carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- mm) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-
piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona
- nn) éster ter-butílico del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-
5 1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- oo) 2-fenil-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-
piperidin-1-il}-butan-1-ona
- pp) 2-(4-metoxi-fenil)-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-
tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- 10 qq) 2-fenoxi-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-
piperidin-1-il}-etanona
- rr) éster ter-butílico del ácido 4-[4-(piperidin-1-
carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ss) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(2-fenil-
15 butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- tt) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-{1-[2-(4-metoxi-
fenil)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico
- uu) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(2-fenoxi-
acetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 20 vv) sec-butilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-
carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ww) ter-butilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-
carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- xx) propilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-
25 carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- yy) etilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- zz) ciclopentilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 5 aaa) isopropilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- bbb) pentilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ccc) sec-butilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 10 ddd) ter-butilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- eee) propilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 15 fff) etilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ggg) ciclopentilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 20 hhh) isopropilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- iii) pentilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- jjj) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(4-hidroxioctahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-
- 25

- piperidin-1-carboxílico
- kkk) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 5 lll) ácido 3-({4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- mmm) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 10 nnn) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ooo) ácido 3-({4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- 15 ppp) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- qqq) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 20 rrr) ácido 3-({4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- sss) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 25

- ttt) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- uuu) ácido 3-({4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- 5 vvv) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- www) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- xxx) (octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-trifluorometansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona
- 10 yyy) {2-[1-(butan-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- zzz) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(propan-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- 15 aaaa) [2-(1-etansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- bbbb) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-trifluorometansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 20 cccc) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(butan-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- dddd) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(propan-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 25 eeee) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-

- (propan-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- ffff) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-etansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 5 gggg) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- hhhh) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 10 iiiii) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- jjjj) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-fluoro-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 15 kkkk) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- llll) {2-[1-(4-fluoro-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 20 mmmm) {2-[1-(4-fluoro-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- nnnn) (4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona
- 25

- oooo) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-piridin-4-il-etansulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 5 pppp) piperidin-1-il-{2-[1-(2-piridin-4-il-etansulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- qqqq) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-metoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 10 rrrr) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-ter-butil-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- ssss) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 15 tttt) {2-[1-(4-metoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- uuuu) {2-[1-(4-ter-butil-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- vvvv) [2-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 20 wwww) {2-[1-(4-metoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-piperidin-1-il-metanona
- xxxx) {2-[1-(4-ter-butil-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-piperidin-1-il-metanona
- 25 yyyy) [2-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il-metanona

- zzzz) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(4-metoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 5 aaaaa) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(4-ter-butil-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- bbbbb) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 10 ccccc) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- ddddd) [2-(1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 15 eeeee) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-ciclohexil-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- ffffff) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 20 ggggg) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-cianometil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- hhhhh) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 25 iiiii) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-pentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico

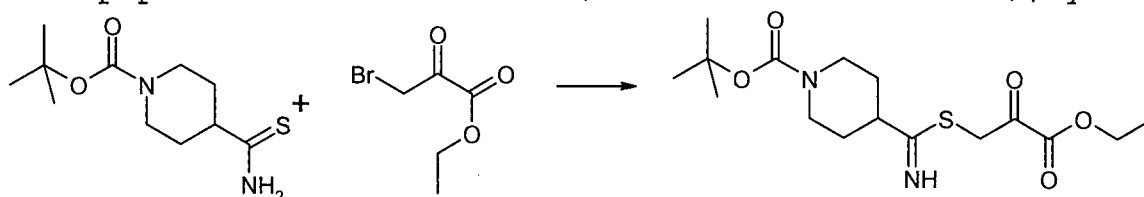
- jjjjj) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- kkkkk) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-metil-butyl)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 5 lllll) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-butyl-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- mmmmm) {2-[1-(2-ciclohexil-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- nnnnn) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- 10 ooooo) {4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-acetonitrilo
- ppppp) 2-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida
- 15 qqqqq) (octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-pentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona
- rrrrr) [2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- sssss) {2-[1-(3-metil-butyl)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 20 ttttt) [2-(1-butyl-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona

15. Proceso de preparación de un derivado de tiazol de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que

25 comprende las etapas:

