

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-123548

21. EXPEDIENTE N°. 04-123548

54. TÍTULO "INIBIDORES DE LA 11-BETA-HIDROXISTEROIDE DESHIDROGENASA 1 PARA EL
TRATAMIENTO DE LA DIABETES, OBESIDAD Y DISLIPIDEMIA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 249/08

71. SOLICITANTE MERCK & CO., INC.

DOMICILIO RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. -9 DIC 2004

Q.F.

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04123548 00000000 Folios: 202
 Fecha (HDD): 2004-12-09 16:50:30
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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 S LICITANTE (71)	Nombre: MERCK & CO., INC. Dirección: 128 East Lincoln Avenue, Rahway, Estado de New Jersey 07065-0907, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Rahway, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Estado de New Jersey, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6089701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: 3264270 Fax: 6089701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> <u>TP 53.215</u>
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: OLSON, Steven, H.; BALKOVEC, James, M. y ZHU, Yuping. Dirección: 128 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2003/017898</u> Fecha: <u>06.06.2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO2003/104207 A3</u> Fecha: <u>18.12.2003</u>			
6 Título (54) "INHIBIDORES DE LA 11-BETA-HIDROXISTEROIDE DESHIDROGENASA 1 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES, OBESIDAD Y DISLIPIDEMIA"			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 249/08</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 10.06.2002	(31) Número de Solicitud 60/387,385
9 Comprobante de Pago No. <u>04-92,876</u> Fecha: <u>Diciembre 1 de 2004</u>			

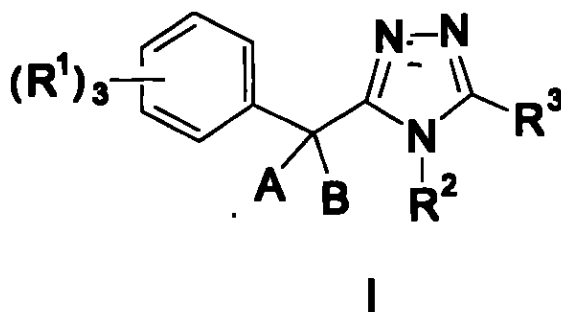
ANEXOS

⑩

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ 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)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue presentado originalmente en Fase Internacional y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



⑫

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén

T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04122546 00000000 Folios: 202
Fecha (MD): 2004-12-09 16:30:30
Trámite : 011 PCT-FATE-T 379 FASE HNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 000174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 92,876
FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28713600	01/12/2004	7,107,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPERIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

7547 - 2706

537

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1 COUNTRY UNITED STATES OF AMERICA

2 THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY
3 BARBARA ANN COZZI

4 ACTING IN THE CAPACITY OF
5 NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

6 BEARS THE SEAL/STAMP OF
7 BARBARA ANN COZZI NOTARY

CERTIFIED

8 AT TRENTON NEW JERSEY

9 THE 14TH DAY OF OCTOBER 2004

10 BY John E McCormac CPA NEW JERSEY TREASURER

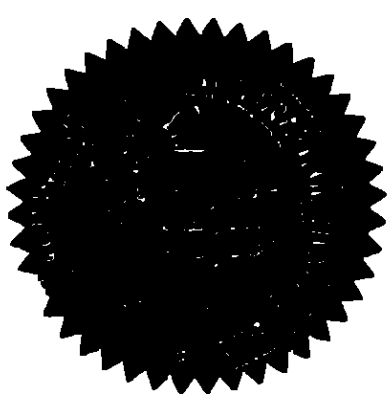
NO A210632

SEAL/STAMP

10 SIGNATURE

NOTARY PUBLIC
STATE OF NEW JERSEY
27 OCT 2004

PUBLISHED BY BARBARA ANN COZZI
NOTARY PUBLIC (2)



John E McCormac

Los abajo firmados
MERCK & CO INC
sociedad organizada y existente de conformidad con
las leyes del Estado de New Jersey Estados Unidos
de América

con domicilio en
126 East Lincoln Avenue Rahway Estado de New
Jersey 07065-0907 Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ domiciliados en Bogotá
Colombia con oficinas en dicha ciudad Calle 72 No
5-83 piso 6o nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales con el fin de dar cumplimiento al
párrafo 1o del Artículo 543 del decreto 410 de
1971

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ o los apoderados que cualquiera de ellos
designen quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas
administrativas judiciales o de policía en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado elevar solicitudes declaraciones reclamos
recursos y presentar desistimientos formular
descripciones enmiendas limitar el alcance de las
solicitudes presentar oposiciones y apelaciones
instaurar cancelaciones renunciar total o
parcialmente a los registros abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley recibir todos los documentos
y valores dando el descargo respectivo llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar en fin todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses y en caso de producirse
oposición pasando los antecedentes a los
tribunales quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes pudiendo transar
someter a árbitros desistir percibir y apelar con
todas las demás facultades que resulten necesarias
y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio

Asimismo facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro

Dado y firmado

The undersigned
MERCK & C INC
a corporation organized and existing under the laws
of The State of New Jersey United States of America

domiciled at
126 East Lincoln Avenue Rahway State of New
Jersey 07065-0907 United States of America

hereby appoint ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ of
Bogota Colombia with offices in said town Calle 72
No 5-83 Sixth Floor our true and legal
representatives in Bogotá with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents so as to comply with paragraph 1o of Article
543 of decree 410 of 1971

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ or the agents by any one of
them appointed are especially empowered to
represent us before the administrative judicial or
police authorities of Colombia in all proceedings
pertaining to industrial property for which purpose
we authorize them to take before the said authorities
all the necessary steps for the said end to file
petitions declarations claims recourses and
withdrawals to draw up specifications to file
amendments to limit the scope of applications file
oppositions file cancellations total or partially waive
registrations to pay all installments and effect all
other payments prescribed by law to receive proper
receipts to comply with all other requirements and in
short, to take all those measures which they may
deem fit for the protection of our interests and in
case of opposition where the proceedings be passed
over to the courts we authorize said agents to act on
our behalf as complainants as well as defendants
before the competent judges with full powers to
make arrangements to submit to arbitrators to
desist, to collect to appeal and in short with all such
further powers as may be required and we hereby
declare from now on as valid and good all that said
representatives and/or the agents by any one of
them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ to apply
for protocolization of this document and of any power
of attorney by any one of them conferred in our
name before the Office of Industrial Property

Given and signed this 4th day of October 2004

x *Donna L Marglotto*
Donna L Marglotto Senior Manager Patent
Administration
NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

BARBARA ANN COZZE
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss)
Condado de Union
Hoy 4 de Octubre de 2004 compareció
Donna L Margiotto a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es
de Merck & Co., Inc
la compañía nombrada en
el documento que antecede una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Nueva Jersey Estados
Unidos de América domiciliada en la ciudad de
Rahway Condado de Union
Estado de New Jersey Estados Unidos de
América legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado que ejerce su
objeto social conforme a las leyes del Estado de
Estados Unidos de América
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder que el sello
estampado por él al pie de tal poder en nombre y en
representación de la expresada Compañía es el
sello oficial de ella y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
Estado de New Jersey con fecha 28 Abril 1959
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos de lo cual da fe

Notary Public (Notario Público)

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

United States of America
State of New Jersey (ss)
County of Union
On this 4th day of October 2004
personally
Came Donna L Margiotto
to me known and known to me to be the person who
signed the foregoing Instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that she is the Senior
Manager Patent Administration of Merck & Co Inc
the company named within a Corporation organized
and existing under the laws of the State of New
Jersey United States of America domiciled at the
City of Rahway
County of Union State of New Jersey
United States of America legally constituted for a
period of tenure not yet expired which exercises its
corporate purposes according to the laws of the
State of New Jersey United States of America that
the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company
The undersigned Notary Public has seen the
Certificate of Incorporation of said Corporation filed
and recorded at State of New Jersey under date of
April 28 1959 and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true which he attests

COMO NOTARIO SEÑALADO DEL CIRCULO
DE BOBOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE SE TIENDE A LA VISTA
27 OCT 2004
FAB COZZI PARA AS
NOTARIO(E)

7

TRADUCCION OFICIAL No 2004-10-25-505 de un documento escrito en Inglés/ Español la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M , Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/ ENRIQUE ALVAREZ otorgado por MERCK & CO , INC

Dado y firmado el 4 de octubre del 2004

Por

Donna L Margiotto, Gerente Senior, Administracion de Patente

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Barbara Ann Cozzi

Notaria Publica de New Jersey

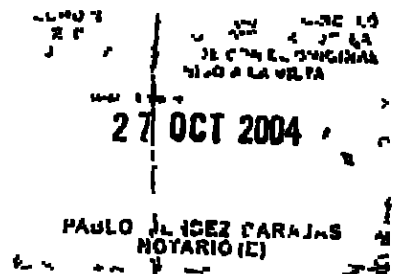
Mi Comision vence el 30 de Noviembre del 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Legalización de la firma precedente

Barbara Ann Cozzi

Notaria Publica de New Jersey



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1 Pais Estados Unidos de América

N

A

Este documento publico

- 2 ha sido firmado por BARBARA ANN COZZI
- 3 actuando en su calidad como Notaria Publica de New Jersey
- 4 lleva el sello/estampilla de BARBARA ANN COZZI Notaria

CERTIFICADO

- 5 en Trenton New Jersey
- 6 el día 14 de octubre 2004
- 7 por John E McCormac CPA Tesorero New Jersey
- 8 Numero A210632
- 9 Sello/Estampilla
- 10 Firma (ilegible)

Segun mi leal saber y entender esta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés de la cual se deja copia para futuras referencias

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD (F) 11-110
OCT 26 P 10 58
JCO
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA C

INTERPRETE DE LENGUAS
EXTRANJERAS
U 5 b b 5 5
Martha Arciniegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DECEMBRE
LAS FUENTES

COMO SE LO HA HECHO
EN SU OFICINA EN BOGOTA
POTESTAD PUBLICA NOTARIAL
CUI ME TENI O ALI A ESTA
27 OCT 2004
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS AL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUST CIA



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Empresas Controladas S. de RL

Expediente No		No de Follo
04 123543		
No de unidades		✓
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones: Mta Final

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT 21102YS	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación	
Solicitud internacional No. PCT/US 03/17898	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06/06/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 10/06/2002
Solicitante MERCK & CO., INC		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18 Una copia será transmitida a la Oficina Internacional Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>5</u> hojas ☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte		
1 Bases del reporte a Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem. ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23 I(b)). b Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita. ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador ☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita ☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por computador ☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsecuentemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó. ☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita. 2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I). 3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II). 4. Respecto al título ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así 5. Respecto al resumen ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional presentar comentarios a esta Autoridad 6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ porque el solicitante no sugirió una figura. ☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención ☐ Ninguna de las figuras		

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/17898

A CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D249/08 A61K31/4196 A61P3/10

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico, buscar términos usados)

Dato CHEM ABS, EPO-INTERNO, PAJ, Dato WPI

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento, con indicación donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 01 90094 A (BARF TJEERD BIOVITRUM AB (SE) VALLGAARDA JERK (SE) NILSSON MARI) 29 de noviembre de 2001 (2001 11 29) página 7 fórmula (I) página 10 línea 16-línea 19	1 29

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

Categorías especiales de documentos citados

A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

E documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

O documento que se refiere a una revelación oral uso, exhibición u otros medios

P documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

T documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

X documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

Y documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

Z documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

12 de Noviembre de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

25/11/2003

Nombre y dirección del correo de ISA
European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel (+31 70) 340-2040 Tx 31651 epo nl
Fax (+31 70) 340-3016

Funcionario autorizado

Hoepfner W

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/17898

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	DATABASE CAPLUS "online!" CHEMICAL ABSTRACTS SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; database accession número 1970: 425363, XP002261042 resumen & H. REIMLINGER ET AL.: "Isoquinolinas condensadas. I. Síntesis de S-Triazol'3,4-a! isoquinolinas" CHEMISCHE BERICHTE., vol. 103, no. 6, 1970, páginas 1960-1981, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIN., DE ISSN: 0009-2940 -----	1-16

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US03/17898

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0190094 A	29-11-2001	AU 6093101 A	03-12-2001
		AU 6093201 A	03-12-2001
		AU 6283001 A	03-12-2001
		AU 6283101 A	03-12-2001
		AU 6445601 A	03-12-2001
		BR 0111099 A	15-04-2003
		CA 2408142 A1	29-11-2001
		CA 2408144 A1	29-11-2001
		CA 2408783 A1	29-11-2001
		CA 2409697 A1	29-11-2001
		CN 1430615 T	16-07-2003
		CN 1430614 T	16-07-2003
		CN 1437588 T	20-08-2003
		CN 1438997 T	27-08-2003
		DE 1283831 T1	14-08-2003
		EP 1283831 A1	19-02-2003
		EP 1283832 A1	19-02-2003
		EP 1283834 A1	19-02-2003
		EP 1283833 A1	19-02-2003
		NO 20025585 A	23-12-2002
		NO 20025586 A	21-01-2003
		NO 20025587 A	21-01-2003
		NO 20025588 A	20-12-2003
		WO 0190093 A1	29-11-2001
		WO 0190090 A1	29-11-2001
		WO 0190091 A1	29-11-2001
		WO 0190094 A1	29-11-2001
		WO 0190092 A1	29-11-2001
		US 2003176476 A1	18-09-2003
		US 2003199501 A1	23-10-2003
		US 2003166689 A1	04-09-2003

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCT 21102YS	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 03/17898	International filing date (day/month/year) 06/06/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 10/06/2002
Applicant MERCK & CO., INC.		

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 5 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, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

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:

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 III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/17898

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D249/08 A61K31/4196 A61P3/10

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)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 90094 A (BARF TJEERD ;BIOVITRUM AB (SE); VALLGAARDA JERK (SE); NILSSON MARI) 29 November 2001 (2001-11-29) page 7, formula (I) page 10, line 16 - line 19 --- -/-	1-29

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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

12 November 2003

Date of mailing of the international search report

25/11/2003

Name and mailing address of the ISA

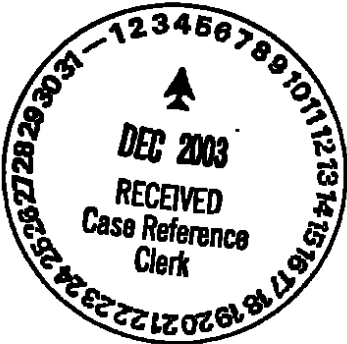
European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Hoepfner, W

16

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
2.1 X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; database accession number 1970:425363, XP002261042 abstract & H. REIMLINGER ET AL.: "Condensed isoquinolines. I. Syntheses of s-triazolo[3,4-a]isoquinolines" CHEMISCHE BERICHTE., vol. 103, no. 6, 1970, pages 1960-1981, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM., DE ISSN: 0009-2940 	1,16

17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/17898

17

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0190094 A	29-11-2001	AU 6093101 A	03-12-2001
		AU 6093201 A	03-12-2001
		AU 6283001 A	03-12-2001
		AU 6283101 A	03-12-2001
		AU 6445601 A	03-12-2001
		BR 0111099 A	15-04-2003
		CA 2408142 A1	29-11-2001
		CA 2408144 A1	29-11-2001
		CA 2408783 A1	29-11-2001
		CA 2409697 A1	29-11-2001
		CN 1430615 T	16-07-2003
		CN 1430614 T	16-07-2003
		CN 1437588 T	20-08-2003
		CN 1438997 T	27-08-2003
		DE 1283831 T1	14-08-2003
		EP 1283831 A1	19-02-2003
		EP 1283832 A1	19-02-2003
		EP 1283834 A1	19-02-2003
		EP 1283833 A1	19-02-2003
		NO 20025585 A	23-12-2002
		NO 20025586 A	21-01-2003
		NO 20025587 A	21-01-2003
		NO 20025588 A	20-12-2002
		WO 0190093 A1	29-11-2001
		WO 0190090 A1	29-11-2001
		WO 0190091 A1	29-11-2001
		WO 0190094 A1	29-11-2001
		WO 0190092 A1	29-11-2001
		US 2003176476 A1	18-09-2003
		US 2003199501 A1	23-10-2003
		US 2003166689 A1	04-09-2003

26

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

18 de diciembre de 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2003/104207 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: C07D 249/08, A 61K 31/4196, A61P 3/10

(74) Representante Común: MERCK G& CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/017898

(22) Fecha de Registro Internacional: 6 de junio de 2003 (06.06.2003)

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: 60/387,385 10 de junio de 2002 (10.06.2002) US

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibir modificaciones

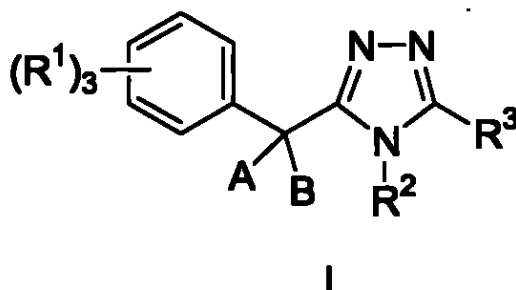
(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): OLSON, Steven, H. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). BALKOVEC, James M. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). ZHU, Yuping [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(88) Fecha de publicación del Reporte de Búsqueda Internacional: 25 de marzo de 2004

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: INHIBIDORES DE LA 11-BETA-HIDROXISTEROIDE DESHIDROGENASA 1 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES, OBESIDAD Y DISLIPIDEMIA



(57) Resumen: Los compuestos que tengan Formula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos del mismo, son inhibidores selectivos de la enzima 11β-HSD1. Los compuestos son útiles para el tratamiento de la diabetes, tal como la diabetes no insulina dependiente (DMNID), hiperglicemia, obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión, Síndrome X, y otros síntomas asociados con DMNID.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



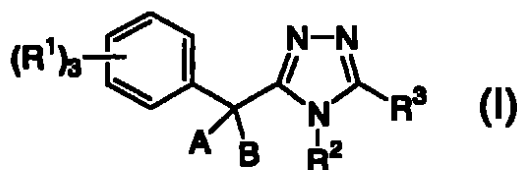
(43) International Publication Date
18 December 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/104207 A3

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 249/08. (74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
A61K 31/4196, A61P 3/10
- (21) International Application Number: PCT/US2003/017898
- (22) International Filing Date: 6 June 2003 (06.06.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/387,385 10 June 2002 (10.06.2002) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): OLSON, Steven, H. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). BALKOVEC, James, M. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). ZHU, Yuping [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 25 March 2004
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 11-BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE 1 INHIBITORS USEFUL FOR THE TREATMENT OF DIABETES, OBESITY AND DYSLIPIDEMIA

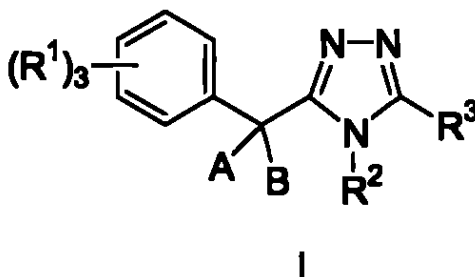


(57) Abstract: Compounds having Formula (I), including pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates thereof, are selective inhibitors of the 11 β -HSD1 enzyme. The compounds are useful for the treatment of diabetes, such as noninsulin-dependent diabetes (NIDDM), hyperglycemia, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertension, Syndrome X, and other symptoms associated with NIDDM.

**TEXTO Y CAPITULO REIVINDICATORIO
COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO
EN FASE INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Inhibidores de la 11 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia caracterizados porque comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto representado por la fórmula I:



- o por una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, donde:

A y B se pueden tomar separados o juntos :

- 15 Cuando se toman separadamente, A representa halo, C₁₋₆alquil, OC₁₋₆alquil o fenil, dicho alquil, fenil y la porción de alquil de OC₁₋₆alquil siendo opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos halo; y B representa H, halo, C₁₋₆alquil, -OC₁₋₆alquil, -SC₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, fenil o naftil, dicho alquil, alquenil, fenil, naftil, y las porciones de alquil de -OC₁₋₆alquil y -SC₁₋₆alquil siendo opcionalmente sustituidas con de 1 a 3 grupos seleccionados de halo, OH, CH₃O, CF₃ y OCF₃; y cuando se toman juntos, A y B juntos representan (a) C₁₋₄alquileno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo, y de 1 a 2 grupos R^a donde, R^a representa C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, C₆₋₁₀arC₁₋₆alquileno o fenil opcionalmente

- sustituido con de 1 a 3 grupos halo, o (b) C₂₋₅alcanediil tal que forman un anillo de 3 a 6 miembros con el átomo de carbono al que están unidos, dicho anillo opcionalmente contiene un doble enlace ó de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de O, S y N, dicho anillo de 3 a 6 miembros siendo opcionalmente sustituido con C₁₋₄alquileno, oxo, etilenedioxi o propilenedioxi, y siendo además opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados de halo, C₁₋₄alquil, haloC₁₋₄alquil, C₁₋₃acil, C₁₋₃aciloxi, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₆alquilOC(O)-, C₂₋₄alquenil, C₂₋₄alquinil, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alquil, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alcoxi, fenil, CN, OH, D, NH₂, NHR^a y N(R^a)₂, donde R^a es como previamente se definió; cada R¹ representa H o es independientemente seleccionado del grupo consistente en: OH, halo, C₁₋₁₀alquil, C₁₋₆alcoxi y C₆₋₁₀aril, dicho C₁₋₁₀alquil, C₆₋₁₀aril y la porción de alquil de C₁₋₆alcoxi siendo opcionalmente sustituida con de 1 a 3 halo, OH, OC₁₋₃alquil, grupos fenil o naftil, dicho fenil y naftil siendo opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados de halo, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃ y fenil, donde dicho fenil está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo, o dos grupos R¹ tomados juntos representan un fusionado C₅₋₆alquil o anillo aril, el cual puede ser opcionalmente sustituido con de 1 a 2 OH o grupos R^a, donde R^a es como se definió anteriormente; R² y R³ son tomados juntos o separadamente.