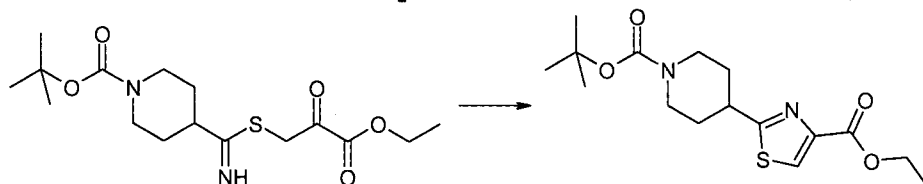
a) se hace reaccionar éster ter-butílico del ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico con bromopiruvato de etilo para obtener éster ter-butílico del ácido 4-(2-etoxycarbonil-2-oxo-etilsulanilcarbonimidoil)-

5 piperidin-1-carboxílico ("reacción de adición"), y

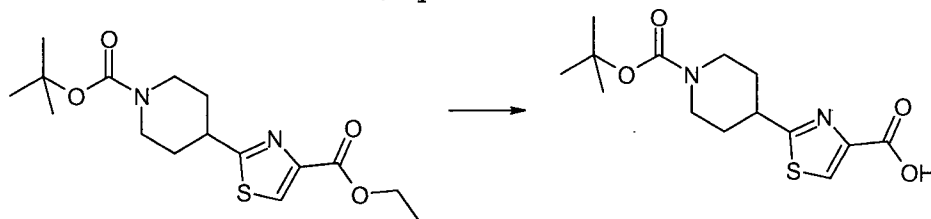


b) se convierte el éster ter-butílico del ácido 4-(2-etoxycarbonil-2-oxo-etilsulanilcarbonimidoil)-

10 piperidin-1-carboxílico en éster ter-butílico del ácido 4-(4-etoxycarbonil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico ("ciclación"), y



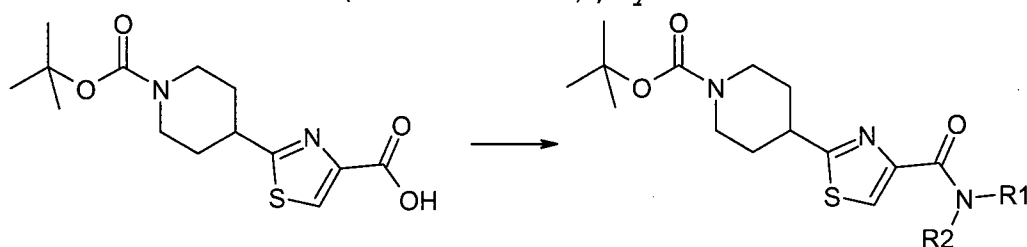
c) se hace reaccionar éster ter-butílico del ácido 4-(4-etoxycarbonil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico con
15 un ácido para obtener éster ter-butílico del ácido 4-(4-carboxi-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico ("acidificación 1"), y



d) se hace reaccionar éster ter-butílico del ácido 4-(4-

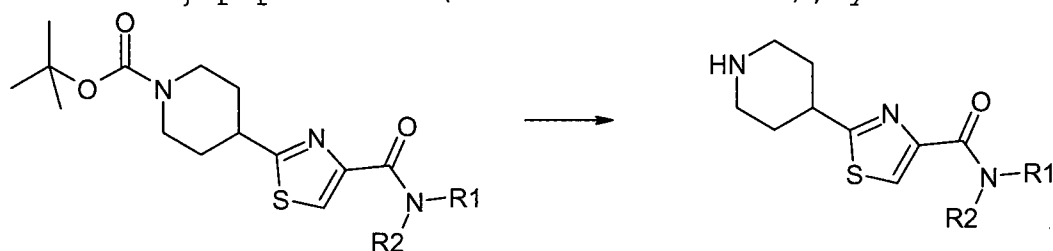
carboxi-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico con R1-NH-R2, donde R1, R2 tienen el significado definido con anterioridad, para obtener éster ter-butílico del ácido 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico ("amidación"), y

5



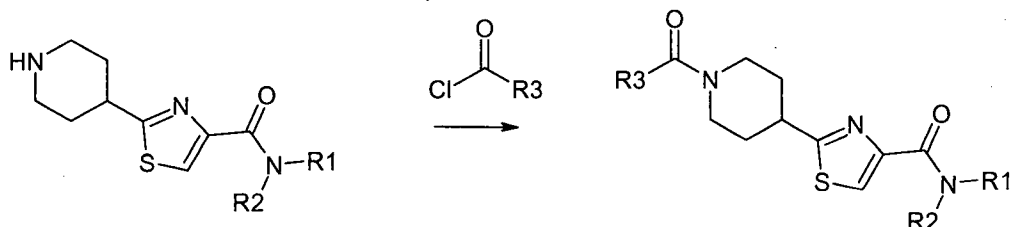
e) se hace reaccionar éster ter-butílico del ácido 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico con un ácido para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina ("acidificación 2"), y

10

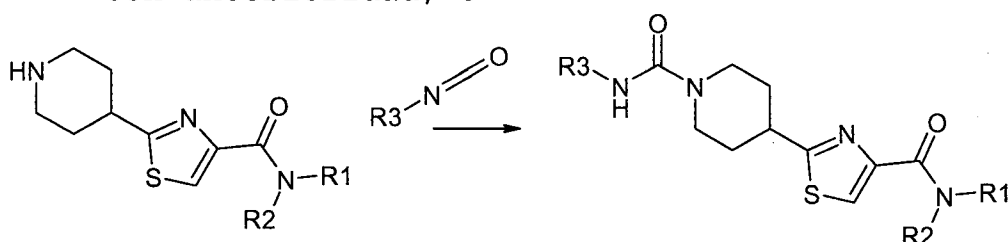


f1) se hace reaccionar 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina con cloruro de acilo para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carbonil-R3 ("acilación"), donde R3 tiene el significado definido con anterioridad, o

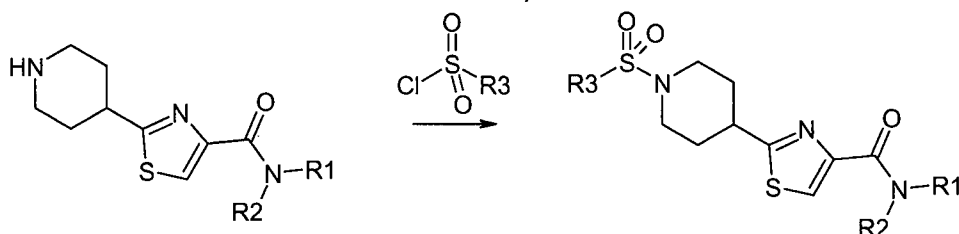
15



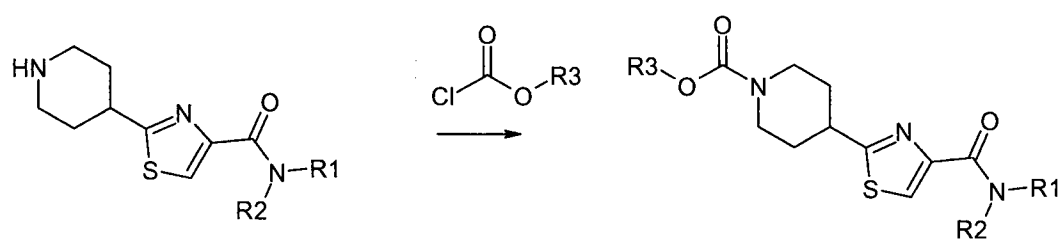
f2) se hace reaccionar 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina con isocianato para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carbamoil-R3 ("carbamoilación"), donde R3 tiene el significado definido con anterioridad, o



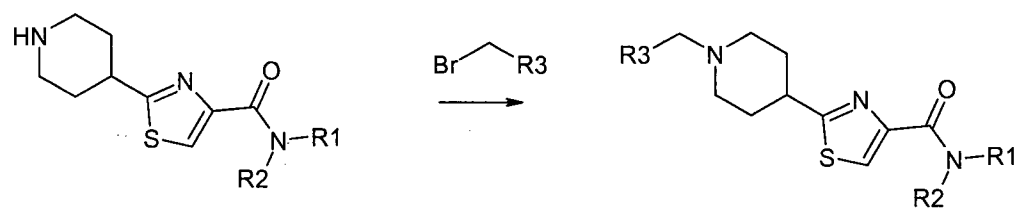
f3) se hace reaccionar 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina con cloruro de sulfonilo para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-sulfonil-R3 ("sulfonilación"), donde R3 tiene el significado definido con anterioridad, o



f4) se hace reaccionar 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina con carboxi-cloruro para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxil-R3 ("carboxilación"), donde R3 tiene el significado definido con anterioridad, o



f5) se hace reaccionar 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina con un bromuro para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-R3 ("alquilación"),
5 donde R3 tiene el significado definido con anterioridad.