- Cuando se toman juntos, R² y R³ representan (a) un C₃₋₈ alcanediil formando un anillo fusionado no aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente interrumpido con de 1 a 2 enlaces dobles, y opcionalmente conteniendo de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o (b) un grupo monocíclico aromático fusionado de 6 a 10

miembros o un grupo bicíclico, dicho alcanediil y grupo monocíclico aromático o grupo bicíclico siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos halo, y de 1 a 4 de OH, C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, haloC₁₋₃alquil, haloC₁₋₃alcoxi, y fenil, dicho fenil siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos independientemente seleccionados de halo, C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, y dicho C₁₋₃alquil y la porción C₁₋₃alquil de OC₁₋₃alquil siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo.

10

Cuando se toman separadamente, R² es seleccionado del grupo consistente en: (a) C₁₋₁₄alquil opcionalmente sustituido con de 1 a 6 grupos halo y de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de OH, OC₁₋₃alquil, y fenil, dicho fenil siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos independientemente seleccionados de halo, OCH₃, OCF₃, CH₃ y CF₃, y dicha porción C₁₋₃alquil de OC₁₋₃alquil siendo opcionalmente sustituida con de 1 a 3 grupos halo; (b) fenil o piridil opcionalmente sustituida con de 1 a 3 halo, OH o grupos R^a, con R^a como previamente se definió; (c) C₂₋₁₀alquenil, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH y OC₁₋₃alquil, dicha porción C₁₋₃alquil de OC₁₋₃alquil siendo opcionalmente sustituida con de 1 a 3 grupos halo; (d) CH₂CO₂H; (e) CH₂CO₂C₁₋₆alquil; (f) CH₂C(O)NHR^a donde R^a es como previamente se definió; (g) NH₂, NHR^a y N(R^a)₂ donde R^a es como previamente se definió; y R³ es seleccionado del grupo consistente en: C₁₋₁₄alquil, C₂₋₁₀alquenil, SC₁₋₆alquil, C₆₋₁₀aril, heterociclil y heteroaril, dicho alquil, alquenil, aril, heterociclil, heteroaril y la porción de alquil de SC₁₋₆alquil siendo opcionalmente sustituido con (a) R; (b) de 1 a 6 grupos halo y (c) de 1 a 3 grupos elegidos de OH, NH₂,

30

NHC₁₋₄alquil, N(C₁₋₄alquil)₂, C₁₋₄alquil, OC₁₋₄alquil, CN, C₁₋₄alquilS(O)_x- donde x es 0, 1 ó 2, C₁₋₄alquilSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alquilNHSO₂- y (C₁₋₄alquil)₂NSO₂-, dicho C₁₋₄alquil y las porciones C₁₋₄alquil de dichos grupos
5 siendo opcionalmenrte sustituidas con fenil y de 1 a 3 grupos halos, y R es seleccionado de heterociclos, heteroaril y aril, dicho grupo siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados de halo, C₁₋₄alquil, C₁₋₄alquilS(O)_x-, con x como previamente se
10 definió, C₁₋₄alquilSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alquilNHSO₂-, (C₁₋₄alquil)₂NSO₂-, CN, OH, OC₁₋₄alquil, y, dicho C₁₋₄alquil y las porciones de C₁₋₄alquil de dichos grupos siendo opcionalmente sustituidas con de 1 a 5 halo y 1 grupo seleccionado de OH y OC₁₋₃alquil.

15

2. Inhibidores de la 11 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la reivindicación 1 donde en el compuesto de la fórmula I, A y B son tomados
20 separadamente y cada uno representa un grupo C₁₋₆alquil, opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos halo .

3. Inhibidores de la 11 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la reivindicación 1 donde
25 en el compuesto de la fórmula I, A y B son tomados juntos y representan C₂₋₅alcanediil tal que un anillo de 3 a 6 miembros es formado con el átomo de carbono al que están unidos, dicho anillo opcionalmente contiene un
30 doble enlace ó de 1 a 2 heteroatomos seleccionados de O, S y N, dicho anillo de 3 a 6 miembros siendo opcionalmente substituido con C₁₋₄alquilenos, oxo, etilenedioxi o propilenedioxi, y siendo además opcionalmente substituido con de 1 a 4 grupos

seleccionados de halo, C₁₋₄alquil, haloC₁₋₄alquil, C₁₋₃acil, C₁₋₃aciloxi, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₆alquilOC(O)-, C₂₋₄alquenil, C₂₋₄alquinil, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alquil, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alcoxi, fenil, CN, OH, D, NH₂, NHR^a y N(R^a)₂,
5 donde R^a representa C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, C₆₋₁₀arC₁₋₆alquileo o fenil opcionalmete sustituido con de 1 a 3 grupos halo.

4. Inhibidores de la 11 beta hidroxisteroide
10 deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la reivindicación 3 donde en el compuesto de la fórmula I, A y B son tomados juntos y representan un grupo alcanediil de C₂₋₄ miembros tal que un anillo de 3 a 5 miembros es formado con el
15 átomo de carbono al cual ellos están unidos, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos seleccionados de halo, C₁₋₄alquil, haloC₁₋₄alquil, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alquil, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alcoxi y fenil.

20

5. Inhibidores de la 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la reivindicación 4 donde en el compuesto de la fórmula I, A y B son tomados
25 juntos y representan un grupo C₂₋₄ alcanediil tal que un anillo de 3 a 5 miembros es formado con el átomo de carbono al cual están unidos, dicho anillo siendo no sustituido o sustituido con de 1 a 2 grupos halo.

30

6. Inhibidores de la 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la reivindicación 5 donde en el compuesto de la fórmula I los de 1 a 2 halo grupos son grupos fluoro.

7. Inhibidores de la 11 beta

hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la

5 reivindicación 1 donde en el compuesto de la fórmula I dos grupos R^1 representan H y un R^1 es seleccionado del grupo consistente en: OH, halo, C_{1-10} alquil, C_{1-6} alcoxy y C_{6-10} aril, dicho C_{1-10} alquil, C_{6-10} aril y la porción alquil de C_{1-6} alcoxy siendo opcionalmente substituida con de 1 a
10 3 grupos halo, OH, OC_{1-3} alquil, fenil o naftil dicho fenil y naftil siendo opcionalmente substituidos con de 1 a 3 substituyentes seleccionados de: halo, OCH_3 , OCF_3 , CH_3 , CF_3 y fenil, donde dicho fenil está opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos halo.

15

8. Inhibidores de la 11 beta

hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la

reivindicación 1 donde en el compuesto de la fórmula I
20 un grupo R^1 representa H y dos grupos R^1 son seleccionados del grupo consistente en: OH, halo, C_{1-10} alquil y C_{1-6} alcoxi, dicho C_{1-10} alquil y la porción de alquil C_{1-6} alcoxi siendo opcionalmente substituida con de 1 a 3 grupos halo.

25

9. Inhibidores de la 11 beta

hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la

reivindicación 8 donde en el compuesto de la fórmula I
30 dos grupos R^1 representan halo o metil.

10. Inhibidores de la 11 beta

hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la

reivindicación 1 donde en el compuesto de la fórmula I ,
R² es tomado separadamente de R³ y es seleccionada del
grupo consistente en: (a) C₁₋₁₄alquil opcionalmente
sustituido con de 1 a 6 grupos halo y de 1 a 3
5 substituyentes seleccionados de OH, OC₁₋₃alquil, y
fenil, dicho fenil estando opcionalmente sustituido con
de 1 a 4 grupos independientemente seleccionados de
halo, OCH₃, OCF₃, CH₃ y CF₃, y dicha porción C₁₋₃alquil de
OC₁₋₃ alquil siendo opcionalmente sustituida con de 1 a
10 3 grupos halo; (b) fenil o piridil opcionalmente
sustituida con de 1 a 3 halo, OH o grupos R^a; (c) C₂₋₁₀
alquenil, opcionalmente sustituido con de 1 a 3
sustituyentes independientemente seleccionados de halo,
OH y OC₁₋₃alquil, dicha porción C₁₋₃alquil de OC₁₋₃alquil
15 estando opcionalmente sustituida con de 1 a 3 grupos
halo; (d) CH₂CO₂H; (e) CH₂CO₂C₁₋₆alquil; (f) CH₂C(O)NHR^a
y; (g) NH₂, NHR^a y N(R^a)₂ , y R^a representa C₁₋₃alquil,
OC₁₋₃alquil, C₆₋₁₀arC₁₋₆alquileno o fenil opcionalm
substituido con de 1 a 3 grupos halo.

20

11. Inhibidores de la 11 beta
hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de
la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la
reivindicación 1 donde en el compuesto de la fórmula I,
25 R² es tomado separadamente de R³ y es C₁₋₁₄alquil
opcionalmente sustituido con de 1 a 6 grupos halo y de
1 a 3 substituyentes seleccionados entre OH, OC₁₋₃alquil
y fenil, dicho fenil estando opcionalmente sustituido
con de 1 a 4 grupos independiente seleccionados de halo,
30 OCH₃, OCF₃, CH₃ y CF₃, y la porción de alquil de
OC₁₋₃alquil siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 3
grupos halo.

12. Inhibidores de la 11 beta

hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la reivindicación 10 donde en el compuesto de la fórmula I, R^2 es tomado separadamente de R^3 y representa metil o ciclopropil.

13. Inhibidores de la 11 beta

hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la reivindicación 1 donde en el compuesto de la fórmula I, R^3 es tomado separadamente de R^2 y es seleccionado del grupo consistente en: C_{1-14} alquil, C_{2-10} alquenil, SC_{1-6} alquil, C_{6-10} aril, heterociclil y heteroaril, dicho alquil, alquenil, aril, heterociclil, heteroaril y la porción de alquil de SC_{1-6} alquil siendo opcionalmente substituida con (a) R; (b) de 1 a 6 grupos halo y (c) de 1 a 3 grupos seleccionados de OH, NH_2 , NHC_{1-4} alquil, $N(C_{1-4}alquil)_2$, $C_{1-4}alquil$, $OC_{1-4}alquil$, CN, $C_{1-4}alquilS(O)_x$ - donde x es 0, 1 ó 2, $C_{1-4}alquilSO_2NH$ -, H_2NSO_2 -, $C_{1-4}alquilNHSO_2$ - y $(C_{1-4}alquil)_2NSO_2$ -, dicho $C_{1-4}alquil$ y las porciones de $C_{1-4}alquil$ de dichos grupos siendo opcionalmente substituidas con fenil y de 1 a 3 grupos halo, y R es seleccionada de heterociclil, heteroaril y aril, dicho grupo siendo opcionalmente substituido con de 1 a 4 grupos seleccionados de halo, $C_{1-4}alquil$, $C_{1-4}alquilS(O)_x$ -, con x como ha sido previamente definida, $C_{1-4}alquilSO_2NH$ -, H_2NSO_2 -, $C_{1-4}alquilNHSO_2$ -, $(C_{1-4}alquil)_2NSO_2$ -, CN, OH, $OC_{1-4}alquil$, y, dicho $C_{1-4}alquil$ y las porciones de $C_{1-4}alquil$ de dichos grupos siendo opcionalmente substituidas con de 1 a 5 halo y 1 grupo seleccionado de OH y $OC_{1-3}alquil$.

14. Inhibidores de la 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la reivindicación 13 donde en el compuesto de la fórmula I, R³ es tomado
5 separadamente de R² y es seleccionado del grupo consistente en: C₁₋₁₄alquil, C₆₋₁₀aril, heterociclil y heteroaril, dichos grupos estando opcionalmente substituidos con (a) R; (b) de 1 a 6 grupos halo y (c) de 1 a 3 grupos seleccionados entre OH, NH₂,
10 NHC₁₋₄alquil, N(C₁₋₄alquil)₂, C₁₋₄alquil, OC₁₋₄alquil, CN, C₁₋₄alquilS(O)_x- donde x es 0, 1 ó 2, C₁₋₄alquilSO₂NH, H₂NSO₂-, C₁₋₄alquilNHSO₂-, (C₁₋₄alquil)₂NSO₂-, dicho C₁₋₄alquil y las porciones de C₁₋₄alquil de dichos grupos siendo opcionalmente substituidas con fenil y de 1 a 3
15 grupos halo. Inhibidores de la 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la reivindicación 1 donde en el compuesto de la fórmula I

20 15. Inhibidores de la 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la reivindicación 13 donde en el compuesto de la fórmula I, R³ es tomado separadamente y es seleccionado del grupo
25 consistente en: ciclopropil opcionalmente substituido con metil o fenil; fenil opcionalmente substituido con halo, OH, OCH₃ o OCF₃, heteroaril seleccionado de benzimidazolil, indolil, benzofuranil, y dihidrobenzofuranil, dichos grupos heteroaril siendo
30 opcionalmente substituido con: (a) R; (b) de 1 a 6 grupos halo o (c) de 1 a 3 grupos seleccionados de OH, NH₂, NHC₁₋₄alquil, N(C₁₋₄alquil)₂, C₁₋₄alquil, OC₁₋₄alquil, CN, C₁₋₄alquilS(O)_x- donde x es 0, 1 ó 2, C₁₋₄alquilSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alquilNHSO₂-, (C₁₋₄alquil)₂NSO₂-, dicho

C₁₋₄alquil y las porciones de C₁₋₄alquil de dichos grupos siendo opcionalmente substituidas con fenil y de 1 a 3 grupos halo, y R es seleccionado de heterociclil, heteroaril y aril, dicho grupo siendo opcionalmente substituido con de 1 a 4 grupos seleccionados de halo, C₁₋₄alquil, OH, OC₁₋₄alquil, y, dicho C₁₋₄alquil y las porciones de C₁₋₄alquil de dicho grupo siendo opcionalmete substituida con de 1 a 5 grupos halo y 1 grupo elegido de OH y OC₁₋₃alquil.

10

16. Inhibidores de la 11 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la reivindicación 1 donde en el compuesto de la fórmula I, R² y R³ están tomados juntos y representan: (a) un C₃₋₈ alcanediil formando un anillo no aromático fusionado de 5 a 10 miembros opcionalmente interrumpido con un doble enlace, y opcionalmente interrumpido por 1 heteroátomo seleccionado de O, S y N; o (b) un grupo monocíclico aromático fusionado de 6 a 10 miembros, o un grupo bicíclico dicho alcanediil y grupo monocíclico aromático o bicíclico siendo opcionalmente substituidos con de 1 a 3 átomos halo, y de 1 a 2 de OH, C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, haloC₁₋₃alquil, haloC₁₋₃alcoxi y fenil, dicho fenil siendo opcionalmente substituido con de 1 a 2 grupos independientemente seleccionados de halo, C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, y dicho C₁₋₃alquil y la porción C₁₋₃alquil de OC₁₋₃alquil siendo opcionalmente sustituida con de 1 a 3 grupos halo.

30

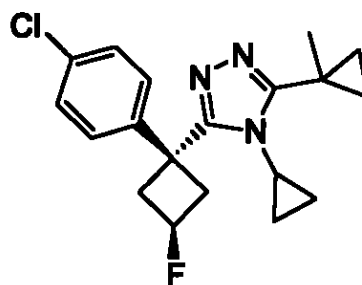
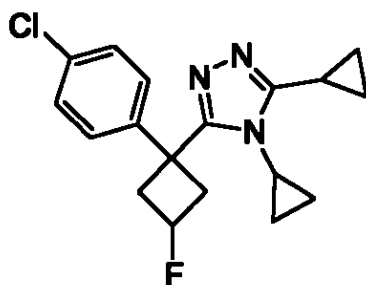
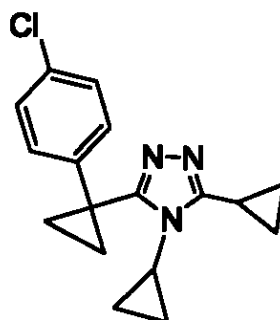
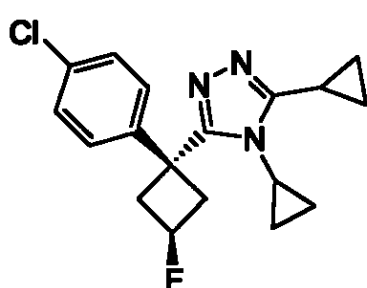
17. Inhibidores de la 11 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad, y dislipidemia según la reivindicación 1 donde en el compuesto de la fórmula I ,

R es seleccionado de heterociclil, heteroaril y aril, dicho grupo siendo opcionalmente substituido con de 1 a 4 grupos halo y de 1 a 2 grupos seleccionados de C₁₋₄alquil, C₁₋₄alquilS(O)_x-, donde x es 0, 1 ó 2,

- 5 C₁₋₄alquilSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alquilNHSO₂-, (C₁₋₄alquil)₂NSO₂-, CN, OH y OC₁₋₄alquil, dicho C₁₋₄alquil y las porciones C₁₋₄alquil de dichos grupos siendo opcionalmente substituidas con de 1 a 3 grupos halo y 1 grupo elegido de OH y OC₁₋₃alquil.

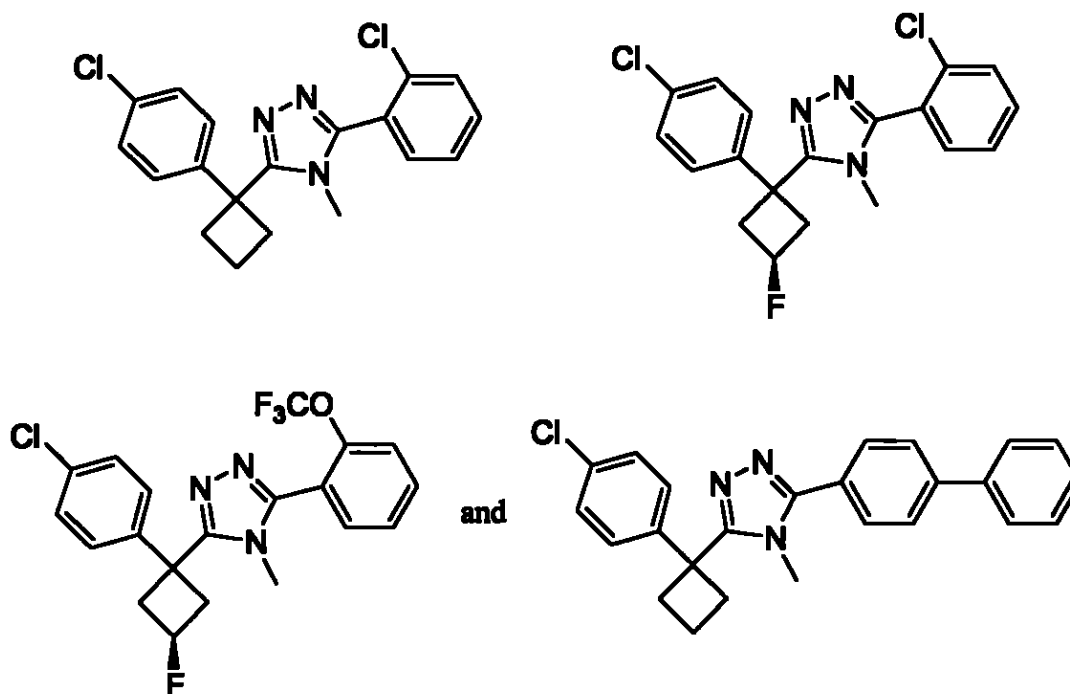
10

18. Un compuesto seleccionado del grupo consistente en:



15

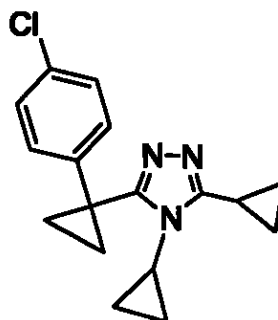
4



o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

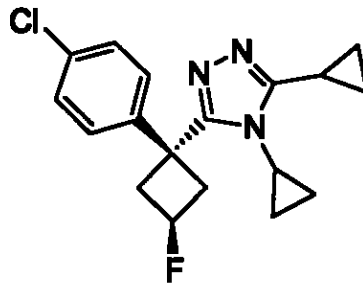
19. El compuesto de la reivindicación 18



o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

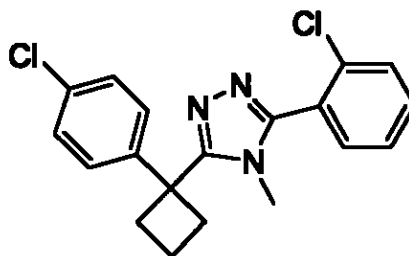
10

20. El compuesto de la reivindicación 18 de fórmula estructural:



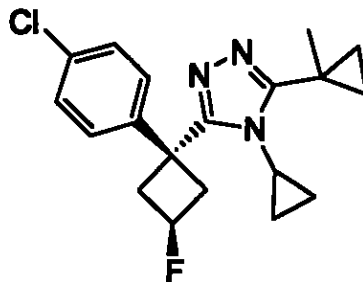
o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

- 5 21. El compuesto de la reivindicación 18 de fórmula estructural:



- 10 o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

22. El compuesto de la reivindicación 18 de fórmula estructural:



15

o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

23. Una composición farmacéutica que
5 comprende un compuesto según la reivindicación 1 en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable.

24. Un método de tratamiento de la
10 hiperglicemia, diabetes o resistencia a la insulina en un paciente mamífero con necesidad de dicho tratamiento el cual comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 1.

15 25. Un método de tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente en un paciente mamífero con necesidad de dicho tratamiento el cual comprende la administración a dicho paciente de una cantidad
20 terapéuticamente efectiva anti-diabética de un compuesto según la reivindicación 1.

26. Un método de tratamiento de la obesidad en un paciente mamífero con necesidad de dicho
25 tratamiento el cual comprende la administración a dicho paciente de un compuesto según reivindicación 1 en una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar la obesidad.

30 27. Un método de tratamiento de Síndrome X en un paciente mamífero con necesidad de dicho tratamiento el cual comprende la administración a dichos pacientes

de un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar el Síndrome X.

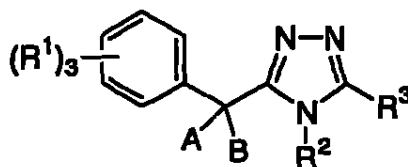
- 5 28. Un método de tratamiento de un desorden lipídico seleccionado del grupo consistente en dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajo HDL y alto LDL en un paciente mamífero con necesidad de dicho tratamiento el cual
- 10 comprende la administración a dicho paciente de un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar dichos desórdenes lipídicos.
- 15 29. Un método de tratamiento de la aterosclerosis en un paciente mamífero con necesidad de dicho tratamiento el cual comprende la administración a dicho paciente de un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar la
- 20 aterosclerosis.

25

30

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound represented by Formula I:



5

I

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

A and B may be taken separately or together;

when taken separately,

A represents halo, C₁₋₆alkyl, OC₁₋₆alkyl or phenyl, said alkyl, phenyl
10 and the alkyl portion of OC₁₋₆alkyl being optionally substituted with 1-3 halo groups;
and

B represents H, halo, C₁₋₆alkyl, -OC₁₋₆alkyl, -SC₁₋₆alkyl, C₂₋₆
alkenyl, phenyl or naphthyl, said alkyl, alkenyl, phenyl, naphthyl, and the alkyl
portions of -OC₁₋₆alkyl and -SC₁₋₆alkyl being optionally substituted with 1-3 groups
15 selected from halo, OH, CH₃O, CF₃ and OCF₃; and

when taken together,

A and B together represents (a) C₁₋₄alkylene optionally substituted
with 1-3 halo groups, and 1-2 R^a groups wherein R^a represents C₁₋₃alkyl, OC₁₋₃alkyl,
C₆₋₁₀aryl or C₁₋₆alkylene or phenyl optionally substituted with 1-3 halo groups, or (b) C₂₋₆
alkanediyl such that they form a 3-6 membered ring with the carbon atom to which
they are attached, said ring optionally containing 1 double bond or 1-2 heteroatoms
selected from O, S and N, said 3-6 membered ring being optionally substituted with
C₁₋₄alkylene, oxo, ethylenedioxy or propylenedioxy, and being further optionally
substituted with 1-4 groups selected from halo, C₁₋₄alkyl, haloC₁₋₄alkyl, C₁₋₃acyl, C₁₋₃
acyloxy, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₆alkyl(OC₁₋₃O)-, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋₃alkoxyC₁₋₃alkyl,
25 C₁₋₃alkoxyC₁₋₃alkoxy, phenyl, CN, OH, D, NH₂, NHR^a and N(R^a)₂ wherein R^a is as
previously defined;

each R¹ represents H or is independently selected from the group
consisting of: OH, halo, C₁₋₁₀alkyl, C₁₋₆alkoxy and C₆₋₁₀aryl, said C₁₋₁₀alkyl, C₆₋₁₀aryl
30 and the alkyl portion of C₁₋₆alkoxy being optionally substituted with 1-3 halo, OH,

OC₁₋₃alkyl, phenyl or naphthyl groups, said phenyl and naphthyl being optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from halo, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃ and phenyl, wherein said phenyl is optionally substituted with 1-3 halo groups,

- 5 or two R¹ groups taken together represent a fused C₃₋₆alkyl or aryl ring, which may be optionally substituted with 1-2 OH or R^a groups, wherein R^a is as defined above;

R² and R³ are taken together or separately;

- 10 when taken together, R² and R³ represent (a) a C₃₋₈ alkanediyl forming a fused 5-10 membered non-aromatic ring optionally interrupted with 1-2 double bonds, and optionally containing 1-2 heteroatoms selected from O, S and N; or (b) a fused 6-10 membered aromatic monocyclic or bicyclic group, said alkanediyl and aromatic monocyclic or bicyclic group being optionally substituted with 1-6 halo atoms, and 1-4 of OH, C₁₋₃alkyl, OC₁₋₃alkyl, haloC₁₋₃alkyl, haloC₁₋₃alkoxy, and
15 phenyl, said phenyl being optionally substituted with 1-4 groups independently selected from halo, C₁₋₃alkyl, OC₁₋₃alkyl, and said C₁₋₃alkyl and the C₁₋₃alkyl portion of OC₁₋₃alkyl being optionally substituted with 1-3 halo groups;

when taken separately,

- 20 R² is selected from the group consisting of: (a) C₁₋₁₄alkyl optionally substituted with 1-6 halo groups and 1-3 substituents selected from OH, OC₁₋₃alkyl, and phenyl, said phenyl being optionally substituted with 1-4 groups independently selected from halo, OCH₃, OCF₃, CH₃ and CF₃, and said C₁₋₃alkyl portion of OC₁₋₃alkyl being optionally substituted with 1-3 halo groups; (b) phenyl or pyridyl optionally substituted with 1-3 halo, OH or R^a groups, with R^a as previously defined;
25 (c) C₂₋₁₀ alkenyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from halo, OH and OC₁₋₃alkyl, said C₁₋₃alkyl portion of OC₁₋₃alkyl being optionally substituted with 1-3 halo groups; (d) CH₂CO₂H; (e) CH₂CO₂C₁₋₆alkyl; (f) CH₂C(O)NHR^a wherein R^a is as previously defined; (g) NH₂, NHR^a and N(R^a)₂ wherein R^a is as previously defined;

- 30 and R³ is selected from the group consisting of: C₁₋₁₄alkyl, C₂₋₁₀alkenyl, SC₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl, heterocyclyl and heteroaryl, said alkyl, alkenyl, aryl, heterocyclyl, heteroaryl and the alkyl portion of SC₁₋₆alkyl being optionally substituted with (a) R; (b) 1-6 halo groups and (c) 1-3 groups selected from OH, NH₂, NHC₁₋₄alkyl, N(C₁₋₄alkyl)₂, C₁₋₄alkyl, OC₁₋₄alkyl, CN, C₁₋₄alkylS(O)_x wherein
35 x is 0, 1 or 2, C₁₋₄alkylSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alkylNHSO₂- and (C₁₋₄alkyl)₂NSO₂-,

38

said C₁₋₄alkyl and the C₁₋₄alkyl portions of said groups being optionally substituted with phenyl and 1-3 halo groups, and

R is selected from heterocyclyl, heteroaryl and aryl, said group being optionally substituted with 1-4 groups selected from halo, C₁₋₄alkyl, C₁₋

- 5 4alkylS(O)_x-, with x as previously defined, C₁₋₄alkylSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋
4alkylNHSO₂-, (C₁₋₄alkyl)₂NSO₂-, CN, OH, OC₁₋₄alkyl, and, said C₁₋₄alkyl and the
C₁₋₄alkyl portions of said groups being optionally substituted with 1-5 halo and 1
group selected from OH and OC₁₋₃alkyl.

- 10 2. The compound of Claim 1 wherein A and B are taken
separately and each represents a C₁₋₆alkyl group, optionally substituted with 1-3 halo
groups.

- 15 3. The compound of Claim 1 wherein A and B are taken together
and represent C₂₋₅alkanediyl such that a 3-6 membered ring is formed with the carbon
atom to which they are attached, said ring optionally containing 1 double bond or 1-2
heteroatoms selected from O, S and N, said 3-6 membered ring being optionally
substituted with C₁₋₄alkylene, oxo, ethylenedioxy or propylenedioxy, and being further
optionally substituted with 1-4 groups selected from halo, C₁₋₄alkyl, haloC₁₋₄alkyl, C₁₋
20 3acyl, C₁₋₃acyloxy, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₄alkylOC(O)-, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋
3alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyC₁₋₃alkoxy, phenyl, CN, OH, D, NH₂, NHR^a and N(R^a)₂
wherein R^a represents C₁₋₃alkyl, OC₁₋₃alkyl, C₆₋₁₀arC₁₋₄alkylene or phenyl optionally
substituted with 1-3 halo groups.

- 25 4. The compound of Claim 3 wherein A and B are taken together
and represent a C₂₋₄ membered alkanediyl group such that a 3 to 5 membered ring is
formed with the carbon atom to which they are attached, optionally substituted with 1-
2 groups selected from halo, C₁₋₄alkyl, haloC₁₋₄alkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₃alkoxyC₁₋₃alkyl,
C₁₋₃alkoxyC₁₋₃alkoxy and phenyl.

- 30 5. The compound of Claim 4 wherein A and B are taken together
and represent a C₂₋₄ alkanediyl group such that a 3-5 membered ring is formed with
the carbon atom to which they are attached, said ring being unsubstituted or
substituted with 1-2 halo groups.

41

39

6. The compound of Claim 5 wherein the 1-2 halo groups are fluoro groups.

5 7. The compound of Claim 1 wherein two R¹ groups represent H and one R¹ is selected from the group consisting of: OH, halo, C₁₋₁₀alkyl, C₁₋₆alkoxy and C₆₋₁₀aryl, said C₁₋₁₀alkyl, C₆₋₁₀aryl and the alkyl portion of C₁₋₆alkoxy being optionally substituted with 1-3 halo, OH, OC₁₋₃alkyl, phenyl or naphthyl groups, said phenyl and naphthyl being optionally substituted with 1-3 substituents selected from:
10 halo, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃ and phenyl, wherein said phenyl is optionally substituted with 1-3 halo groups.

8. The compound of Claim 1 wherein one R¹ group represents H and two R¹ groups are selected from the group consisting of: OH, halo, C₁₋₁₀alkyl and
15 C₁₋₆alkoxy, said C₁₋₁₀alkyl and the alkyl portion of C₁₋₆alkoxy being optionally substituted with 1-3 halo groups.

9. The compound of Claim 8 wherein two R¹ groups represent halo or methyl.
20

10. The compound of Claim 1 wherein R² is taken separately from R³ and is selected from the group consisting of: (a) C₁₋₁₄alkyl optionally substituted with 1-6 halo groups and 1-3 substituents selected from OH, OC₁₋₃alkyl, and phenyl, said phenyl being optionally substituted with 1-4 groups independently selected from
25 halo, OCH₃, OCF₃, CH₃ and CF₃, and said C₁₋₃alkyl portion of OC₁₋₃alkyl being optionally substituted with 1-3 halo groups; (b) phenyl or pyridyl optionally substituted with 1-3 halo, OH or R^a groups; (c) C₂₋₁₀ alkenyl, optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from halo, OH and OC₁₋₃alkyl, said C₁₋₃alkyl portion of OC₁₋₃alkyl being optionally substituted with 1-3 halo groups; (d)
30 CH₂CO₂H; (e) CH₂CO₂C₁₋₆alkyl; (f) CH₂C(O)NHR^a and (g) NH₂, NHR^a and N(R^a)₂, and

R^a represents C₁₋₃alkyl, OC₁₋₃alkyl, C₆₋₁₀arC₁₋₆alkylene or phenyl optionally substituted with 1-3 halo groups.

42

11. The compound of Claim 1 wherein R^2 is taken separately from R^3 and is C_{1-14} alkyl optionally substituted with 1-6 halo groups and 1-3 substituents selected from OH, OC_{1-3} alkyl and phenyl, said phenyl being optionally substituted with 1-4 groups independently selected from halo, OCH_3 , OCF_3 , CH_3 and CF_3 , and the alkyl portion of OC_{1-3} alkyl being optionally substituted with 1-3 halo groups.

12. The compound of Claim 10 wherein R^2 is taken separately from R^3 and represents methyl or cyclopropyl.

10 13. The compound of Claim 1 wherein R^3 is taken separately from R^2 and is selected from the group consisting of: C_{1-14} alkyl, C_{2-10} alkenyl, SC_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, heterocyclyl and heteroaryl, said alkyl, alkenyl, aryl, heterocyclyl, heteroaryl and the alkyl portion of SC_{1-6} alkyl being optionally substituted with (a) R; (b) 1-6 halo groups and (c) 1-3 groups selected from OH, NH_2 , NHC_{1-4} alkyl, $N(C_{1-4}alkyl)_2$, $C_{1-4}alkyl$, $OC_{1-4}alkyl$, CN, $C_{1-4}alkylS(O)_x$ wherein x is 0, 1 or 2, $C_{1-4}alkylSO_2NH-$, H_2NSO_2- , $C_{1-4}alkylNHSO_2-$ and $(C_{1-4}alkyl)_2NSO_2-$, said $C_{1-4}alkyl$ and the $C_{1-4}alkyl$ portions of said groups being optionally substituted with phenyl and 1-3 halo groups, and

15 R is selected from heterocyclyl, heteroaryl and aryl, said group being optionally substituted with 1-4 groups selected from halo, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylS(O)_x$, with x as previously defined, $C_{1-4}alkylSO_2NH-$, H_2NSO_2- , $C_{1-4}alkylNHSO_2-$, $(C_{1-4}alkyl)_2NSO_2-$, CN, OH, $OC_{1-4}alkyl$, and, said $C_{1-4}alkyl$ and the $C_{1-4}alkyl$ portions of said groups being optionally substituted with 1-5 halo and 1 group selected from OH and $OC_{1-3}alkyl$.

25

14. The compound of Claim 13 wherein R^3 is taken separately from R^2 and is selected from the group consisting of: $C_{1-14}alkyl$, $C_{6-10}aryl$, heterocyclyl and heteroaryl, said groups being optionally substituted with (a) R; (b) 1-6 halo groups and (c) 1-3 groups selected from OH, NH_2 , $NHC_{1-4}alkyl$, $N(C_{1-4}alkyl)_2$, $C_{1-4}alkyl$, $OC_{1-4}alkyl$, CN, $C_{1-4}alkylS(O)_x$ wherein x is 0, 1 or 2, $C_{1-4}alkylSO_2NH-$, H_2NSO_2- , $C_{1-4}alkylNHSO_2-$, $(C_{1-4}alkyl)_2NSO_2-$, said $C_{1-4}alkyl$ and the $C_{1-4}alkyl$ portions of said groups being optionally substituted with phenyl and 1-3 halo groups.

15. The compound of Claim 13 wherein R^3 is taken separately and is selected from the group consisting of: cyclopropyl optionally substituted with

35

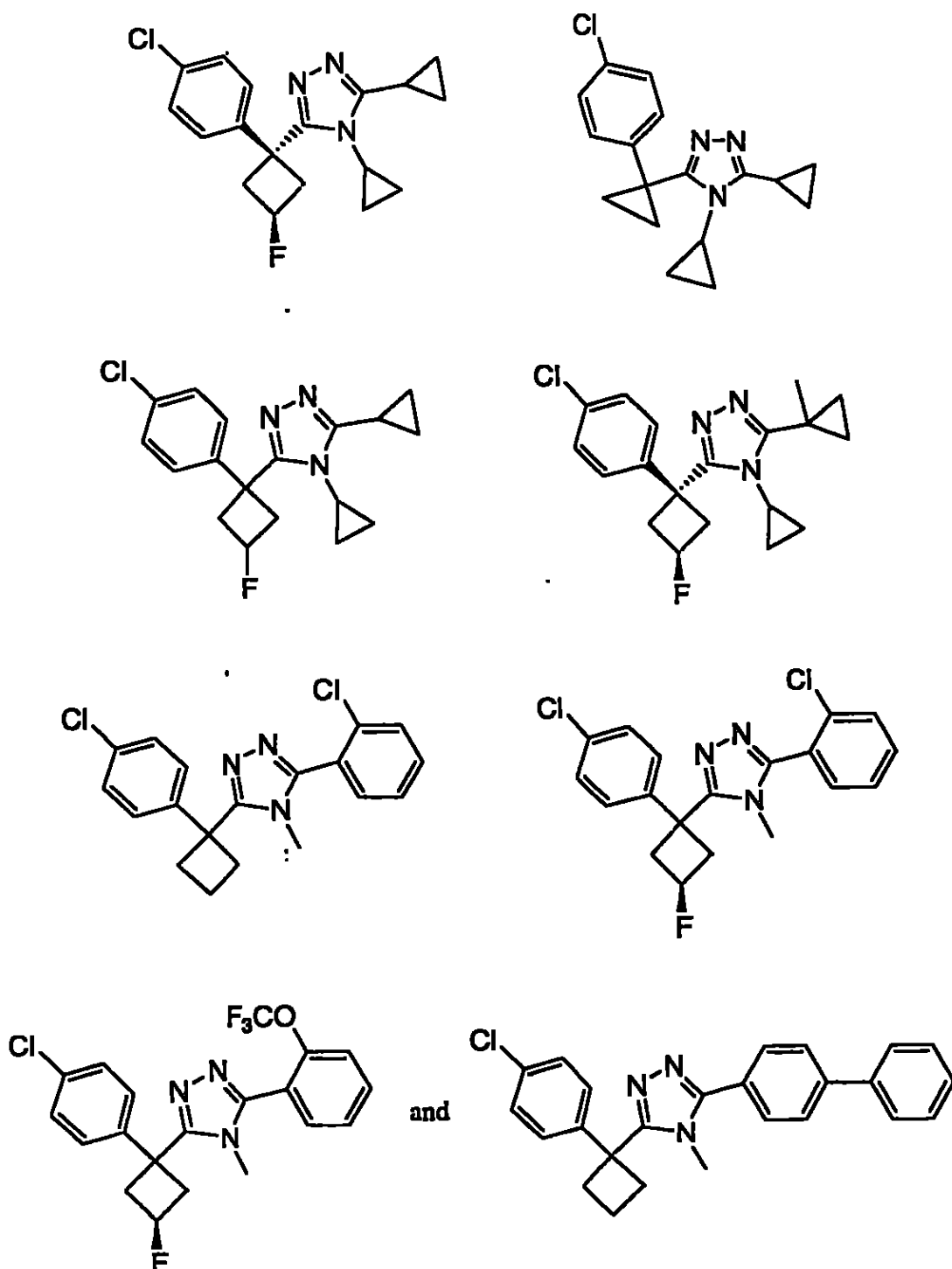
methyl or phenyl; phenyl optionally substituted with halo, OH, OCH₃ or OCF₃; heteroaryl selected from benzimidazolyl, indolyl, benzofuranyl, and dihydrobenzofuranyl, said heteroaryl groups being optionally substituted with: (a) R; (b) 1-6 halo groups or (c) 1-3 groups selected from OH, NH₂, NHC₁₋₄alkyl, N(C₁₋₄alkyl)₂, C₁₋₄alkyl, OC₁₋₄alkyl, CN, C₁₋₄alkylS(O)_x- wherein x is 0, 1 or 2, C₁₋₄alkylSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alkylNHSO₂-, (C₁₋₄alkyl)₂NSO₂-, said C₁₋₄alkyl and the C₁₋₄alkyl portions of said groups being optionally substituted with phenyl and 1-3 halo groups, and

R is selected from heterocyclyl, heteroaryl and aryl, said group being optionally substituted with 1-4 groups selected from halo, C₁₋₄alkyl, OH, OC₁₋₄alkyl, and, said C₁₋₄alkyl and the C₁₋₄alkyl portions of said groups being optionally substituted with 1-5 halo groups and 1 group selected from OH and OC₁₋₃alkyl.

16. The compound of Claim 1 wherein R² and R³ are taken together and represent: (a) a C₃₋₈ alkanediyl forming a fused 5-10 membered non-aromatic ring optionally interrupted with 1 double bond, and optionally interrupted by 1 heteroatom selected from O, S and N; or (b) a fused 6-10 membered aromatic monocyclic or bicyclic group, said alkanediyl and aromatic monocyclic or bicyclic group being optionally substituted with 1-3 halo atoms, and 1-2 of OH, C₁₋₃alkyl, OC₁₋₃alkyl, haloC₁₋₃alkyl, haloC₁₋₃alkoxy and phenyl, said phenyl being optionally substituted with 1-2 groups independently selected from halo, C₁₋₃alkyl, OC₁₋₃alkyl, and said C₁₋₃alkyl and the C₁₋₃alkyl portion of OC₁₋₃alkyl being optionally substituted with 1-3 halo groups.

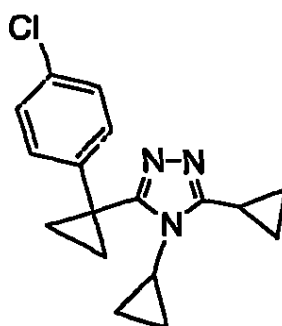
17. The compound of Claim 1 wherein R is selected from heterocyclyl, heteroaryl and aryl, said group being optionally substituted with 1-4 halo groups and 1-2 groups selected from C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylS(O)_x-, wherein x is 0, 1 or 2, C₁₋₄alkylSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alkylNHSO₂-, (C₁₋₄alkyl)₂NSO₂-, CN, OH and OC₁₋₄alkyl, said C₁₋₄alkyl and the C₁₋₄alkyl portions of said groups being optionally substituted with 1-3 halo groups and 1 group selected from OH and OC₁₋₃alkyl.

18. A compound selected from the group consisting of:



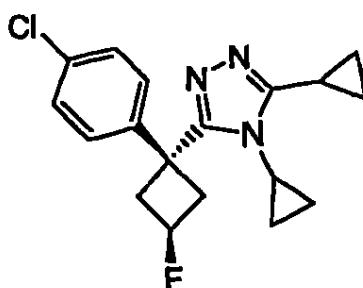
5 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

19. The compound of Claim 18



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

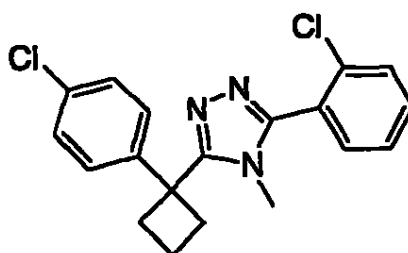
20. The compound of Claim 18 of the structural formula:



5

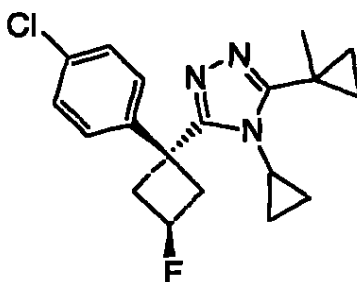
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

21. The compound of Claim 18 of the structural formula:



10 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

22. The compound of Claim 18 of the structural formula:



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

23. A pharmaceutical composition comprising a compound of
5 Claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

24. A method of treating hyperglycemia, diabetes or insulin
resistance in a mammalian patient in need of such treatment which comprises
administering to said patient an effective amount of a compound of Claim 1.
10

25. A method of treating non-insulin dependent diabetes mellitus in
a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to the
patient an anti-diabetic effective amount of a compound of Claim 1.