16. Medicamento que comprende al menos un derivado de tiazol de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a
10 14 para usar en el tratamiento y/o la prevención de condiciones fisiológicas y/o patofisiológicas, que con causadas, mediadas y/o propagadas por altos niveles de cortisol.

17. Medicamento que comprende al menos un derivado de tiazol de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a
15 14 para usar en el tratamiento y/o la prevención de condiciones fisiológicas y/o patofisiológicas seleccionadas del grupo que consiste en síndrome metabólico, diabetes, en especial diabetes mellitus no insulín dependiente, prediabetes, resistencia a la insulina, baja tolerancia a la glucosa,
20 sa, hiperglucemia, obesidad y trastornos relacionados con el

peso, trastornos de los lípidos tales como dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL o altos niveles de LDL, glaucoma, osteoporosis, efectos mediados por glucocorticoides sobre la
5 función neuronal, tales como alteración cognitiva, ansiedad o depresión, enfermedad neurodegenerativa, trastornos inmunes tales como tuberculosis, lepra o psoriasis, hipertensión, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedades cardiovasculares, pancreatitis, retinopatía,
10 neuropatía y nefropatía.

18. El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 17, en donde dicho medicamento comprende al menos una sustancia adicional farmacológicamente activa.

15 19. El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 17, en donde el medicamento se aplica antes y/o durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia adicional farmacológicamente activa.

20 20. Derivados de tiazol seleccionados del grupo que consiste en:

- a) 3,3-dimetil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
- b) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- 25 c) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-

- ciclohexancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- d) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclopentancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 5 e) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclobutancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- f) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclopropancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 10 g) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-ciclopentil-propionil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 15 h) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-etil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- i) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 20 j) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- k) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-isobutiril-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- l) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-pentanoil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 25

- m) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-propionil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- n) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-acetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 5 o) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- p) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 10 q) [2-(1-ciclohexancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- r) [2-(1-ciclopentancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 15 s) [2-(1-ciclobutancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- t) [2-(1-ciclopropancarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- u) 3-ciclopentil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
- 20 v) 2-etil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
- w) 3-metil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
- 25 x) 2-metil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-

- tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
- y) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pentan-1-ona
- z) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
- 5 aa) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- bb) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(4-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- 10 cc) {2-[1-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- dd) {2-[1-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- ee) 1-{4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-(4-metoxi-fenil)-etanona
- 15 ff) éster ter-butílico del ácido 4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 20 gg) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-fenil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- hh) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico
- 25 ii) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-

- fenoxi-acetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- jj) éster ter-butílico del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 5 kk) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenil-butan-1-ona
- ll) 2-(4-metoxi-fenil)-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- mm) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona
- 10 nn) éster ter-butílico del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- oo) 2-fenil-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
- 15 pp) 2-(4-metoxi-fenil)-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- qq) 2-fenoxi-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- 20 rr) éster ter-butílico del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ss) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(2-fenil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- tt) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico
- 25

- uu) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- vv) sec-butilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 5 ww) ter-butilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- xx) propilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- yy) etilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 10 zz) ciclopentilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- aaa) isopropilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 15 bbb) pentilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ccc) sec-butilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 20 ddd) ter-butilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- eee) propilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 25 fff) etilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-

- carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ggg) ciclopentilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 5 hhh) isopropilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- iii) pentilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 10 jjj) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(4-hidroxioctahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- kkk) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(4-hidroxioctahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 15 lll) ácido 3-({4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- mmm) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 20 nnn) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ooo) ácido 3-({4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- 25

- ppp) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 5 qqq) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- rrr) ácido 3-({4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- 10 sss) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ttt) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- uuu) ácido 3-({4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- 15 vvv) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- www) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 20 xxx) (octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-trifluorometansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona
- yyy) {2-[1-(butan-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 25

- zzz) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(propan-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- aaaa) [2-(1-etansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 5 bbbb) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-trifluorometansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- cccc) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(butan-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 10 dddd) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(propan-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- eeee) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(propan-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- ffff) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-
15 etansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- gggg) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- hhhh) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(tiofen-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 20 iii) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- jjjj) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-fluoro-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-
25 carboxílico