15 26. A method of treating obesity in a mammalian patient in need of
such treatment comprising administering to said patient a compound of Claim 1 in an
amount that is effective to treat obesity.

20 27. A method of treating Syndrome X in a mammalian patient in
need of such treatment, comprising administering to said patient a compound in
accordance with Claim 1 in an amount that is effective to treat Syndrome X.

25 28. A method of treating a lipid disorder selected from the group
consisting of dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia,
hypercholesterolemia, low HDL and high LDL in a mammalian patient in need of
such treatment, comprising administering to said patient a compound in accordance
with claim 1 in an amount that is effective to treat said lipid disorder.

45

29. A method of treating atherosclerosis in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to said patient a compound in accordance with Claim 1 in an amount effective to treat atherosclerosis.

46

47

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT 21102YS	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US03/17898	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06.06.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10.06.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D249/08		
Solicitante MERCK & CO., INC.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 5 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda
08.01.2004

Fecha de terminación de este reporte
22.09.2004

Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional:
Oficina de Patentes Europea-Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901-0
Fax: +49 30 25901-840

Funcionario autorizado

Hoepfner, W

Teléfono No. +49 30 25901-337

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-80 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-29 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐
 toda la solicitud internacional.
- ☒
 las reivindicaciones Nos. 24-29 (con respecto a la aplicabilidad industrial)

Porque:

- ☒
 dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No. se relaciona con el siguiente asunto/ materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

ver hoja separada

- ☐
 la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones
- ☐
 las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐
 no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐
 el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐
 la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citasiones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 2-15, 17-29
	No:	Reivindicaciones 1,16
Nivel inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones 2-15, 17-29
	No:	Reivindicaciones 1-16
Aplicabilidad industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-23
	No:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

Re ítem III

No establecimiento de opinión respecto a la novedad, paso inventivo y aplicabilidad Industrial

Las reivindicaciones 24-29 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Por consiguiente, la Autoridad de Examen Internacional conviene completamente con la objeción expresada por la Autoridad de Búsqueda Internacional y no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Re ítem V

Afirmación razonada respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

- D1: WO 01/90094 A (BARF TJEERD; BIOVITRUM AB (SE); VALLGAARDA JERK (SE); NILSSON MARI) 29 de noviembre de 2001 (2001-11-29)
- D2: DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; número de acceso a la base de datos 1970:425363 XP002261042

Asuntos formales

La materia objeto de la presente solicitud se sobrepone con la materia objeto de la Solicitud de Patente Internacional co-pendiente US03/17890.

Aunque en las presentes reivindicaciones 1 y 17 los términos "heterociclil", "heteroaril" y "aril" son claros como tales, introducen oscuridad en que ellos extienden indebidamente el alcance de la materia objeto reivindicada (ancho de las reivindicaciones).

Novedad

El documento D1 revela la preparación de

3-(difenilmetil)-s-triazol[3,4-a]isoquinolina, el cual cae bajo la fórmula I de la presente reivindicación 1 con $R^1=H$, R^2 , $R^3=benzo$, $A=fenil$ y $B=H$.

Por consiguiente, D1 le resta novedad a la presente reivindicación independiente 1 y a la presente reivindicación dependiente 16.

Paso inventivo

Para cualquier materia objeto novedosa restante, el documento D2 es la técnica anterior más cercana puesto que se dirige al mismo problema, es decir a la disposición de los compuestos útiles en el tratamiento o prevención de la diabetes, obesidad, síndrome X e hiperlipidemia (ver página 7, fórmula (I); página 10, líneas 16-19).

La característica distintiva entre los compuestos de D2 y dicha materia objeto novedosa puede verse como el tipo de grupo heterocíclico y el grupo que llena el vacío entre el grupo heterocíclico y el residuo fenil "T".

En ausencia de cualquier evidencia para un efecto técnico inesperado unido a esta característica, el problema objetivo implícito en la materia objeto novedosa restante escasamente puede verse como la disposición de compuestos adicionales útiles en el tratamiento o prevención de la diabetes, obesidad, síndrome X e hiperlipidemia.

La solución a este problema técnico muy general debe verse como la disposición del presente esqueleto molecular básico particular, es decir benceno y triazol unidos por medio de un solo átomo de carbono.

Por consiguiente, aún en ausencia de un efecto técnico, la presencia de actividad inventiva debe ser reconocida para cualquier reivindicación independiente dirigida a dicha materia objeto novedosa restante, puesto que no podría derivarse de la técnica anterior.

Aplicabilidad Industrial

No hay ninguna duda de que la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-23 es aplicable industrialmente.

Sin embargo, para la evaluación de las presentes reivindicaciones 24-29 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido para un primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT 21102YS	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/16)	
International application No. PCT/US 03/17898	International filing date (day/month/year) 06.06.2003	Priority date (day/month/year) 10.06.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D249.08		
Applicant MERCK & CO., INC.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 86.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 08.01.2004	Date of completion of this report 22.09.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - Giltachiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Authorized Officer Hoepfner, W Telephone No. +49 30 25901-337 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No

PCT/US 03/17898

I Basis of the report

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70 16 and 70 17)*)

Description, Pages

1 80 as originally filed

Claims Numbers

1-29 as originally filed

- 2 With regard to the language all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23 1(b))
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48 3(b))
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55 2 and/or 55 3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form
☐ filed together with the international application in computer readable form
☐ furnished subsequently to this Authority in written form
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
☐ the claims Nos
☐ the drawings sheets

- 5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70 2(c))

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report)

- 6 Additional observations if necessary

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel to involve an inventive step (to be non obvious) or to be industrially applicable have not been examined in respect of
- ☐ the entire International application

☒ claims Nos 24-29 (with respect to industrial applicability)
- because
- ☒ the said International application or the said claims Nos 24-29 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)

see separate sheet

☐ the description claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

☐ the claims or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☐ no international search report has been established for the said claims Nos
- 2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

1 Statement			
Novelty (N)	Yes	Claims	2 15 17 29
	No	Claims	1 16
Inventive step (IS)	Yes	Claims	2-15 17-29
	No	Claims	1 16
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1 23
	No	Claims	

- 2 Citations and explanations
- see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/US 03/17898

Re Item III**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

Claims 24-29 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, the International Examination Authority fully concurs with the objection put forward by the International Search Authority and no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT)

Re Item V**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement**

- D1 WO 01/90094 A (BARF TJEERD, BIOVITRUM AB (SE), VALLGAARDA JERK (SE), NILSSON MARI) 29 November 2001 (2001-11-29)
- D2 DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE COLUMBUS, OHIO, US, database accession number 1970 425363 XP002261042

Formal matters

The subject matter of the present application overlaps with the subject-matter of the co-pending International Patent Application US03/17890

Although in the present claims 1 and 17 the terms "heterocycl", "heteroaryl" and "aryl" are clear as such they introduce obscurity in that they unduly extend the scope of the claimed subject-matter (breadth of the claims)

Novelty

The document D1 discloses the preparation of 3-(diphenylmethyl)-s-triazolo[3,4-a]isoquinoline, which falls under the formula I of the present claim 1 with $R^1=H$, $R^2, R^3=benzo$, $A=phenyl$ and $B=H$. Consequently, D1 takes away novelty from the present independent claim 1 and the present dependent claim 16.

Inventive step

For any remaining novel subject matter, the document D2 is the closest prior art, since it addresses the same problem, namely the provision of compounds useful in the treatment or prevention of diabetes, obesity, syndrome X and hyperlipidemia (see page 7, formula (I), page 10 lines 16-19).

55

The distinguishing feature between the compounds of D2 and the said novel subject matter can be seen as the kind of heterocyclic group and bridging group between the said heterocyclic group and the phenyl residue "T"

In the absence of any evidence for an unexpected technical effect linked to this feature, the objective problem underlying the remaining novel subject-matter can merely be seen as the provision of further compounds useful in the treatment or prevention of diabetes obesity syndrome X and hyperlipidemia

The solution to this very general technical problem has to be seen as the provision of the present particular basic molecular skeleton namely benzene and triazole linked together by means of a single carbon atom

Consequently, even in the absence of a technical effect, the presence of inventive activity has to be acknowledged for any independent claim directed to the said remaining novel subject-matter, since it could not be derived from the prior art

Industrial applicability

There is no doubt that the subject matter of the present claims 1-23 is industrially applicable

However for the assessment of the present claims 24-29 on the question whether they are industrially applicable no unified criteria exist in the PCT Contracting States The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment but may allow however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment

87

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

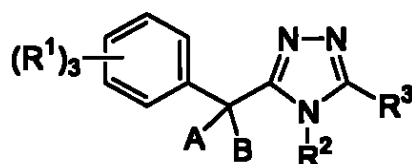
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del Invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

INHIBIDORES DE LA 11-BETA-HIDROXIESTER IDE
DESHIDROGENASA 1 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES,
OBESIDAD Y DISLIPIDEMIA

5

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos que tengan Formula I, incluyendo
sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos
10 del mismo:



son inhibidores selectivos de la enzima 11 β -HSD1. Los
compuestos son útiles para el tratamiento de la
15 diabetes, tal como la diabetes no insulino dependiente
(DMNID), hiperglicemia, obesidad, resistencia a la
insulina, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertension,
Síndrome X, y otros síntomas asociados con DMNID.

58

**INHIBIDORES DE LA 11-BETA-HIDROXISTEROIDE
DESHIDROGENASA 1 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES,
OBESIDAD Y DISLIPIDEMIA**

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo I (11β -HSD-1 o HSD-1), y los métodos
10 de tratamiento utilizando dichos compuestos. Los compuestos son útiles para el tratamiento de la diabetes, tal como la diabetes mellitus tipo 2 no insulino dependiente (DMNID), resistencia a la insulina, obesidad, desórdenes lipídicos y otras enfermedades y
15 condiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La diabetes es causada por múltiples factores y
20 la forma más sencilla de caracterizarla es por la detección de niveles elevados de glucosa en plasma en estado de ayuno (hiperglicemia). Hay dos formas de diabetes generalmente reconocidas:

25 La diabetes tipo I, o diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), en la cual los pacientes producen pequeñas cantidades o no producen insulina, la hormona que regula la utilización de la glucosa, y la diabetes tipo 2, o diabetes mellitus no insulino dependiente
30 (DMNID), donde los pacientes producen insulina e incluso exhiben hiperinsulemia (niveles de insulina en plasma que son los mismos o incluso elevados en comparación con

presentan hiperglicemia. La diabetes Tipo 1 normalmente es tratada inyectando insulina exógena. Sin embargo, los diabéticos tipo 2 suelen desarrollar "resistencia a la insulina", de forma que el efecto de la insulina en la estimulación de la glucosa y en el metabolismo de los lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina, digase, el músculo, el hígado, y los tejidos adiposos, está disminuido. Los pacientes que son resistentes a la insulina pero no diabéticos han elevado los niveles de insulina que les compensa de su resistencia a la insulina, por eso que los niveles de glucosa sérica no son elevados. En pacientes con DMNID, los niveles de insulina en plasma, incluso cuando son elevados, son insuficientes para vencer la pronunciada resistencia a la insulina, resultando en hiperglicemia.

La resistencia a la insulina es fundamentalmente debida a defectos en la unión con el receptor que todavía no son completamente entendidos. La resistencia a la insulina da lugar a una insuficiente activación de la captación de glucosa, disminuyendo la oxidación de la glucosa y el almacenamiento del glucógeno en músculo, a una inadecuada insulino represión de la lipólisis en tejidos adiposos y una inadecuada producción de glucosa y secreción del hígado.

La persistente o incontrolada hiperglicemia que padecen los diabéticos está asociada con un incremento en la morbilidad y mortalidad prematura. Una anormal homeostasis de glucosa está también asociada, directa o indirectamente con la obesidad, hipertensión y alteraciones en lípidos, lipoproteínas y metabolismo apolipoproteico. Los diabéticos de Tipo 2 aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares, como por ejemplo la aterosclerosis, enfermedades coronarias,

ataque al corazón, enfermedades vasculares periféricas, hipertensión, nefropatías, neuropatías y retinopatías. Por lo tanto, el control terapéutico de homeostasis de la glucosa, metabolismo lipídico, obesidad e

5 hipertensión es importante de una forma crítica en el desarrollo clínico y tratamiento de la diabetes mellitus.

Muchos pacientes que tienen resistencia a la
10 insulina, pero no han desarrollado la diabetes tipo 2, tienen alto riesgo de desarrollar abiertamente síntomas referidos como " Síndrome X", o " Síndrome Metabólico". El Síndrome X está caracterizado por resistencia a la insulina, junto con obesidad abdominal, hiperinsulemia,
15 alta presión sanguínea, bajo HDL y alto VLDL. Estos pacientes, tanto si desarrollan o no la diabetes mellitus, están incrementando el riesgo de desarrollar las complicaciones cardiovasculares listadas anteriormente.

20

Normalmente el tratamiento de la diabetes tipo 2 incluye el ejercicio físico y la dieta. Incrementando el nivel de insulina en plasma mediante la administración de sulfonilureas (e.j. tolbutamida y
25 glipizida) o meglitinida, las cuales estimulan a las células pancreáticas β a secretar más insulina, y/o inyectando insulina cuando las sulfonilureas o meglitinida comienzan a ser inefectivas, puede resultar en concentraciones de insulina lo suficientemente altas
30 para estimular la resistencia a la insulina en los tejidos. Sin embargo, puede resultar niveles peligrosamente bajos de glucosa en plasma, y finalmente puede ocurrir un incremento en los niveles de resistencia a la insulina.

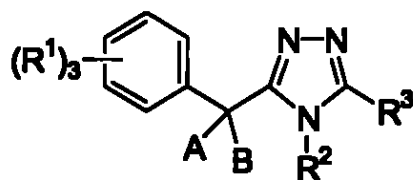
Las biguanidas incrementan la sensibilidad a la insulina, resultando en correcciones de hiperglicemia. Sin embargo, muchas biguanidas, e.j., fenformina y metformina, causan acidosis láctica, náusea y diarrea.

Las glitazonas (e.j. 5-benciltiazolidina-2,4-dionas) forman una nueva clase de compuestos con potencial para la mejora de la hiperglicemia y otros síntomas de la diabetes tipo 2. Estos agentes substancialmente incrementan la sensibilidad a la insulina en músculo, hígado y tejidos adiposos, resultando en una corrección parcial o completa de los elevados niveles de glucosa en plasma substancialmente sin causar hipoglicemia. Las glitazonas que actualmente se comercializan son agonistas del receptor activado del proliferador de peroxisoma (RAPP) subtipo gamma. Generalmente, se cree que el RAPP-gamma agonismo es el responsable de la mejora en la sensibilización de a la insulina que es observada con las glitazonas. Los más nuevos agonistas RAPP que están siendo desarrollados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y/o dislipidemia son agonistas de uno o más de los subtipos alfa, gamma y delta de los RAPP.

Hay una continua necesidad de nuevos métodos de tratamiento de la diabetes y condiciones relacionadas. La presente invención cumple esta y otras necesidades.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con el compuesto representado por la Fórmula I:



I

o por una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, donde:

A y B se pueden tomar separados o juntos.

5

Cuando se toman separadamente,

- A representa halo, C₁₋₆alquil, OC₁₋₆alquil o fenil, dicho alquil, fenil y la porción de alquil de OC₁₋₆alquil siendo opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos halo; y B representa H, halo, C₁₋₆alquil, -OC₁₋₆alquil, -SC₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, fenil o naftil, dicho alquil, alquenil, fenil, naftil, y las porciones de alquil de -OC₁₋₆alquil y -SC₁₋₆alquil siendo opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados de halo, OH, CH₃O, CF₃ y OCF₃; y cuando se toman juntos, A y B juntos representa (a) C₁₋₄alquileno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo, y de 1 a 2 grupos R^a donde R^a representa C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, C₆₋₁₀arC₁₋₆alquileno o fenil opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo, o (b) C₂₋₅ alcanodiil tal que forman un anillo de 3 a 6 miembros con el átomo de carbono al que están unidos, dicho anillo opcionalmente contiene un doble enlace o de 1 a 2 heteroatomos seleccionados de O, S y N, dicho anillo de 3 a 6 miembros siendo opcionalmente sustituido con C₁₋₄alquileno, oxo, etilendioxi o propilendioxi, y estando además opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados de halo, C₁₋₄alquil, haloC₁₋₄alquil, C₁₋₃acil, C₁₋₃aciloxi, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₆alquilOC(O)-,

C₂₋₄alquenil, C₂₋₄alquinil, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alquil,
C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alcoxi, fenil, CN, OH, D, NH₂, NHR^a y N(R^a)₂,
donde R^a es como previamente se definió; cada R¹
representa H o es independientemente seleccionado del
5 grupo consistente en: OH, halo, C₁₋₁₀alquil, C₁₋₆alcoxi y
C₆₋₁₀aril, dicho C₁₋₁₀alquil, C₆₋₁₀aril y la porción de
alquil de C₁₋₆alcoxi siendo opcionalmente sustituida con
de 1 a 3 halo, OH, OC₁₋₃alquil, grupos fenil o naftil,
dicho fenil y naftil siendo opcionalmente sustituidos
10 con de 1 a 3 substituyentes independientemente
seleccionados de halo, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃ y fenil,
donde dicho fenil es opcionalmente sustituido con de 1 a
3 grupos halo,
o dos grupos R¹ tomados juntos representan un anillo
15 fusionado C₅₋₆alquil o aril, el cual puede ser
opcionalmente sustituido con de 1 a 2 OH o grupos R^a,
donde R^a está definido anteriormente.

R² y R³ están tomados juntos o separadamente;
20 cuando se toman juntos, R² y R³ representan (a) un C₃₋₈
alcanediil formando un anillo fusionado no aromático de
5 a 10 miembros opcionalmente interrumpido con de 1 a 2
enlaces dobles, y opcionalmente interrumpido por de 1 a
2 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o (b) un grupo
25 monocíclico aromático fusionado de 6 a 10 miembros o un
grupo bicíclico, dicho alcanodiil y grupo monocíclico
aromático o grupo bicíclico siendo opcionalmente
sustituido con de 1 a 6 átomos halo, y de 1 a 4 de OH,
C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, haloC₁₋₃alquil, haloC₁₋₃alcoxi, y
30 fenil, dicho fenil siendo opcionalmente sustituido con
de 1 a 4 grupos independientemente seleccionados de
halo, C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, y dicho C₁₋₃alquil y la
porción C₁₋₃alquil de OC₁₋₃alquil siendo opcionalmente
sustituido con de 1 a 3 grupos halógeno.

Cuando se toman separadamente,

R^2 es seleccionado del grupo consistente en: (a) C_{1-14} alquil opcionalmente sustituido con de 1 a 6 grupos halo y de 1 a 3 substituyentes seleccionados de OH, OC_{1-3} alquil, y fenil, dicho fenil siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos independientemente seleccionados de halo, OCH_3 , OCF_3 , CH_3 y CF_3 , y dicha porción C_{1-3} alquil de OC_{1-3} alquil siendo opcionalmente sustituida con de 1 a 3 grupos halo; (b) fenil o piridil opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 halo, OH o grupos R^a , con R^a como previamente se definió; (c) C_{2-10} alquénil, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados de halo, OH y OC_{1-3} alquil, dicha porción C_{1-3} alquil de OC_{1-3} alquil siendo opcionalmente sustituida con de 1 a 3 grupos halo; (d) CH_2CO_2H ; (e) $CH_2CO_2C_{1-6}$ alquil; (f) $CH_2C(O)NHR^a$ donde R^a es como previamente se definió; (g) NH_2 , NHR^a y $N(R^a)_2$ donde R^a es como previamente se ha definido;

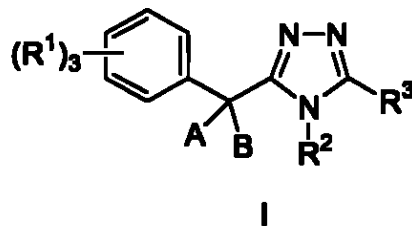
y R^3 es seleccionado del grupo consistente en: C_{1-14} alquil, C_{2-10} alquénil, SC_{1-6} alquil, C_{6-10} aril, heterociclil y heteroaril, dicho alquil, alquénil, aril, heterociclil, heteroaril y porción de alquil de SC_{1-6} alquil siendo opcionalmente sustituido con (a) R; (b) de 1 a 6 grupos halo y (c) de 1 a 3 grupos elegidos de OH, NH_2 , NHC_{1-4} alquil, $N(C_{1-4}alquil)_2$, C_{1-4} alquil, OC_{1-4} alquil, CN, $C_{1-4}alquils(O)_x$ donde x es 0, 1 ó 2, $C_{1-4}alquilSO_2NH-$, H_2NSO_2- , $C_{1-4}alquilNHSO_2-$ y $(C_{1-4}alquil)_2NSO_2-$, dicho C_{1-4} alquil y las porciones C_{1-4} alquil de dichos grupos siendo opcionalmente sustituidas con fenil y de 1 a 3 grupos halo, y R es seleccionado de heterociclil, heteroaril y aril, dicho grupo siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 4

grupos seleccionados de halo, C₁₋₄alquil, C₁₋₄alquils(O)_x-, con x como previamente se definió, C₁₋₄alquilSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alquilNHSO₂-, (C₁₋₄alquil)₂NSO₂-, CN, OH, OC₁₋₄alquil, y, dicho C₁₋₄alquil y las porciones de C₁₋₄alquil de dichos grupos siendo opcionalmente sustituidas con de 1 a 5 halo y 1 grupo seleccionado de OH y OC₁₋₃alquil.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10

La presente invención está relacionada con el compuesto representado por la Fórmula I:



15 o por una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, donde:

A y B se pueden tomar separados o juntos.

20

Cuando se toman separadamente,

A representa halo, C₁₋₆alquil, OC₁₋₆alquil o fenil, dicho alquil, fenil y la porción de alquil de OC₁₋₆alquil siendo opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos halo; y B representa H, halo, C₁₋₆alquil, -OC₁₋₆alquil, -SC₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, fenil o naftil, dicho alquil, alquenil, fenil, naftil, y las porciones de alquil de -OC₁₋₆alquil y -SC₁₋₆alquil siendo opcionalmente sustituidas con de 1 a 3 grupos seleccionados de halo, OH, CH₃O, CF₃ y OCF₃;

25

y cuando se toman juntos,
A y B juntos representan (a) C₁₋₄alquileno opcionalmente
sustituido con de 1 a 3 grupos halo, y de 1 a 2 grupos R^a
donde R^a representa C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, C₆₋₁₀arC₁₋
5 ₆alquileno o fenil opcionalmente sustituido con de 1 a 3
grupos halo, o (b) C₂₋₅ alcanodiil tal que es formado un
anillo de 3 a 6 miembros con el átomo de carbono al cual
ellos están unidos, dicho anillo está opcionalmente
interrumpido con un doble enlace o de 1 a 2 heteroátomos
10 seleccionados de O, S y N, dicho anillo de 3 a 6 miembros
siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos
seleccionados de halo, C₁₋₄alquil, haloC₁₋₄alquil, C₁₋₃acil,
C₁₋₃aciloxi, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₆alquilOC(O)-, C₂₋₄alquenil, C₂₋
4alquinil, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alquil, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alcoxi, fenil,
15 CN, OH, D, NH₂, NHR^a y N(R^a)₂ donde R^a es como previamente
se definió;
cada R¹ representa H o es independientemente seleccionado
del grupo consistente en: OH, halo, C₁₋₁₀alquil, C₁₋₆alcoxi
y C₆₋₁₀aril, dicho C₁₋₁₀alquil, C₆₋₁₀aril y la porción alquil
20 de C₁₋₆alcoxi siendo opcionalmente sustituida con de 1 a 3
halo, OH, OC₁₋₃alquil, grupos fenil o naftil, dicho fenil
y naftil siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 3
sustituyentes independientemente seleccionados de
halógeno, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃ y fenil, donde dicho fenil
25 es opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo,
o dos grupos R¹ tomados juntos representan un anillo
fusionado C₅₋₆alquil, o aril el cual puede estar
opcionalmente sustituido con de 1 a 2 OH o grupos R^a,
donde R^a está definido arriba.
30

R² y R³ son tomados juntos o separadamente.
Cuando se toman juntos, R² y R³ representan (a) un C₃₋₈
alcanediil formando un anillo fusionado no aromático de 5
a 10 miembros opcionalmente interrumpido con de 1 a 2

57

- enlaces dobles, y opcionalmente interrumpido por de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o (b) un grupo monocíclico o bicíclico aromático fusionado de 6 a 10 miembros, dicho alcanodiil y grupo monocíclico o
- 5 bicíclico aromático siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos halo, y de 1 a 4 de OH, C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, haloC₁₋₃alquil, haloC₁₋₃alcoxi, y fenil, dicho fenil es opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos independientemente seleccionados de halo, C₁₋₃alquil,
- 10 OC₁₋₃alquil, y dicho C₁₋₃alquil y la porción C₁₋₃alquil de OC₁₋₃alquil siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo;
- cuando se toman separadamente,
- R² es seleccionado del grupo consistente en: (a) C₁₋₁₄alquil opcionalmente sustituido con de 1 a 6 grupos halo y de 1 a 3 substituyentes seleccionados de OH, OC₁₋₃alquil, y fenil, dicho fenil es opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos independientemente seleccionados de halo, OCH₃, OCF₃, CH₃ y CF₃, y dicha porción C₁₋₃alquil de
- 15 OC₁₋₃alquil siendo opcionalmente sustituida con de 1 a 3 grupos halo; (b) fenil o piridil opcionalmente sustituida con de 1 a 3 halo, OH o grupos R^a, con R^a como previamente se definió; (c) C₂₋₁₀ alquenil, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados de halo, OH y OC₁₋₃alquil, dicha porción C₁₋₃alquil de OC₁₋₃alquil siendo opcionalmente sustituida con de 1 a 3 grupos halo; (d) CH₂CO₂H; (e) CH₂CO₂C₁₋₆alquil; (f) CH₂C(O)NHR^a donde R^a es como previamente se definió; (g) NH₂, NHR^a y N(R^a)₂ donde R^a es como
- 20 previamente se definió;
- 25 y R³ es seleccionado del grupo consistente en: C₁₋₁₄alquil, C₂₋₁₀alquenil, SC₁₋₆alquil, C₆₋₁₀aril, heterociclil y heteroaril, dicho alquil, alquenil, aril, heterociclil, heteroaril y la porción de alquil de SC₁₋
- 30

67

68

alquil siendo opcionalmente sustituido con (a) R; (b) de 1 a 6 grupos halo y (c) de 1 a 3 grupos elegidos de OH, NH₂, NHC₁₋₄alquil, N(C₁₋₄alquil)₂, C₁₋₄alquil, OC₁₋₄alquil, CN, C₁₋₄alquils(O)_x- donde x es 0, 1 ó 2, C₁₋₄alquilSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alquilNHSO₂- y (C₁₋₄alquil)₂NSO₂-, dicho C₁₋₄alquil y las porciones C₁₋₄alquil de dichos grupos siendo opcionalmente sustituidas con fenil y de 1 a 3 grupos halo, y R es seleccionado de heterociclil, heteroaril y aril, dicho grupo siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados de halógeno, C₁₋₄alquil, C₁₋₄alquils(O)_x-, con x como previamente ha sido definida, C₁₋₄alquilSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alquilNHSO₂-, (C₁₋₄alquil)₂NSO₂-, CN, OH, OC₁₋₄alquil, y, dicho C₁₋₄alquil y las porciones de C₁₋₄alquil de dichos grupos siendo opcionalmente sustituidas con de 1 a 5 halo y 1 grupo seleccionado de OH y OC₁₋₃alquil.

Como se usan aquí las siguientes definiciones son aplicables:

"Ac" es acetil, el cual es CH₃C(O)-.

"Alquil", al igual que otros grupos con el prefijo "alc", tal como alcoxi, alcanoil, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, y combinaciones de ellas, a menos que la cadena carbonada se defina de otra manera. Ejemplos de grupos alquilo incluye, metil, etil, propil, isopropil, butil, sec- y terc butil, pentil, hexil, heptil, octil, nonil, y parecidas. Donde el número específico de átomos de carbono permite, por ejemplo desde C₃-C₁₀, el término alquil también incluye grupos cicloalquil, y

10

combinaciones de cadenas alquil lineales o ramificadas combinadas con estructuras cicloalquil. Cuando el número de carbonos no es especificado, C_{1-6} es previsible.

- 5 "Alquenil" significa cadenas de carbono que contienen por lo menos un doble enlace carbono carbono, y las cuales pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de ellas, a menos que la cadena de carbono sea definida de otra manera. Ejemplos de alquenil
- 10 incluyen vinil, alil, isopropenil, pentenil, hexenil, heptenil, 1-propenil, 2-butenil, 2-metil-2-butenil, y parecidos. Donde el número de átomos de carbono permite, e.j., desde C_5 - C_{10} , el término alquenil también incluye
- 15 grupos cicloalquenil, y combinaciones de estructura lineales, ramificadas y cíclicas. Cuando no es especificado el número de átomos de carbono, C_{2-6} es previsible.

- 20 "Alquinil" significa cadenas de carbono las cuales contienen al menos un enlace triple carbono carbono, y las cuales pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de ellas. Ejemplos de alquinil incluye etinil, propargil, 3-metil-1-pentinil, 2-heptinil y parecidos.

- 25 "Alcanodiil" se refiere a cadenas de carbono que son bifuncionales, tales como $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, y parecidas. Los grupos alcanodiil son lineales o ramificados, a menos que se indique de otra forma. Por
- 30 comparación, los grupos alquil son monofuncionales.

"Alquilenol" como se utiliza aquí se refiere a un átomo de carbono o cadena carbonada que está unida mediante un doble enlace.

"Cicloalquil" es un subconjunto de alquil y significa un anillo carbocíclico saturado que tiene un número específico de átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquil incluyen ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, y parecidos. Un grupo cicloalquil generalmente es monocíclico a menos que de otra manera sea enunciado. Los grupos cicloalquil están saturados al menos que sea definido de otra forma.

10

"Aril" significa un sistema de anillos aromáticos mono o policíclico que contiene átomos de carbono anulares. Los arilos preferidos son monocíclicos o bicíclicos con sistemas de anillos aromáticos de 6 a 10 miembros. Fenil y naftil son los arilos preferidos. El arilo más preferido es fenil.

15

"Heterociclo" y "heterociclil" referido a anillos o sistemas de anillos no aromáticos saturados o insaturados que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, más allá incluye las formas oxidadas de azufre, SO y SO₂. Ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina y parecidos.

20

25

"Heteroaril" significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene por lo menos un heteroátomo anular seleccionado de O, S y N, (incluyendo SO). De este modo heteroarilos incluyen heteroarilos fusionados con otros tipos de anillos, tales como arilos,

30

cicloalquilos y heterociclos que no son aromáticos. Ejemplos de grupos heteroaril incluyen: pirrolil, isoxazolil, isotiazolil, pirazolil, piridil, oxazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, tiazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, furil, triazinil, tienil, pirimidil, benzisoxazolil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, dihidrobenzofuranil, indolinil, piridazinil, indazolil, isoindolil, dihidrobenzotienil, indolizininil, quinolizininil, cinnolinil, ftalazinil, quinazolinil, naftiridinil, carbazolil, benzodioxolil, quinoxalinil, purinil, furazanil, isobenzilfuranil, benzimidazolil, benzofuranil, benzotienil (incluyendo óxido-S), quinolil, indolil, isoquinolil, dibenzofuranil, naftiridil y parecidos. Para grupos heterociclicil y heteroaril, están incluidos anillos y sistemas de anillos que contienen desde 3 a 15 átomos, formando de 1 a 3 anillos.

"Halo" y "Halogeno" se refiere a fluor, cloro, bromo y iodo. Normalmente el cloro y el fluor son los preferidos. El fluor es el más preferido cuando los halógenos son sustituidas en un grupo alquil o alcoxi (e.j. CF_3O y $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$).

El termino "composición farmacéutica" abarca un producto que comprende los ingrediente(s) activo(s) y un transportador, y también cualquier producto el cual resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejamiento o agregación de dos o mas de los ingredientes, o desde una disociación u otro tipo de reacción de uno o más ingredientes. De esta forma la composición farmacéutica de la presente invención incluye aquellas hechas con mezclas de un compuesto o compuestos

de la presente invención y un transportador farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos de Fórmula I puede contener un centro o más asimétricos y pueden aparecer de este modo como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, mezclas diasteroméricas y diasterómeros individuales. Todo las formas isoméricas están incluidas.

10 Alguno de los compuestos aquí descritos contienen dobles enlaces olefínicos. Ambos isómeros geométricos E y Z son incluidos en la forma pura así como en mezcla.

15 Algunos de los compuestos aquí descritos pueden existir como tautómeros, los cuales tienen diferentes puntos de unión con el hidrógeno acompañado mediante uno o más desplazamientos del doble enlace. Por ejemplo, una cetona y su forma enol son tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales así como las mezclas de los
20 mismos están incluidas.

Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos de Fórmula I pueden ser separados de forma que los enantiómeros individuales son aislados. La separación
25 puede ser llevada a cabo por métodos bien conocidos en el estado de la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos de Fórmula I a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diasteromérica, la cual es posteriormente separada en
30 diastereómeros individuales por métodos estandar, tales como cristalización fraccional o cromatografía. La reacción de acoplamiento suele ser la formación de sales utilizando un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diasteroméricos pueden entonces ser convertidos

a enantioméricos sustancialmente puros mediante separación del residuo quiral añadido desde el compuesto diastereomérico.

5 La mezcla racémica de los compuestos de Fórmula I pueden también ser separada directamente por métodos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, dichos métodos son bien conocidos en el estado de la técnica.

10

Alternativamente, los enantiómeros de los compuestos de formula general I pueden ser obtenidos por síntesis estereoselectiva utilizando materiales de partida o reactivos ópticamente puros.

15

Un aspecto de la invención que es particularmente interesante se refiere a un compuesto de formula I donde A y B son tomados juntos y representan C₂₋₅alcanodiil tal que un anillo de 3 a 6 miembros está formado con el átomo de carbono por el cual ellos están unidos, dicho anillo
20 opcionalmente contiene un doble enlace o de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de O, S y N, dicho anillo de 3 a 6 miembros es opcionalmente substituido con C₁₋₄alquileno, oxo, etilendioxi o propilendioxi, y es
25 además substituido opcionalmente con de 1 a 4 grupos, seleccionados de, C₁₋₄alquil, haloC₁₋₄alquil, C₁₋₃acil, C₁₋₃aciloxi, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₆alquilOC(O)-, C₂₋₄alquenil, C₂₋₄alquinil, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alquil, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alcoxi, fenil, CN, OH, D, NH₂, NHR^a y N(R^a)₂ donde R^a representa
30 C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, C₆₋₁₀arC₁₋₆alquileno o fenil opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos halo. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras

74

variables son como originariamente se definió la fórmula I.

Otro aspecto de la invención que es de más particular interés es un compuesto como el descrito anteriormente donde A y B son tomados juntos y representan un grupo alcanodiil de C₂₋₄ miembros tal que un anillo de 3 a 5 miembros es formado con el átomo de carbono al que ellos están unidos, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos elegidos de halo, C₁₋₄alquil, haloC₁₋₄alquil, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₃alcoxi C₁₋₃alquil, C₁₋₃alcoxi C₁₋₃alcoxi y fenil. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originariamente se definió la fórmula I.

Incluso más particularmente, un aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto como el descrito anteriormente donde A y B están tomados juntos y representan un grupo alcanodiil C₂₋₄ tal que un anillo de 3 a 5 miembros está formado con el átomo de carbono al cual ellos están unidos, dicho anillo está no sustituido o sustituido con de 1 a 2 grupos halo. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originariamente se definió la fórmula I.

Incluso más particularmente, un aspecto de la invención que es de interés está relacionada con un compuesto como el descrito anteriormente donde los grupos 1 a 2 halo son grupos fluoro. Dentro de este aspecto de

76

la invención, todas las otras variables son como originariamente se definió la fórmula I.

En otro aspecto de la invención que es de
5 interés, un compuesto de formula I es descrito donde dos
grupos R^1 representan H y un R^1 es seleccionado del grupo
consistente en: OH, halo, C_{1-10} alquil, C_{1-6} alcoxi y
 C_{6-10} aril, dicho C_{1-10} alquil, C_{6-10} aril y la porción alquil
de C_{1-6} alcoxi siendo opcionalmente substituida con de 1 a
10 3 grupos halo, OH, OC_{1-3} alquil, fenil o naftil , dicho
fenil y naftil siendo opcionalmente substituidos con de 1
a 3 substituyentes seleccionados de: halo, OCH_3 , OCF_3 ,
 CH_3 , CF_3 y fenil, donde dicho fenil es opcionalmente
substituido con de 1 a 3 grupos halo. Dentro de este
15 aspecto de la invención, todas las otras variables son
como originariamente se definió la fórmula I.

Más particularmente, un aspecto de la invención
que es de interés está relacionado con un compuesto de
20 formula I donde un grupo R^1 representa H y dos grupos R^1
son seleccionados del grupo consistente en: OH, halo,
 C_{1-10} alquil y C_{1-6} alcoxi, dicho C_{1-10} alquil y la porción
alquil de C_{1-6} alcoxi siendo opcionalmente substituida con
de 1 a 3 grupos halo. Dentro de este aspecto de la
25 invención, todas las otras variables son como
originariamente se definió la fórmula I.

Incluso más particularmente, un aspecto, de la
invención que es de interés se relaciona con un compuesto
30 de formula I, donde dos grupos R^1 representan halo o

metil. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originariamente se definió la fórmula I.

En otro aspecto de la invención, un compuesto de
5 fórmula I es descrito donde R^2 es tomado separadamente de R^3 y es seleccionado del grupo consistente en: (a) C_{1-14} alquil opcionalmente substituido con de 1 a 6 grupos halo y de 1 a 3 substituyentes seleccionados de OH, OC_{1-3} alquil, y fenil, dicho fenil estando opcionalmente
10 substituido con de 1 a 4 grupos independientemente seleccionados de halo, OCH_3 , OCF_3 , CH_3 y CF_3 , y dicha porción C_{1-3} alquil de OC_{1-3} alquil siendo opcionalmente substituida por de 1 a 3 grupos halo; (b) fenil o piridil opcionalmente substituido con de 1 a 3 halo, OH o grupos
15 R^a ; (c) C_{2-10} alquenil, opcionalmente substituido con de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionado de halo, OH y OC_{1-3} alquil, dicha porción C_{1-3} alquil de OC_{1-3} alquil siendo opcionalmente substituida con de 1 a 3 grupos halo; (d) CH_2CO_2H ; (e) $CH_2CO_2C_{1-6}$ alquil; (f)
20 $CH_2C(O)NHR^a$ y (g) NH_2 , NHR^a y $N(R^a)_2$, y R^a representa C_{1-3} alquil, OC_{1-3} alquil, $C_{6-10}arC_{1-6}$ alquilenos o fenil opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos halo. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originariamente se definió la fórmula
25 I.

Más particularmente, un aspecto de la invención es revelado en donde, R^2 es tomado separadamente de R^3 y es C_{1-14} alquil opcionalmente substituido con de 1 a 6
30 grupos halo y de 1 a 3 substituyentes seleccionados de

OH, OC₁₋₃alquil y fenil, dicho fenil siendo opcionalmente substituido con de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente de halo, OCH₃, OCF₃, CH₃ y CF₃, y la porción alquil de OC₁₋₃alquil siendo opcionalmente substituida con de 1 a 3 grupos halo. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originariamente se definió la fórmula I.

Incluso más particularmente, un aspecto de la invención que es particularmente interesante está relacionada con un compuesto de fórmula I donde R² es tomado separadamente de R³ y representa metil o ciclopropil. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originariamente se definió la fórmula I.

En un aspecto diferente de la invención, un compuesto que es de interés está definido de acuerdo con la formula I donde R³ es tomado separadamente de R² y es seleccionado del grupo formado por: C₁₋₁₄alquil, C₂₋₁₀alquenil, SC₁₋₆alquil, C₆₋₁₀aril, heterociclil y heteroaril, dicho alquil, alquenil, aril, heterociclil, heteroaril y la porción de alquil de SC₁₋₆alquil siendo opcionalmente substituida con (a) R; (b) de 1 a 6 grupos halo y (c) de 1 a 3 grupos seleccionados de OH, NH₂, NHC₁₋₄alquil, N(C₁₋₄alquil)₂, C₁₋₄alquil, OC₁₋₄alquil, CN, C₁₋₄alquils(O)_x- donde x es 0, 1 o 2, C₁₋₄alquilSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alquilNHSO₂- y (C₁₋₄alquil)₂NSO₂-, dicho C₁₋₄alquil y las porciones C₁₋₄alquil de dichos grupos siendo opcionalmente sustituidos con fenil y de 1 a 3

grupos halo, y R es seleccionado de un heterociclil, heteroaril y aril, dicho grupo siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados de halo, C₁₋₄alquil, C₁₋₄alquils(O)_x-, con x como se definió
5 previamente, C₁₋₄ alquilSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alquilNHSO₂-, (C₁₋₄ alquil)₂NSO₂-, CN, OH, OC₁₋₄alquil , y, dicho C₁₋₄alquil y las porciones C₁₋₄alquil de dichos grupos siendo opcionalmente substituidas con de 1 a 5 grupos halo y un grupo seleccionado de OH y OC₁₋₃alquil. Dentro
10 de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originariamente se definió la fórmula I.

Más particularmente, un compuesto que es de
15 interés está definido de acuerdo con la formula I donde R³ está tomado separadamente de R² y está seleccionado del grupo consistente en: C₁₋₁₄alquil, C₆₋₁₀aril, heterociclil y heteroaril, dichos grupos siendo opcionalmente substituidos con (a) R; (b) de 1 a 6 grupos halo y (c) de
20 1 a 3 grupos seleccionados de OH, NH₂, NHC₁₋₄alquil, N(C₁₋₄alquil)₂, C₁₋₄alquil, OC₁₋₄alquil, CN, C₁₋₄alquils(O)_x- donde x es 0, 1 o 2, C₁₋₄alquilSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alquilNHSO₂-, (C₁₋₄alquil)₂NSO₂-, dicho C₁₋₄alquil y las porciones C₁₋₄alquil de dicho grupos
25 siendo opcionalmente substituidos con fenil y de 1 a 3 grupos halo. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originariamente se definió la fórmula I.