- kkkk) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(4-trifluorometoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- 5 llll) {2-[1-(4-fluoro-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- mmmm) {2-[1-(4-fluoro-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- nnnn) (4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona
- 10 oooo) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-piridin-4-il-etansulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- pppp) piperidin-1-il-{2-[1-(2-piridin-4-il-etansulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- 15 qqqq) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-metoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- rrrr) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-terbutil-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 20 ssss) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- tttt) {2-[1-(4-metoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 25

- uuuu) {2-[1-(4-ter-butil-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-
tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- vvvv) [2-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-
(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 5 www) {2-[1-(4-metoxi-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-
tiazol-4-il}-piperidin-1-il-metanona
- xxxx) {2-[1-(4-ter-butil-bencensulfonil)-piperidin-4-il]-
tiazol-4-il}-piperidin-1-il-metanona
- yyyy) [2-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-
10 piperidin-1-il-metanona
- zzzz) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(4-metoxi-
bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- aaaaa) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(4-ter-butil-
bencensulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 15 bbbbb) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-(1-metansulfonil-
piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- cccc) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-
ciclohexilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- ddddd) [2-(1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-
20 (octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- eeee) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-
ciclohexil-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-
carboxílico
- fffff) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-
25 (tetrahidro-piran-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-tiazol-

4-carboxílico

- ggggg) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-cianometil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- hhhhh) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 5 iiiii) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-pentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- jjjjj) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 10 kkkkk) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- lllll) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-butil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- mmmmm) {2-[1-(2-ciclohexil-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 15 nnnnn) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- ooooo) {4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-acetonitrilo
- 20 ppppp) 2-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida
- qqqqq) (octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-pentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona
- rrrrr) [2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 25

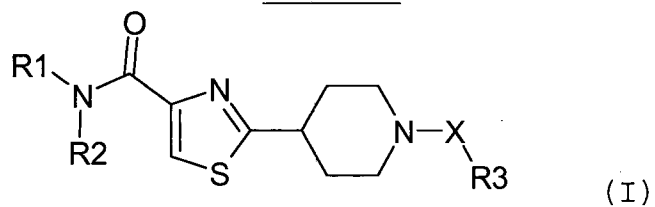
sssss) {2-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-
(octahidro-quinolin-1-il)-metanona

ttttt) [2-(1-butil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-
quinolin-1-il)-metanona

5 21. Composición farmacéutica que comprende una canti-
dad terapéuticamente efectiva de al menos un derivado de
tiazol de acuerdo con la reivindicación 20.

22. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivin-
dicación 21, en donde contiene al menos un compuesto adicio-
10 nal seleccionado del grupo que consiste en excipientes,
auxiliares, coadyuvantes, diluyentes, portadores fisiológi-
camente aceptables y/o sustancia adicional farmacéuticamente
activa distinta del derivado de tiazol de acuerdo con la
reivindicación 20.

15 23. Kit que comprende una cantidad terapéuticamente
efectiva de al menos un derivado de tiazol de acuerdo con la
reivindicación 20 y/o al menos una composición farmacéutica
de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 22 y
una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otra sus-
20 tancia farmacológicamente activa distinta del derivado de
tiazol de acuerdo con la reivindicación 20.

RESUMEN

La presente invención se refiere a derivados de NIP
tiazol de la fórmula (I) como inhibidores selectivos de la
5 enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11-β-
HSD-1) y al uso de tales compuestos para el tratamiento y la
prevención de síndrome metabólico, diabetes, resistencia a
la insulina, obesidad, trastornos de los lípidos, glaucoma,
osteoporosis, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión,
10 trastornos inmunes, hipertensión y otras enfermedades y con-
diciones patológicas.

274

147A-P
4.35
08/04/2009

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P08/065-ob/rg	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2009/002607	International filing date (day/month/year) 08/04/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 05/05/2008
Applicant MERCK PATENT GMBH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6b/s(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

COMPOUNDS AND METHODS FOR INHIBITING NHE-MEDIATED ANTIPORT IN THE TREATMENT OF DISORDERS ASSOCIATED WITH FLUID RETENTION OR SALT OVERLOAD AND GASTROINTESTINAL TRACT DISORDERS

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/002607

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61P3/06 A61P3/04 A61P1/18 A61P3/10 A61P9/12
A61P3/08 A61P5/46 A61P9/10 A61P13/00 A61P17/06
A61P19/10 A61P25/22 A61P25/24 A61P25/28 A61P27/06

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)

A61P A61K

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.
X	US 2006/069102 A1 (LEBAN JOHANN [DE] ET AL) 30 March 2006 (2006-03-30) pages 3,4, paragraph 28 - paragraph 53 page 23; compounds 63, 73 page 22; compound 35 page 18; compound 1 page 19; compounds 8,11,12 page 12, line 8, paragraph 203 - line 14 page 12, line 50, paragraph 206 page 13, lines 11,12,14, paragraph 206 page 13, line 10, paragraph 210 - line 14 page 14, line 46, paragraph 213 page 16, paragraph 239 ----- -/--	1-13, 16-19

☒ 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 February 2010

Date of mailing of the international search report

02/07/2010

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

Opravz, Petra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/002607

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/231263 A1 (QIU JUN [US] ET AL) 4 October 2007 (2007-10-04) page 43 - page 44; table 1; compounds 1-3 page 44, paragraph 767 - paragraph 770 page 44, right-hand column, paragraph 768	1,8-9, 16-19
X	EP 1 832 568 A1 (SALTIGO GMBH [DE]) 12 September 2007 (2007-09-12) page 4, line 1 - line 58 page 5, line 1 - line 45 page 11; compound XII page 13; compound XXVII page 6, line 31, paragraph 54 page 22, paragraph 94	1,4,8, 16-19
X	WO 2007/104557 A2 (4SC AG [DE]; LEBAN JOHANN [DE]; SCHMITT HARALD [DE]; WOLF KRISTINA [DE]) 20 September 2007 (2007-09-20) page 17, lines 22-33 - page 22, lines 1-10 page 53, line 15 - line 18 page 54, lines 23, 24, 31, 32 page 56, line 22 - line 24 page 59, lines 8, 18 page 65, line 19 - line 21	1,16-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/002607**Box No. II** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 16-23(completely); 1-14(partially)

Use of a thiazole derivative according to formula(I) as
11-beta-HSD-1 inhibitor (see the present claim 1) and
compounds per se of the present claims 20-23

2. claims: 15(completely); 1-14(partially)

Process of manufacturing a thiazole derivative comprising
the steps as disclosed in the present claim 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

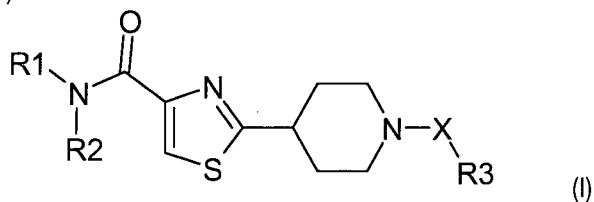
International application No
PCT/EP2009/002607

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006069102	A1	30-03-2006	AU 2005287692 A1	30-03-2006
			CA 2580725 A1	30-03-2006
			US 2010048583 A1	25-02-2010
US 2007231263	A1	04-10-2007	NONE	
EP 1832568	A1	12-09-2007	DE 102006010923 A1	13-09-2007
WO 2007104557	A2	20-09-2007	CN 101405278 A	08-04-2009
			EP 1994017 A2	26-11-2008

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl:	A61P 003/006
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s)	MERCK PATENT GMBH
(30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País	(72) Inventor(es)	CAROLINE LERICHE Y OTROS
08290424.4 05/05/2008 EP	(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 05/12/2010	(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha:	12-11-2009
Fecha de presentación de la solicitud: 08/04/2009	N° publicación:	WO 2009/135581 A2
No. de solicitud PCT/EP2009/002607		
(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE NIP TIAZOL COMO INHIBIDORES DE LA 11-BETA-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA-1		

Reivindicación(es):

1. Uso de un derivado de tiazol de acuerdo con la fórmula (I)



en donde:

R1, R2 son, de modo independiente entre sí, alquilo, cicloalquilo o heterociclijo, en donde el alquilo, cicloalquilo o heterociclijo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo, cicloalquilo o hidroxilo o R1, R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo mono- o bicíclico saturado que contiene 3–20, con preferencia, 6–10 átomos, que opcionalmente contiene al menos otro heteroátomo seleccionado de N, S u O y que opcionalmente está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo, hidroxilo, =O (oxígeno del carbonilo), arilo o heteroarilo;