Incluso más particularmente, un compuesto que es de interés está definido de acuerdo con la formula I, donde R^3 es tomado separadamente y es seleccionado del grupo consistente en: ciclopropil opcionalmente substituido con metil o fenil; fenil opcionalmente substituido con halo, OH, OCH_3 o OCF_3 , heteroaril seleccionado de benzimidazolil, indolil, benzofuranil, y dihidrobenzofuranil, dicho grupos heteroaril siendo opcionalmente substituidos con: (a) R; (b) de 1 a 6 grupos halo o (c) de 1 a 3 grupos seleccionados de OH, NH_2 , $NHC_{1-4}alquil$, $N(C_{1-4}alquil)_2$, $C_{1-4}alquil$, $OC_{1-4}alquil$, CN, $C_{1-4}alquilS(O)_x$ - donde x es 0, 1 o 2, $C_{1-4}alquilSO_2NH$ -, H_2NSO_2 -, $C_{1-4}alquilNHHSO_2$ -, $(C_{1-4}alquil)_2NSO_2$ -, dicho $C_{1-4}alquil$ y las porciones $C_{1-4}alquil$ de dicho grupo siendo opcionalmente sustituidos con fenil y de 1 a 3 grupos halo, y R está seleccionado de heterociclil, heteroaril y aril, dicho grupo siendo opcionalmente substituido con de 1 a 4 grupos seleccionados de halo, $C_{1-4}alquil$, OH, $OC_{1-4}alquil$, y, dicho $C_{1-4}alquil$ y las porciones $C_{1-4}alquil$ de dichos grupos siendo opcionalmente substituidas de 1 a 5 grupos halo y 1 grupo seleccionado de OH y $OC_{1-3}alquil$. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originariamente se definió la fórmula I.

25

En un aspecto diferente de la invención que es de interés, un compuesto de formula I es descrito donde R^2 y R^3 están tomados juntos y representan: (a) un alcanodiil C_{3-8} formando un anillo no aromático fusionado de 5-10 miembros opcionalmente interrumpido con un doble enlace,

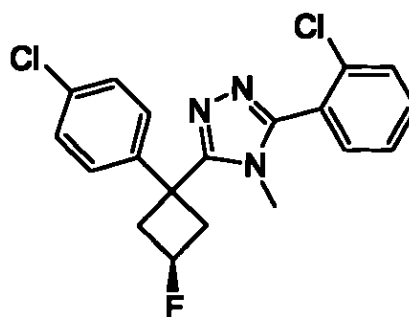
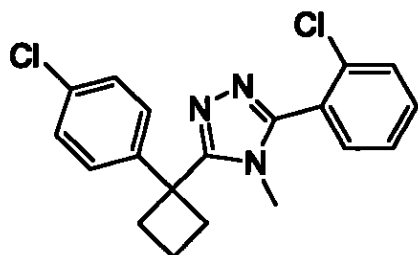
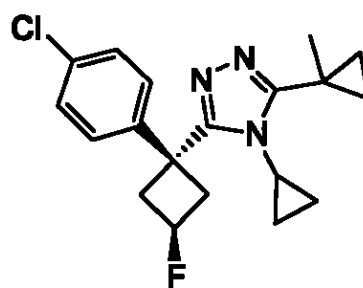
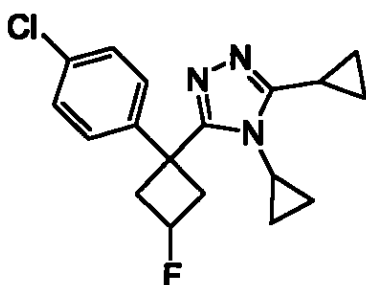
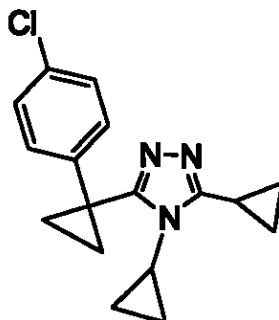
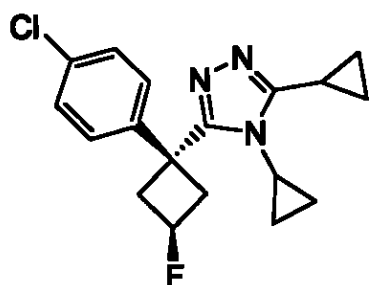
30

y opcionalmente interrumpido por un heteroátomo seleccionado de O, S y N; o (b) un grupo monocíclico fusionado aromático de 6 a 10 miembros o bicíclico, dicho alcanediil y grupo aromático monocíclico o grupo bicíclico siendo opcionalmente substituidos con de 1 a 3 átomos halo, y de 1 a 2 de OH, C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, haloC₁₋₃alquil, haloC₁₋₃alcoxi y fenil, dicho fenil siendo opcionalmente substituido con de 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halo, C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, y dicho C₁₋₃alquil y la porción C₁₋₃alquil de OC₁₋₃alquil siendo opcionalmente substituida con de 1 a 3 grupos halo. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originariamente se definió la fórmula I.

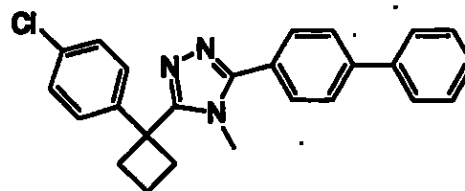
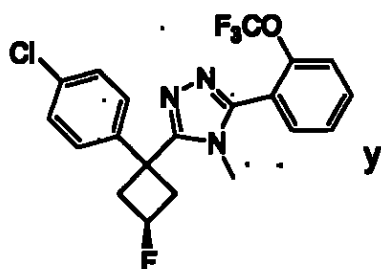
15

Más particularmente, un aspecto de la invención que es de interés está relacionado con el compuesto de formula I donde R está seleccionado de heterociclil, heteroaril y aril, dicho grupo siendo opcionalmente substituido con de 1 a 4 grupos halo y de 1 a 2 grupos seleccionados de C₁₋₄alquil, C₁₋₄alquilS(O)_x-, donde x es 0, 1 ó 2, C₁₋₄alquilSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alquilNHSO₂-, (C₁₋₄alquil)₂NSO₂-, CN, OH y OC₁₋₄alquil, dicho C₁₋₄alquil y las porciones C₁₋₄alquil de dichos grupos siendo opcionalmente substituidas con de 1 a 3 grupos halo y 1 grupo seleccionado de OH y OC₁₋₃alquil. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originariamente se definió la fórmula I.

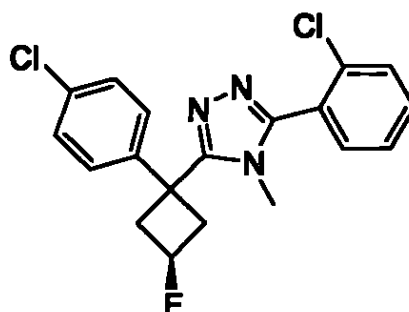
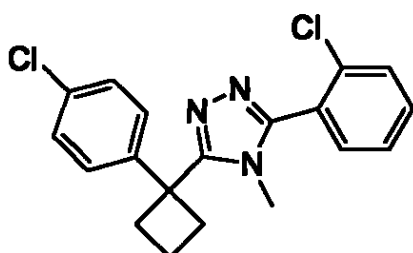
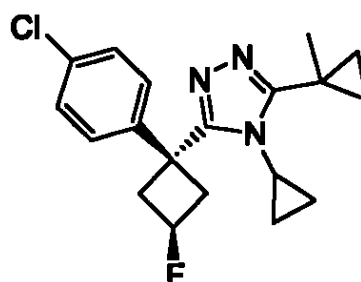
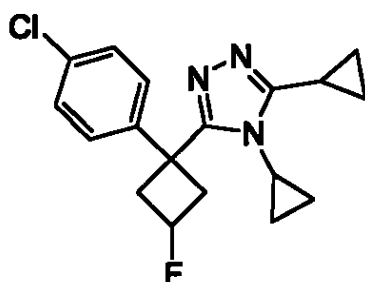
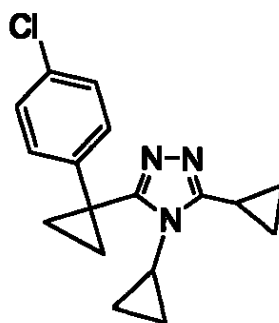
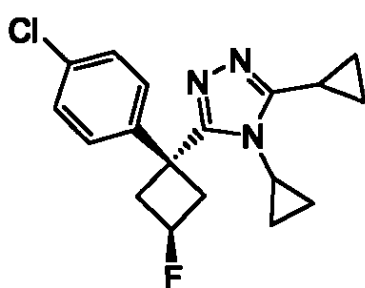
Las especies que se encuentran dentro del alcance de la invención incluyen aquellas descritas en los ejemplos. Ejemplos ilustrativos pero no limitantes de compuestos de la presente invención que son inhibidores de 11 β -HSD-1 son aquellos de la siguiente fórmula estructural:



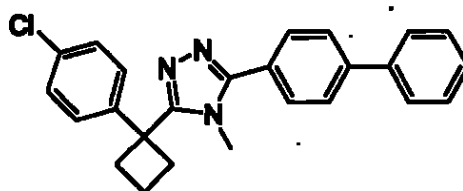
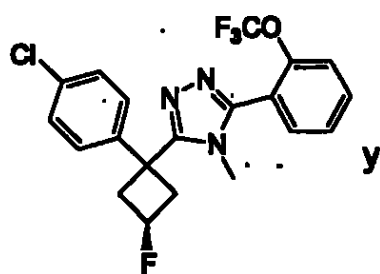
10



Las especies que se encuentran dentro del enlace de la invención incluyen estas descritas en los ejemplos. Ejemplos ilustrativos pero no limitantes de compuestos de la presente invención que son inhibidores de 11 β -HSD-1 son aquellos de la siguiente fórmula estructural:



10



5 y por una sal o solvato del mismo farmacéuticamente
aceptable.

10 En un aspecto diferente de la invención, es
indicada una composición farmacéutica que comprende un
compuesto de acuerdo con la fórmula I o una sal o
hidrato de la misma, en combinación con un transportador
farmacéuticamente aceptable.

15 En otro aspecto la invención, es indicado un
método de tratamiento de la hiperglicemia, diabetes o
resistencia a la insulina en un paciente mamífero
necesitado de tal tratamiento, el cual comprende la
administración a dicho paciente de una cantidad efectiva
de un compuesto de acuerdo con la fórmula I o una sal o
solvato de la misma.

20 En otro aspecto de la invención, es descrito un
método de tratamiento de la diabetes mellitus no
insulino dependiente en un paciente mamífero con la
necesidad de tal tratamiento que comprende la
25 administración al paciente de una cantidad efectiva de
un compuesto antidiabético de acuerdo con la fórmula I.

30 En otro aspecto de la invención, es descrito un
método para el tratamiento de la obesidad en un paciente
mamífero con la necesidad de tal tratamiento, que
comprende la administración a dicho paciente de un

compuesto de acuerdo con la fórmula I en una cantidad efectiva para tratar la obesidad.

5 En otro aspecto de la invención, es descrito un método para el tratamiento del Síndrome X en un paciente mamífero con la necesidad de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en una cantidad que es efectiva para tratar el Síndrome X.

10 En otro aspecto de la invención, es descrito un método para el tratamiento de desórdenes lipídicos seleccionados de un grupo consistente de dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajo HDL y alto LDL en un paciente mamífero con la
15 necesidad de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en una cantidad que es efectiva para tratar dicho desorden lipídico.

20 En otro aspecto de la invención, es descrito un método para el tratamiento de aterosclerosis en un paciente mamífero con la necesidad de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en una cantidad
25 que es efectiva para tratar la aterosclerosis.

En otro aspecto de la invención, es descrito un método para el tratamiento de una condición seleccionada de un grupo consistente de: (1)hiperglicemia, (2)baja
30 tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4)obesidad, (5)desórdenes lipídicos, (6)dislipidemia, (7)hiperlipidemia, (8)hipertrigliceridemia, (9)hipercolesterolemia, (10)bajos niveles de HDL, (11)altos niveles de LDL, (12)aterosclerosis y sus secuelas, (13)restenosis

vascular, (14)pancreatitis, (15)obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17)retinopatía, (18) nefropatía, (19)neuropatía, (20) Síndrome X, y otras condiciones y desórdenes donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero con la necesidad de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en una cantidad que es efectiva para tratar dicha condición.

10

En otro aspecto de la invención , es descrito un método para el tratamiento de una condición seleccionada de un grupo consistente de : (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5)desórdenes lipídicos, (6) dislipidemia, (7)hiperlipidemia, (8)hipertrigliceridemia, (9)hipercolesterolemia, (10)bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12)aterosclerosis y sus secuelas, (13)restenosis vascular, (14)pancreatitis, (15)obesidad abdominal, (16)enfermedad neurodegenerativa, (17)retinopatía, (18)nefropatía, (19)neuropatía, (20) Síndrome X, y otras condiciones y desórdenes donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero con la necesidad de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente en una cantidad que es efectiva para tratar dicha condición de un compuesto de acuerdo con la fórmula I y un compuesto seleccionado del grupo consistente en:

25

(a) inhibidores DP-IV ;

30

(b) sensibilizadores de insulina seleccionados del grupo consistente de (i) RAPP agonistas y (ii) biguanidas;

(c) insulina e insulino miméticos;

85

- (d) sulfonilureas y otros insulino secretagogos;
- (e) inhibidores α -glucosidasa;
- (f) antagonistas del receptor de glucagon
- 5 (g) GLP-1, GLP-1 miméticos, y receptores GLP-1 agonistas;
- (h) GIP, GIP miméticos, y receptores GIP agonistas;
- (i) PACAP, PACAP miméticos, y receptor PACAP 3
- 10 agonistas;
- (j) agentes que disminuyen el colesterol seleccionados del grupo consistente en: (i) inhibidores HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) nicotínico alcohol, ácido nicotínico y sus sales, (iv) RAPP α agonistas, (v) RAPP α /y agonistas duales, (vi) inhibidores de
- 15 la absorción del colesterol, (vii) inhibidores acil CoA:colesterol aciltransferasa, y (viii) anti-oxidantes;
- (k) RAPP δ agonistas;
- (l) compuestos antiobesidad;
- 20 (m) un inhibidor del transportador del ácido ileo bilial
- (n) agentes anti-inflamatorios excluyendo glucocorticoides; y
- (o) inhibidores de la proteína tirosina
- 25 fosfatasa-1B (PTP-1B).

Dichos compuestos estando administrados al paciente en una cantidad que es efectiva para el tratamiento de dicha condición.

- 30 En otro aspecto de la invención es descrito, un método de tratamiento de una condición seleccionada del grupo consistente en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y

dislipidemia, en un paciente mamífero con necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto definido en la fórmula I y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Más particularmente, en otro aspecto de la invención es descrito, un método de tratamiento de una condición seleccionada del grupo consistente en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero con necesidad de dicho tratamiento, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

Incluso más particularmente, en otro aspecto de la invención es descrito, un método de tratamiento de una condición seleccionada del grupo consistente en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero con necesidad de dicho tratamiento, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada del grupo consistente en lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y rivastatina.

En otro aspecto de la invención es descrito, un método para tratar aterosclerosis en un paciente humano con necesidad de dicho tratamiento, donde el inhibidor de la HMG-Co A reductasa es una estatina y además comprende la administración de un inhibidor de la absorción de colesterol.

Más particularmente, en otro aspecto de la invención es descrito, un método para tratar aterosclerosis en un paciente humano con necesidad de dicho tratamiento, donde el inhibidor de la HMG-Co A reductasa es una estatina y el inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimiba.

En otro aspecto de la invención es descrita, una composición farmacéutica que comprende:

- 10 (1) un compuesto de acuerdo a la fórmula I,
- (2) un compuesto seleccionado de un grupo consistente en:
 - (a) inhibidores DP-IV ;
 - (b) sensibilizadores de insulina seleccionados
 - 15 del grupo consistente en (i) RAPP agonistas y (ii) biguanidas;
 - (c) insulina e insulino miméticos;
 - (d) sulfonilureas y otros insulino secretagogos;
 - 20 (e) inhibidores α -glucosidasa;
 - (f) antagonistas del receptor de glucagón
 - (g) GLP-1, GLP-1 miméticos, y receptores GLP-1 agonistas;
 - (h) GIP, GIP miméticos, y receptores GIP
 - 25 agonistas;
 - (i) PACAP, PACAP miméticos, y receptor PACAP 3 agonistas;
 - (j) agentes que disminuyen el colesterol seleccionados del grupo consistente en: (i) inhibidores
 - 30 HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) nicotinil alcohol, ácido nicotínico y sus sales, (iv) RAPP α agonistas, (v) RAPP α /agonistas duales, (vi) inhibidores de la absorción del colesterol, (vii) inhibidores acil CoA:colesterol aciltransferasa, y(viii) anti-oxidantes;

- (k) PPAR δ agonistas;
- (l) compuestos antiobesidad;
- (m) un inhibidor del transportador del ácido
ileo bileal
- 5 (n) agentes anti-inflamatorios otros que
glucocorticoides; y
- (o) inhibidores de la proteína tirosina
fosfatasa-1B (PTP-1B), y
- (3) un transportador farmacéuticamente
10 aceptable.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se
refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos
farmacéuticamente aceptables que incluyen bases
15 inorgánicas u orgánicas, ácidos inorgánicos u orgánicos.
Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen de
aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férrica,
ferrosa, de litio, de magnesio, sales mangánicas,
manganosas, de potasio, de sodio, de zinc y parecidas.

20 Particularmente preferidas son las de amonio,
calcio, magnesio, potasio, sodio. Las sales de forma
sólida pueden existir en más de una estructura
cristalina, y también pueden estar en formas hidratadas
25 y polihidratadas.

Las sales derivadas de bases orgánicas
farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas
primarias, secundarias y terciarias, aminas
30 substituidas, incluyendo las aminas substituidas
naturalmente formadas, aminas cíclicas, y resinas
básicas de intercambio iónico, tal como arginina,
betaina, cafeína, colina, N,N'-dibenziletilenediamina,
dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol,

etanolamina, etilenodiamina, N-etil-morfolina,
N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina,
hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina,
morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamina,
5 procaina, purinas, teobromina, trietilamina,
trimetilamina, tripropilamina, trometamina y parecidos.

Cuando el compuesto de la presente invención es
básico, las sales pueden estar preparadas a partir de
10 ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos
inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácidos
acético, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico,
cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico,
bronhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico,
15 málico, mandálico, metanosulfónico, mucico, nítrico,
pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico,
tartárico, p-toluenosulfónico y parecidos.

Los ácidos aceptables particularmente preferidos
20 incluyen ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico,
maléico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico. En la
mayoría de los casos, los compuestos de la presente
invención son básicos porque el anillo de triazol es
básico. Los compuestos de triazol de esta invención
25 pueden ser hechos y manipulados como sales no
farmacéuticamente aceptables (e.j. sales de
trifluoroacetato) durante la síntesis, antes de ser
utilizadas en hacer medicamentos.

30 Será entendido que, como se utiliza aquí, las
referencias a los compuestos de Fórmula I incluyen
también sales aceptables, y también sales que no son
farmacéuticamente aceptables cuando son utilizadas como
precursores de los compuestos libres o sus sales

farmacéuticamente aceptables o en otras manipulaciones sintéticas.

5 "Solvatos, y en particular, los hidratos de los compuestos de formula I están también incluidos en la presente invención.

10 Los metabolitos de los compuestos de esta invención que son terapéuticamente activos y que están también definidos por la fórmula I están también dentro del campo de la invención. Promedicamentos son compuestos que son convertidos a los compuestos terapéuticamente activos en el momento en el que estan
15 siendo administrados al paciente o después de haber sido administrados al paciente. Los promedicamentos, los cuales ellos mismos no tienen estructuras reivindicadas aquí, pero los cuales son convertidos a compuestos activos definidos por la Fórmula I durante o después de la administración a pacientes mamíferos, son
20 promedicamentos y son compuestos de la invención, como lo son sus metabolitos activos que están definidos por la Fórmula I.

25 Los compuestos descritos aquí son inhibidores selectivos de la enzima 11β -HSD1. También, la presente invención se refiere al uso del inhibidor de 11β -HSD1 para inhibir la actividad reductasa de 11β -hidroxiesteroide dehidrogenasa, la cual es responsable de la conversión de cortisona a cortisol. Los excesos de
30 cortisol están asociados con numerosos desórdenes, incluyendo DMNID, obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertension. La administración de los compuestos hace decrecer el nivel de cortisol y otros 11β -hidroxiesteroides en tejidos diana, de ese modo

reduce los efectos de unas cantidades excesivas de cortisol y otros 11β -hidroxiesteroides. La inhibición de 11β -HSD1 puede ser utilizada para tratar y controlar enfermedades mediadas por niveles anormalmente altos de cortisol y otros 11β -hidroxiesteroides, tales como DMNID, obesidad, hipertension y dislipidemia.

La presente invención incluye el uso de un inhibidor de 11β -HSD1 para el tratamiento, control, mejora, prevención, retardo del comienzo o reducción del riesgo de desarrollar las enfermedades y condiciones que son aquí descritas, como resultado del exceso o de incontroladas cantidades de cortisol y/o otros corticoesteroides en un paciente mamífero, particularmente un humano, por la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La inhibición de la enzima 11β -HSD1 limita la conversión de cortisona, la cual es normalmente inerte, a cortisol, el cual puede causar o contribuir los síntomas de estas enfermedades y condiciones si se presenta en cantidades excesivas.

DMNID e Hipertension

Los compuestos de esta invención son inhibidores selectivos de 11β -HSD1 por encima de 11β -HSD2. Mientras la inhibición de 11β -HSD1 es útil para reducir los niveles de cortisol y tratar condiciones relacionadas, la inhibición de 11β -HSD2 está asociada con efectos graves, tal como hipertension.

El cortisol es una hormona anti-inflamatoria importante y bien conocida, la cual también actúa como

un antagonista de la acción de la insulina en el hígado, de forma que la sensibilidad a la insulina es reducida, resultando en un incremento de gluconeogenesis y elevados niveles de la glucosa en el hígado. Los
5 pacientes a los cuales ya se les ha disminuido la tolerancia a la glucosa tienen una gran probabilidad de desarrollar diabetes tipo 2 en la presencia de niveles anormalmente altos de cortisol.

10 Los altos niveles de cortisol en tejidos donde el receptor de mineralocorticoides está presente normalmente avanza hacia hipertensión. La inhibición de 11β -HSD1 desplaza la proporción de cortisol y cortisona en tejidos específicos en favor de la cortisona.

15 La administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor 11β -HSD1 es efectiva para el tratamiento, control y mejora de los síntomas DMNID, y la administración de una cantidad
20 terapéuticamente efectiva de un inhibidor 11β -HSD1 en una base regular elimina o previene la aparición de DMNID, particularmente en humanos.

Obesidad, Síndrome Metabólico, Dislipidemia

25 Altos niveles de cortisol han sido asociados con la obesidad, quizás debido al incremento de la gluconeogenesis hepática. La obesidad abdominal está cercanamente asociada con la intolerancia a la glucosa,
30 hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, y otros factores del Síndrome X, tal como alta presión sanguínea, elevados VLDL y reducidos HDL. Montague et al., Diabetes, 2000, 49: 883-888. Aunque, la administración de una cantidad efectiva de un inhibidor 11β -HSD1 es

útil en el tratamiento o control de la obesidad.
Tratamientos a largo plazo con un inhibidor 11β -HSD1 son
también útiles en el retardamiento o prevención de la
aparición de la obesidad, especialmente si el paciente
5 usa un inhibidor 11β -HSD1 en combinación con una dieta
controlada y ejercicio.

Mediante la reducción de la resistencia a la
insulina y manteniendo la glucosa sérica a
10 concentraciones normales, los compuestos de la invención
también tienen utilidad en el tratamiento y prevención
de las condiciones que acompañan a la diabetes Tipo II y
a la resistencia a la insulina, incluyendo el síndrome
metabólico ("Síndrome X"), obesidad, hipoglicemia reactiva
15 y dislipidemia diabética.

Aterosclerosis

Como ha sido descrito arriba la inhibición de la
20 actividad de 11β -HSD1 y una reducción en la cantidad de
cortisol son beneficiosas en el tratamiento o control de
la hipertensión. Desde que la hipertensión y la
dislipidemia contribuyen al desarrollo de la
aterosclerosis, la administración de una cantidad
25 terapéuticamente efectiva de un inhibidor 11β -HSD1 de
esta invención puede ser especialmente beneficioso para
el tratamiento, control, retardo de la aparición o
prevención de la aterosclerosis.

30 Otras utilidades

Las siguientes enfermedades, desórdenes y condiciones pueden ser tratadas, controladas, prevenidas, o retardadas, por el tratamiento con uno de los compuestos de esta invención: (1) hiperglicemia, (2) 5 baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) desórdenes lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) alto niveles de LDL, (12) 10 aterosclerosis y su secuela, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X, y otros desórdenes donde la resistencia a la insulina es un 15 componente.

Las enfermedades y condiciones anteriores pueden ser tratadas utilizando los compuestos de formula I, o el compuesto puede ser administrado para prevenir o 20 reducir el riesgo de desarrollar enfermedades y condiciones aquí descritas. Desde que la concurrente inhibición de 11β -HSD2 puede tener una cara de efectos nocivos o pueden actualmente incrementar la cantidad de cortisol en los tejidos diana donde la reducción del 25 cortisol es deseada, son deseables inhibidores selectivos de 11β -HSD1 con pequeña o no inhibición de 11β -HSD2.

Los inhibidores 11β -HSD1 de fórmula I 30 generalmente tienen una constante de inhibición IC_{50} o menor que alrededor de 500 nM, y preferentemente menos que 100 nM. Generalmente, la proporción IC_{50} para 11β -

HSD2 a 11 β -HSD1 de un compuesto es al menos alrededor de dos o mas, y preferentemente diez o mayor. Incluso más preferente son los compuestos con un radio IC₅₀ para 11 β -HSD2 a 11 β -HSD1 de alrededor 100 o mayor. Por ejemplo, para compuestos que tienen un IC₅₀ los compuestos idealmente demostraron una constante inhibición IC₅₀ contra 11 β -HSD2 mayor que 500 nM, y preferiblemente mayor que 1000 nM.

10 Los compuestos de Fórmula I pueden ser utilizados en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, prevención, supresión, o mejora de las enfermedades o condiciones para las cuales el compuesto de fórmula I o los otros fármacos tengan
15 utilidad. Típicamente la combinación de los fármacos es más segura o más efectiva que un solo fármaco, o la combinación es más segura o más efectiva que lo que debería esperarse basándose en las propiedades aditivas de cada fármaco individual. Tal como otro(s) fármaco(s)
20 pueden ser administradas, por una ruta y en una cantidad comunmente utilizadas al mismo tiempo o secuencialmente con un compuesto de Fórmula I. Cuando un compuesto de Fórmula I es utilizado al mismo tiempo con uno o más fármacos, la combinación del producto contiene tales
25 otro(s) fármaco(s) y el compuesto de Formula I es el preferido. Sin embargo, una terapia de combinación también incluye terapias en las cuales el compuesto de Fórmula I y uno o más de las otros fármacos son administrados en diferentes esquemas superpuestos. Es
30 contemplado que cuando se utiliza en combinación con otros ingredientes activos, el compuesto de la presente invención o el otro ingrediente activo o ambos pueden ser utilizados de forma efectiva en bajas dosis frente a

cuando cada uno es utilizado solo. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluye estas que contienen uno o mas ingredientes activos, en adición a un compuesto de Fórmula I.

5

Ejemplos de otros ingredientes activos que pueden ser administrados en combinación con un compuesto de Fórmula I, y también administrados separadamente o en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero no están limitadas a:

10

(a) inhibidores dipeptidil peptidasa IV (DP-IV);

(b) Activadores de la insulina que incluyen (i) agonistas RAPPy tal como las glitazonas (e.j. troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, y similares) y otros ligandos de RAPP, incluyendo agonistas duales RAPP α / γ , tal como KRP-297, y agonistas RAPP α tales como gemfibrocil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato, y (ii) biguanidas, tales como metformina y fenformina;

20

(c) insulina o miméticos de insulina;

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

25

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

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

30

(g) Miméticos de GLP-1, GLP-1, y GLP-1 receptores agonistas tales como los descritos en WO00/42026 y WO00/59887;

(h) Miméticos GIP, GIP tales como los descritos en WO00/58360, y agonistas del receptor GIP;

(i) PACAP, PACAP miméticos, y receptor agonistas PACAP 3 tales como los descritos en WO 01/23420;

(j) agentes de disminución de colesterol tales
5 como (i) inhibidores HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, rosuvastatina, y otras
estatinas), (ii) secuestrantes (colestiramina, colestipol, y dialquilaminoalquil derivados de un dextrano de
10 uniones cruzadas), (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal de ellos, (iv) inhibidores de la absorción de colesterol, tales como por ejemplo ezetimiba y beta-sitosterol, (v) inhibidores acil
CoA:colesterol acil transferasa, tales como por ejemplo
15 avasimiba, y (vi) anti-oxidantes tales como probucol;

(k) RAPPs agonistas, tales como los descritos en WO97/28149;

(l) compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina,
20 orlistat, inhibidores neuropeptido Y5, agonistas y antagonistas del receptor inverso CB1, y agonistas de receptor β_3 adrenérgico;

(m) un inhibidor del transportador del ácido ileo biliar,

25 (n) los agentes previstos para el uso en condiciones inflamatorias diferentes a glucocorticoides, tales como aspirina, drogas no-esteroidales antiinflamatorias, azulfidina, y inhibidores selectivos
ciclooxigenasa 2, y

30 (o) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B).

Las combinaciones arriba incluyen un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable,

hidrato o solvato de ella, no únicamente con uno o más de otros componentes activos. Ejemplos no limitantes, incluyen combinaciones de compuestos de Fórmula I con dos o más compuestos activos seleccionados de

5 biguanidas, sulfonilureas, inhibidores HMG-CoA reductasa, agonistas RAPP, inhibidores PTP-1B, inhibidores DP-IV y compuestos antiobesidad .

Cualquier ruta de administración apropiada puede ser empleada para proporcionar a un mamífero,

10 especialmente un humano, con una dosis efectiva del compuesto de la presente invención. Por ejemplo pueden ser empleadas, oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y parecidas. Las formas de dosis incluyen tabletas, grageas, dispersiones, suspensiones,

15 soluciones, capsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Preferentemente el compuesto de Fórmula I es administrado oralmente.

La dosis efectiva del ingrediente activo varía dependiendo del compuesto empleado particularmente, el

20 modo de administración, las condiciones que están siendo tratadas, y la severidad de las condiciones. Tales dosis pueden ser averiguadas correctamente por una persona cualificada en la materia.

25 Cuando el tratamiento o la prevención de las enfermedades y condiciones aquí descritas, para las cuales los compuestos de Fórmula I son indicados, da resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención son administrados en una dosis diaria desde

30 aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100 milligramos por kilogramo (mpk) de peso corporal, preferentemente se da como una única dosis diaria o en dosis divididas alrededor de dos a seis veces al día. La

dosis total diaria toma rangos desde alrededor de 0.1 mg. a alrededor de 1000 mgs., y preferentemente desde alrededor de 1 mg. a alrededor de 50 mgs. En el caso de un típico adulto humano de 70k, la dosis total diaria
5 será del rango desde alrededor de 7 mgs. a alrededor de 350 mgs. Esta dosis puede ser ajustada para proporcionar la óptima respuesta terapéutica.

Ótro aspecto de la presente invención está
10 relacionado con una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable, en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable.

15 Las composiciones incluyen composiciones apropiadas para administración oral, rectal, topica, parenteral (incluyendo subcutaneas, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), transdermal, pulmonar (nasal o inhalación bucal), o nasal, aunque la ruta más
20 apropiada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y severidad de las condiciones que están siendo tratadas y el ingrediente activo. Ellos puede ser convenientemente presentados en forma de dosis unitarias y preparadas por alguno de los métodos bien conocidos en
25 el estado del arte farmacéutico.

El compuesto de Formula I puede ser combinado con transportadores farmacéuticos de acuerdo a las técnicas de compuestos farmacéuticos. Los
30 transportadores toman una gran variedad de formas. Por ejemplo transportadores de composiciones líquidas orales incluyen, e.j., agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, preservadores, agentes colorantes y otros componentes utilizados en la fabricación de

líquidos en suspensión orales, elixires y soluciones. Los transportadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluentes, agentes granulantes, lubricantes, unificadores, agentes desintegrantes y similares son utilizados para preparar formas de dosis sólidas orales, e.j., polvos, capsulas duras y blandas y tabletas. Preparaciones sólidas orales son preferibles frente a líquidos orales.

10 Las formas de dosis orales sólidas pueden también contener un unificador tal como como goma tragacanth, acacia, almidón de maiz o gelatina; excipientes como fosfato dicálcico, un agente desintegrante tal como el almidón de maiz, el almidón de patata, el ácido algínico; un lubricante tal como esterato de magnesio; y un agente dulcificante como sacarosa, lactosa o sacarina. Las cápsulas pueden también contener un transportador líquido tal como un aceite graso.

20 Otros materiales varios pueden estar presentes para actuar como revestimiento o para modificar la forma física de la dosis unitaria. Por ejemplo, las tabletas pueden estar cubiertas con laca, azúcar o ambos.

25 Las tabletas pueden ser cubiertas mediante técnicas estandar acuosas o no acuosas. El típico porcentaje de compuesto activo en estas composiciones pueden, por supuesto ser variado desde alrededor del 2 por ciento a alrededor del 60 por ciento en base w/w. Así, las tabletas contienen un compuesto de formula I o una sal o hidrato del mismo en una cantidad en el rango desde tan bajo como aproximadamente 0.1 mg hasta tan alto como alrededor de 1.5g, preferentemente desde tan

102

bajo como alrededor de 1.0 mg hasta tan alto como alrededor de 500 mg, y más preferentemente desde tan bajo como alrededor de 10 mg hasta tan alto como alrededor de 100 mg.

5

Los líquidos orales tales como jarabes o elixires pueden contener, además de ingrediente activo, sacarosa y agentes endulzantes, metil y propilparabenos como preservantes, un colorante y un saborizante como cereza o sabor naranja.

10

Los parenterales son típicamente en la forma de una solución o suspensión, normalmente preparada con agua, y opcionalmente incluye un surfactante tal como la hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones pueden estar preparadas en glicerol, polietilen glicol líquido, y mezclas de estos en aceites. Típicamente las preparaciones que están en formas diluidas contiene preservadores.

15

Las dosis en forma farmacéutica inyectable, incluyen soluciones acuosas y dispersiones y polvos de preparaciones extemporaneas de soluciones inyectables o dispersiones, deben ser también estériles y deben de ser fluidas en función de la extensa clase de inyectables que existen; deben ser estables bajo condiciones de fabricación y almacenamiento y son preservadas normalmente. El transportador incluye el solvente o contiene el medio de dispersión, por ejemplo, agua, etanol, poliol (e.j. glicerol, propileno glicol y polietileno glicol líquido), y las posibles mezclas de estas, y aceites vegetales.

20

25

30

102

ENSAYOS: MEDICIONES DE LAS CONSTANTES DE INHIBICIÓN

La actividad enzimática in vitro fue determinada para evaluar los compuestos por medio de un Ensayo de Proximidad de Escintilación (EPE). En resumen el
5 substrato, tritiado-cortisona, cofactor NADPH y el compuesto titrado fueron incubados con enzima 11 β -HSD1 a 37°C para permitir progresar la conversión a cortisol. Siguiendo esta incubación, una preparación de proteína A
10 cubierta en perlas EPE, pre-mezclado con anticuerpo monoclonal anticortisol y un inhibidor 11 β -HSD no-específico, fue añadido a cada uno. La mezcla fue agitada a 15°C y fue posteriormente leída en un contador líquido de escintilación con capacidad para placas de 96
15 pozos. El porcentaje de inhibición fue calculado en relación a un control no- inhibido y fueron generadas curvas IC₅₀. Este ensayo fue aplicado de una forma similar a 11 β -HSD2, donde el cortisol tritiado y NAD fueron utilizados como sustrato y cofactor,
20 respectivamente. Para comenzar el ensayo, 40 μ L de sustrato (25nM ³H-Cortisona + 1.25mM NADPH en 50mM HEPES Buffer, pH 7.4) fue añadido a pozos designados en una placa de 96 pozos. El compuesto sólido fue disuelto en DMSO 10nM seguido por una subsecuente dilución de 50
25 veces en DMSO. El material diluido fue titulado cuatro veces por siete veces. 1 μ L de cada compuesto titulado fue luego añadido en duplicado a el sustrato. Para empezar la reacción, fue añadido 10 μ L de 11 β -HSD1 microsoma desde transfectantes CHO a cada pozo a la
30 concentración adecuada para rendir aproximadamente un 10% de conversión del material inicial. Por último para calcular en porcentaje de inhibición, una serie de pozos fueron añadidos que representaron el ensayo mínimo y máximo: un set que contenía el sustrato sin compuesto o

enzima (ruido de fondo), y otro set que contenía
substrato y enzima sin ningún compuesto (señal máxima).
Las placas fueron centrifugados brevemente a baja
velocidad en una centrífuga para extraer los reactivos,
5 sellado con una cinta adhesiva, bien mezclado, e
incubado a 37°C durante 2 h. Después de la incubación,
fueron añadidos a cada pozo 45µL de perlas EPE, pre-
suspendido con anticuerpo monoclonal anti-cortisol e
inhibidor no específico 11β-HSD. Las placas fueron
10 reselladas y bien agitadas durante más de 1.5 h a 15°C.
Los datos fueron recogidos en un contador de placa
basado en escintilación líquida tal como un Topcount.
Para controlar la inhibición de anticuerpo anti-
cortisol/ uniones cortisol, los substratos se
15 inmovilizaron con cortisol 1.25nM [3]H fue añadido para
designar pozos individuales. 1µL de compuesto 200 µM fue
añadido a cada uno de estos pozos, junto con 10µL de
buffer en vez de la enzima. Cualquiera de las
inhibiciones calculadas fue debida a un compuesto que
20 interfiere con las uniones del cortisol a el anticuerpo
en las perlas EPE.

ENSAYOS: MEDIDAS DE LA INHIBICIÓN IN VIVO

25 En términos generales, el compuesto de prueba
fue dado en dosis orales a un mamífero y prescrito en
intervalos de tiempo, normalmente entre 1 y 24 h. La
cortisona tritiada fue inyectada intravenosamente,
seguido minutos mas tarde por la recolección de sangre.
30 Los esteroides fueron extraídos del serum separado y
analizados en HPLC. Los niveles relativos de ³H-
cortisona y su producto reducido, ³H-cortisol, fueron
determinados para el compuesto y los grupos control del
excipiente administrado. La conversión absoluta, tanto

como el porcentaje de inhibición, fueron calculados desde estos valores.

Más específicamente, los compuestos fueron
5 preparados para dosis orales disolviéndolos en un
excipiente (5% hidroxipropil-beta-ciclodextrin v/v H₂O,
o equivalente) a la concentración deseada para permitir
la dosis típica de 10 miligramos por kilogramo. Seguido
de un ayuno nocturno, las soluciones fueron dosificadas
10 a un ratón ICR (obtenido de Charles River) por sonda
oral, 0.5 mL por dosis por animal, con tres animales por
grupo probado.

Después de que el tiempo deseado ha pasado,
15 rutinariamente 1 ó 4 h, 0.2 mL de 3 µM ³H-cortisona en
dPBS fue inyectada en vena de cola. El animal fue
enjaulado durante dos minutos seguido de eutanasia en
una cámara de CO₂ . Después de la expiración, el ratón
fue removido y la sangre fue recogida por punción
20 cardiaca. La sangre fue separada en un tubo de
separación sérica durante no menos de 30 min. a
temperatura ambiente para permitir una adecuada
coagulación. Después del periodo de incubación, la
sangre fue separada en suero por centrifugación a
25 3000Xg, 4°C, durante 10 min.

Para analizar los esteroides en el suero fueron
primeramente extraídos con solvente orgánico. Un volumen
de 0.2 mL de suero fue transferido a un tubo de
30 microcentrífuga limpio. De este a un volumen de 1.0 mL
de acetato etílico, seguido de una fuerte vortexización
durante 1 min. Un rápido giro en una microcentrífuga
aglutinó las proteínas séricas acuosas y clarificó el
sobrenadante orgánico 0.85 mL de la fase orgánica más

superior y fue transferido a un tubo de microcentrífuga fresco y seco. La muestra seca fue resuspendida en 0.250 mL de DMSO que contiene una alta concentración de cortisona y cortisol para analizar por HPLC.

5

Una muestra de 0.200 mL fue inyectada en una columna cromatográfica Metachem Inertsil C-18 equilibrada en metanol al 30%. Un gradiente lineal lento a 50% de metanol separó los esteroides objetivo; simultáneamente se monitoreó por UV a 254 nm de los estándares fríos en la solución resuspendida actuaron como un estandar interno. La señal de tritio fue recogida por un detector de radiocromatografía que cargó los datos a un software para su análisis. El porcentaje de conversión de ^3H -cortisona a ^3H -cortisol fue calculado como la proporsión de AUC para cortisol sobre el combinado AUC para cortisona y cortisol.

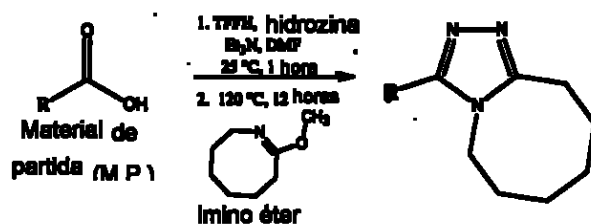
Los siguientes ejemplos solo son ilustrativos y no deberían de constituir una limitación de la invención.

Ejemplo 1

Esquema general

25

30



Sustancia	Cantidad	Conc.	Mmol
M.P. en DMF	714 µL	0.14 M en DMF	0.1
TFFH en DMF	200 µL	0.5 M en DMF	0.1
Trietilamina en DMF	400 µL	0.5 M en DMF	0.2
Hidrazina en DMF	240 µL	0.5 M en DMF	0.12
Imino eter A en DMF	600 µL	0.25 M en DMF	0.15

Las siguientes síntesis de una dimensión, sencillas, de una biblioteca de compuestos puros fue desarrollada en un Myriad Core System. Todos los recipientes de reacción fueron secados bajo una corriente de nitrógeno a 120°C durante 12 h previamente a su uso.

Los solventes fueron secados sobre tamiz por lo menos durante 12 h. previas a su uso. Los reactivos y las subunidades (ácidos carboxílicos y 8-metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidroazocina (imino eter A)) fueron disueltos en solventes apropiados inmediatamente antes de su uso.