R3 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aril-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aril-alquilo, heteroarilo o heteroaril-alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoilo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxi-fenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquiloxi, alquil C1-C4-oxi, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilitio, alquiloxicarbonilo, alquil C1-C4-oxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquil C1-C4-carbonilo, R4R5-N-alquil C1-C4-oxi o alquil C1-C4-S(O)_n, en donde n es 0, 1 ó 2;

R4, R5 son, de modo independiente entre sí, alquilo o cicloalquilo;

X es un enlace directo, C(O), C(O)O, S(O)₂ o C(O)NH;
y sus sales, derivados, profármacos, solvatos y
estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluyendo sus
mezclas en todas las proporciones,
como inhibidor de 11-β-HSD-1.

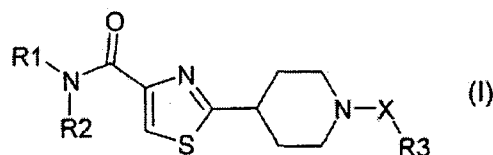
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde de acuerdo con la fórmula (I)

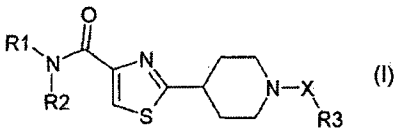
cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo, cicloalquilo o hidroxilo.

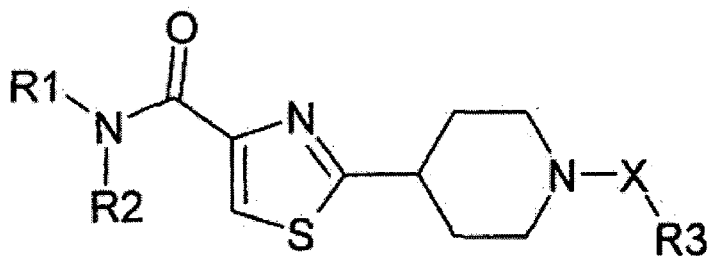
3. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde de acuerdo con la fórmula (I) R1, R2 son, de modo independiente entre sí, metilo, ciclopropilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo, cicloalquilo o hidroxilo.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde de acuerdo con la fórmula (I)
R1, R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo mono- o bicclico saturado que contiene 6-10 átomos, que opcionalmente está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo, hidroxilo, =O (oxígeno del carbonilo), arilo o heteroarilo.

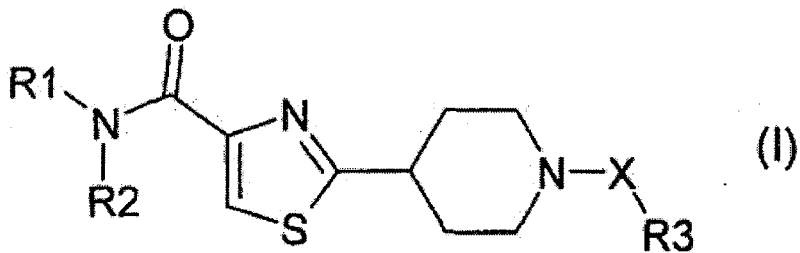
5. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, en donde de acuerdo con la fórmula (I) R1, R2 y el nitrógeno al que están unidos forman piperidina u octahidroquinolina, que opcionalmente está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo, hidroxilo, =O (oxígeno del carbonilo), arilo o heteroarilo.







(I)



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 87,961
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134879-00000-0000

Fecha: 2010-10-29 16:10:44

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 284

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146325060	19/10/2010	84,872,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO	
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	*** TASA ANUAL A#OS 4 a 8 PARA MANTEN	292,000.00

TOTAL : \$ 292,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 09266-841-027-4

283

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 88,021
 FECHA : OCTUBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134879- -00000-0000

Fecha: 2010-10-29 16:10:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146325060	19/10/2010	84,872,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			589,000.00
		TOTAL :	\$ 589,000.00

SON: QUINIENTOS OCHENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

0010:09266-841-027-4

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 89,778
 FECHA : OCTUBRE 25 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134879-00000-0000

Fecha: 2010-10-29 16:10:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320683	25/10/2010	58,271,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

COLO: 09266-841-027-4



No. 10-134879- -00000-0000

Fecha: 2010-10-29 16:10:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE ☐

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☐
☒

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	10 134879
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/002607
	Fecha inicio fase nacional	05/12/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>00344</u>

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.


JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

107 ENE. 2011

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