Síntesis

El ácido carboxílico que se muestra en la tabla de abajo como un material de partida fue añadido a un

vaso myriad fritado de 10 mL, seco bajo nitrógeno (714 μL , 0.1 mmol, 0.14 M en N,N-dimetilformamida (DMF)). Fluoro-N,N,N',N'-tetrametilformamidina hexafluorofosfato (TFFH) (200 μL , 0.1 mmol, 0.5M en DMF) seguido por trietilamina (400 μL , 0.2 mmol, 0.5 M en DMF) e hidrazina (240 μL , 0.12 mmol, 0.5 M en DMF) fueron añadidos al vaso de reacción bajo nitrógeno. La reacción fue dejada en reposo 1 h a 25 °C; la reacción fue agitada en gas (un pulso del segundo cada 5 min) durante el reposo. 8-Metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidroazocina (imino eter A, 600 μL , 0.15 mmol, 0.25 M en DMF) fue añadido al vaso de reacción bajo nitrógeno. La reacción se dejó en reposo 12h. a 120°C mientras el gas se agita (un pulso de 1 segundo cada 5 min) y luego enfriada a temperatura ambiente. Después de enfriar, la mezcla de reacción cruda fue analizada por LC-MS (Método 1). La reacción cruda fue purificada por HPLC preparativa utilizando detección basada en masas. (Método 2). Las fracciones recogidas fueron después analizadas por pureza por LC-MS (Método 1); las fracciones encontradas que tenían una pureza de más del 90% fueron reunidas en viales tarados de 40 mL EPA y liofilizados.

Condiciones de HPLC

Método 1 LC Analítica:

Columna: MetaChem Polaris C-18A, 30 mm X 4.6 mm, 5.0 μm
Eluyente A: 0.1 % Ácido Trifluoroacético (ATF) en agua
Eluyente B: 0.1 % ATF en Acetonitrilo
Gradiente: 5 % B a 95 % B en 3.3 min, disminuyendo a 5 % B en 0.3 min
Flujo: 2.5 mL/min.
Temperatura de columna: 50°C
Cantidad de inyección: 5 μL de mezcla de reacción cruda no diluida o fracción purificada

Detección:UV a 220 y 254 nm. MS: modo ionizante API-ES, rango de escaneo de masas (100-600 amu) ELSD: Detector de luz dispersada .

- 5 Método 2 LC Preparativa:
Columna: MetaChem Polaris C-18A, 100 mm X 21.2 mm, 10 µm
Eluyente A: 0.1% ATF en Agua
Eluyente B: 0.1% ATF en Acetonitrilo
Pre-inyección de Equilibración: 1.0 min
- 10 Post-Inyección de Mantenimiento: 1.0 min
Gradiente: 10% B a 100% B en 6.0 min, sostenida en 100% B durante 2.0 min adicionales, disminuyendo desde 100% B a 10% B en 1.5 min.
Flujo: 20 mL/min.
- 15 Temperatura de la columna: ambiente
Cantidad de la inyección : 1.5 mL de la mezcla no diluida de reacción cruda.
Detección: MS: API-ES modo ionizante, rango de escala de masas (100-600 amu), fracción recogida activada por
- 20 detección de M+1
Parámetros de Liofilización
Temperatura de rocío inicial de congelación: 1 h a -70°C
Temperatura de rocío del condensador fase de secado: -50°C

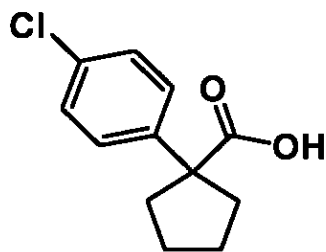
25

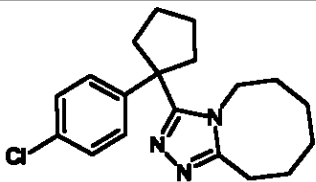
Tabla de fase de secado:

Temperatura en anaquel (°C)	Duración (min)	Valor prefijado de vacío (mTorr)
-60	240	25
-40	240	25
5	480	25
20	1000	25

shc

El material de partida para el Ejemplo 1-1 es



Cto	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención (min)	MS ESI (m/z)
1-1		Sal de trifluoroacetato de 3-[1-(4-clorofenil)ciclopentil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	1.77	329.87

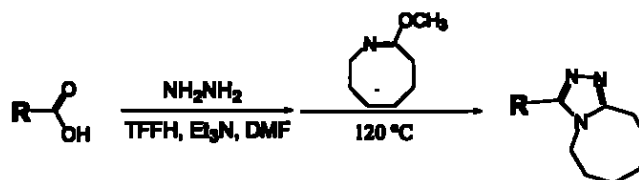
5

Ejemplo 2

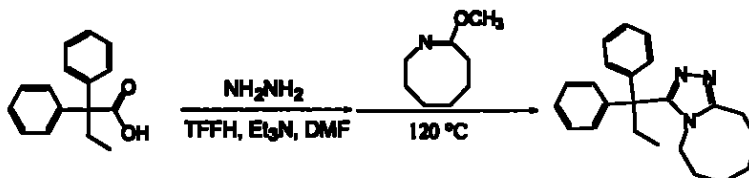
Procedimiento 2A

10 Esquema General

h2



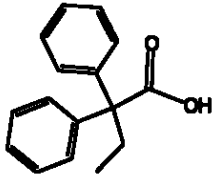
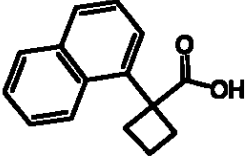
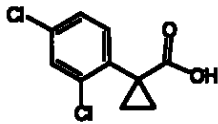
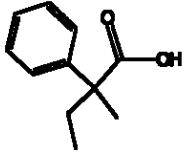
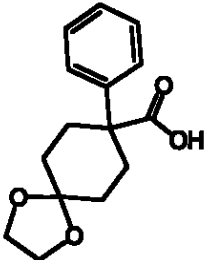
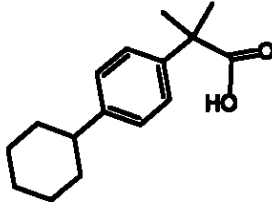
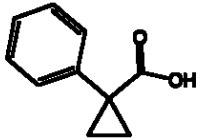
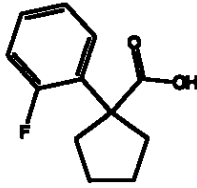
5 Preparación de 3-(1,1-difenilpropil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (2-1)

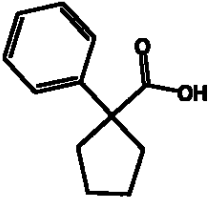
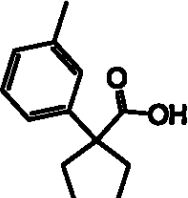
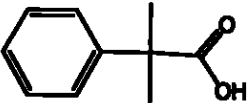
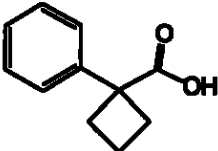
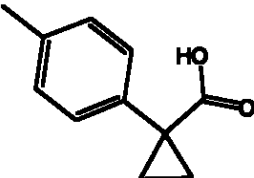
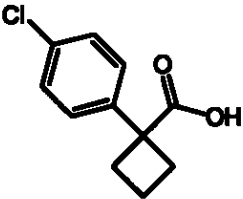
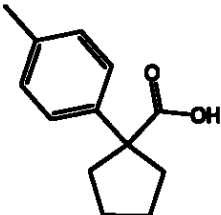
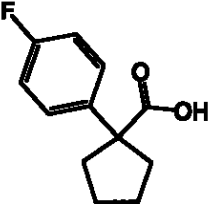
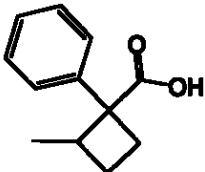
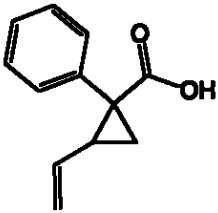


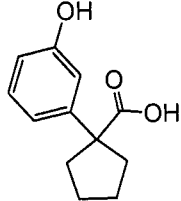
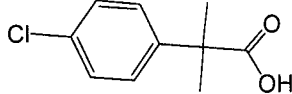
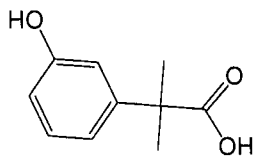
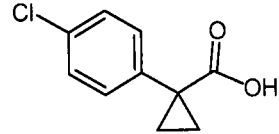
- Ácido 2,2-Difenilbutanoico (39.6 mg, 0.166 mmol)
- 10 fue disuelto en DMF (0.33 mL). Fluoro-N,N,N',N'-tetrametilformamidina hexafluorofosfato (TFFH, 43.6 mg) y trietilamina anhidra (46.4 μ L) fueron añadidas y la solución fue enfriada a 0°C. Después de 10 min, fue añadida hidrazina monohidrato (6.5 μ L). Después de agitar
- 15 a temperatura ambiente durante 30 min, HPLC/MS mostró una conversión completa a 2,2-difenilbutanohidrazida. Fue añadido 8-Metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidroazocina (38 mL, 0.249 mmol), y la solución fue agitada a 120°C durante la noche. Después se llevo a temperatura
- 20 ambiente, el producto fue purificado por HPLC preparativa y aislado como una sal de trifluoroacetato. La sal fue añadida a una solución de bicarbonato sódico saturada y extraída con etil acetato para dar la base libre. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio,
- 25 filtrado y concentrado para dar el purificado triazolo (2-1) como un sólido blanco; MS ESI (m/z) 346.3.

Los compuestos 2-2 a 2-23 fueron preparados esencialmente mediante el mismo procedimiento utilizando el ácido carboxílico apropiado como M.P. El producto de formación fue monitoreado por HPLC/MS.

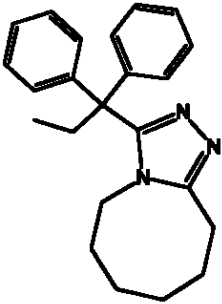
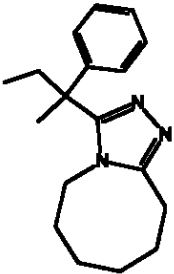
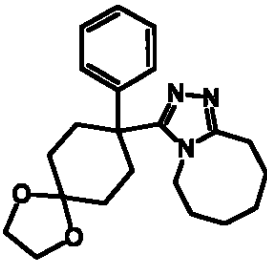
5

M.P. para:	Material de Partida R-COOH	M.P. para:	Material de Partida R-COOH
2-2		2-3	
2-4		2-5	
2-6		2-7	
2-8		2-9	

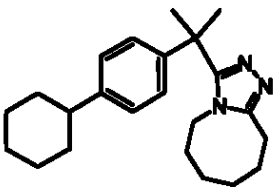
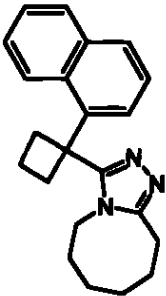
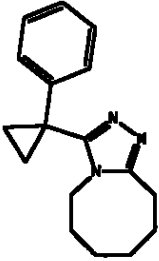
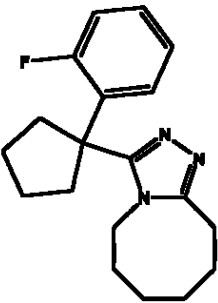
2-10		2-11	
2-12		2-13	
2-14		2-15	
2-16		2-17	
2-18		2-19	

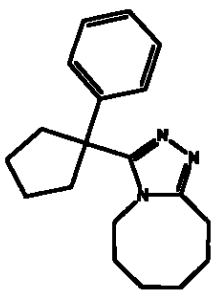
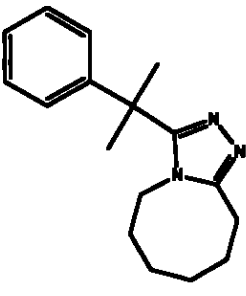
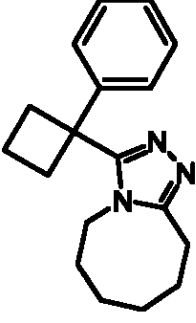
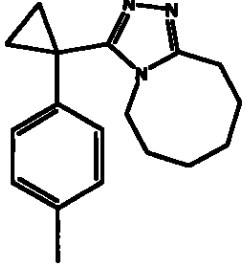
2-20		2-21	
2-22		2-23	

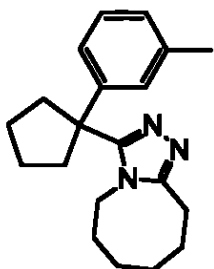
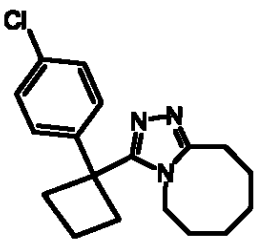
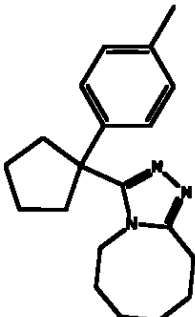
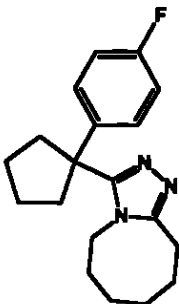
115

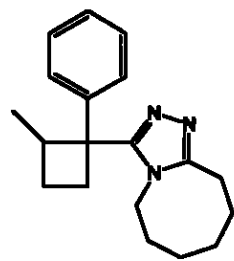
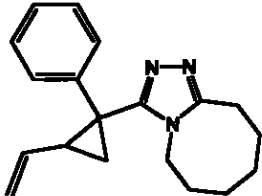
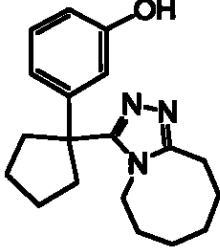
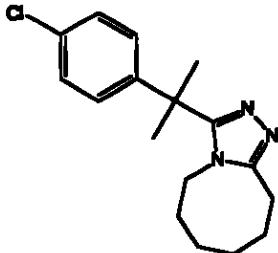
Cto	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención (min)	MS ESI (m/z)
2-2		3-(1,1-difenilpropil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.77	346.3
2-5		3-(1-metil-1-fenilpropil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.24	284.3
2-6		3-(8-fenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.22	368.2

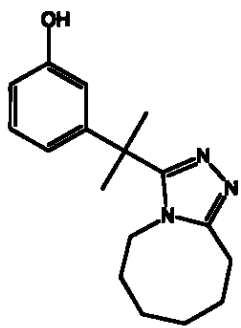
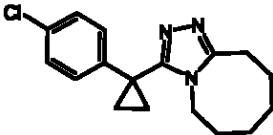
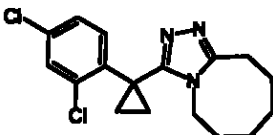
116

2-7		3-[1-(4-ciclohexilfenil)-1-metiletil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	3.16	352.3
2-3		3-[1-(1-naftil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.51	332.3
2-8		3-(1-fenilciclopropil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	1.91	268.2
2-9		3-[1-(2-fluorofenil)ciclopentil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.15	314.2

2-10		3-(1-phenilciclopenti l)- 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3- a]azocina	2.29	296.3
2-12		3-(1-metil-1- feniletil)- 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3- a]azocina	1.97	270.3
2-13		3-(1- fenilciclobutil) -5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3- a]azocina	2.13	282.3
2-14		3-[1-(4- metilfenil)cicl opropil]- 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3- a]azocina	2.21	282.2

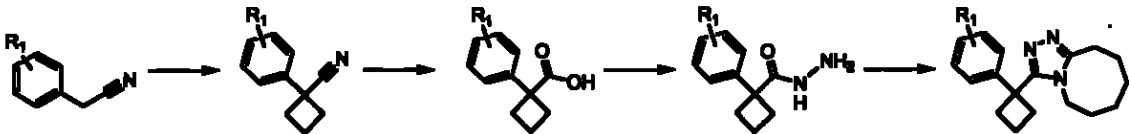
2-11		3-[1-(3-metilfenil)cicl opentil]- 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3- a]azocina	2.53	310.2
2-15		3-[1-(4-clorofenil)cicl obutil]- 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3- a]azocina	2.47	316.2
2-16		3-[1-(4-metilfenil)cicl opentil]- 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3- a]azocina	2.53	310.2
2-17		3-[1-(4-fluorofenil)cic lopentil]- 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3- a]azocina	2.45	314.2

2-18		3-(2-metil-1-fenilciclobutil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.27	296.2
2-19		3-(1-fenil-2-vinilciclopropil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.25	294.2
2-20		3-[1-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-il)ciclopentil]fenol	1.91	312.2
2-21		3-[1-(4-clorofenil)-1-metiletil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.09	304.2

2-22		3-[1-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]-5,6,7,8,9,10-hexahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-yl)-1-methylethyl]fenol	1.63	286.2
2-23		3-[1-(4-clorofenil)cicl opropil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.25	302.2
2-4		3-[1-(2,4-diclorofenil)ci clopropil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.32	336.2

Procedimiento 2B

Esquema General

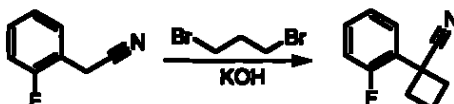


de

Preparación de 3-[1-(2-fluorofenil)ciclobutil]-
5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (2-
24)

Paso 1

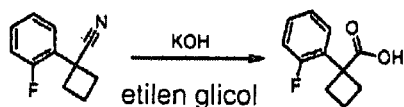
5



10 Hidróxido de potasio (1.78 g) fue disuelto en
dimetil sulfóxido (5.8 mL). (2-Fluorofenil)acetonitrilo
(0.97 g, 7.2 mmol) y 1,3-dibromopropano (0.95 mL, 9.3
mmol) fueron disueltos en etil éter (2 mL), y la mezcla
fue añadida gota a gota a la solución de hidróxido de
potasio mientras fue agitado vigorosamente a temperatura
ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente
15 durante una h., la reacción fue enfriada bruscamente
mediante la adición de agua helada (3.8 mL). La mezcla
fue filtrada a través de un relleno de celita el cual
fue lavado con éter (20 mL). El filtrado fue añadido a
un embudo de separación, y las capas acuosas fueron
extraídas con éter (3 x 10 mL). Las capas orgánicas
20 fueron combinadas, secadas sobre sulfato magnésico,
filtradas, y concentradas para dar un aceite amarillo
claro (1.0 g). El
1-(2-Fluorofenil)ciclobutancarbonitrilo (0.45 g) puro
fue obtenido después de una cromatografía en sílica gel.

25

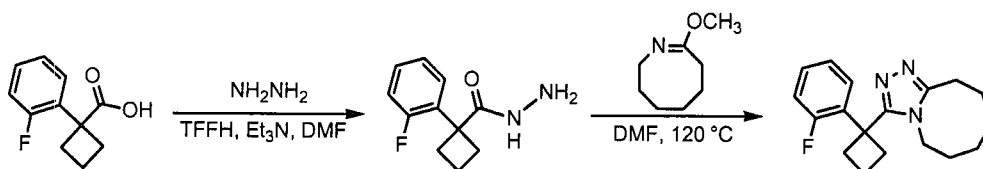
Paso 2



1-(2-Fluorofenil)ciclobutancarbonitrilo (0.21 g, 1.15 mmol) e hidróxido de potasio (0.194 g) fueron disueltos en etilen glicol (2 mL). Después de reflujo durante 3 h a 198°C, la mezcla de reacción fue vertida en agua (5 mL) y extraída en eter (2 x 5 mL). La solución acuosa fue acidificada con HCl y extraída con eter (3 x 5 mL). Los extractos fueron combinados, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y concentrados para dar el ácido carboxílico crudo.

Paso 3

15



El ácido 1-(2-Fluorofenil)ciclobutancarboxílico (51.3 mg, 0.264 mmol) fue disuelto en DMF (0.52 mL). Fluoro-N,N,N',N'-tetrametilformamidina hexafluorofosfato (TFFH, 74.6 mg, 0.282 mmol) y trietilamina anhidra (71.0 µL, 0.509 mmol) fueron añadidos a temperatura ambiente. Después de 5 min. fue añadida, hidrazina anhidra (10 µL, 0.319 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min., el análisis en HPLC-MS mostró

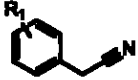
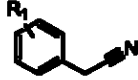
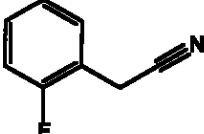
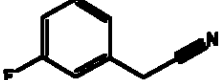
la formación de 1-(2-fluorofenil)-ciclobutan-carbohidrazida con buen rendimiento.

La 8-Metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidroazocina (47 μ L, 0.412 mmol) fue añadida a la solución de 1-(2-fluorofenil)ciclobutancarbohidrazida y la reacción fue agitada a 120°C durante toda la noche. Después de enfriarse, la solución fue concentrada, y el producto fue purificado por HPLC preparativa en forma de sal de trifluoroacetato. La sal fue añadida a una solución de bicarbonato sódico saturada y extraída con etilacetato para dar la base libre. El extracto fue secado sobre sulfato magnésico, filtrado y evaporado para dar el triazolo(2-24) purificado sólido.

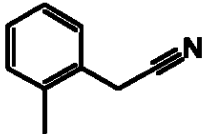
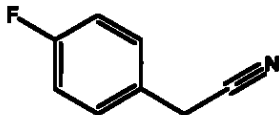
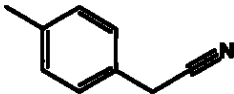
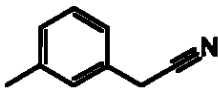
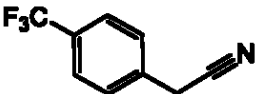
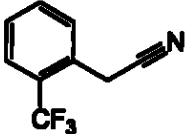
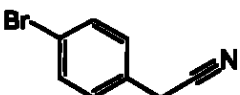
15

Los compuestos 2-25 a 2-32 fueron preparados por el mismo procedimiento esencialmente utilizando el fenil acetonitrilo apropiado. La formación del producto fue monitoreada por HPLC/MS.

20

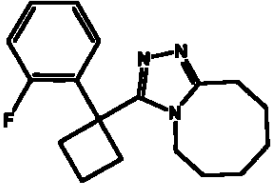
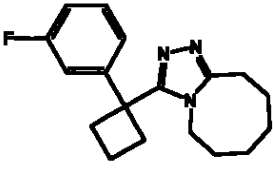
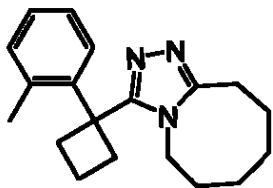
M. P. para Cto:	Material de partida 	M. P. para Cto:	Material de partida 
2-24		2-25	

124

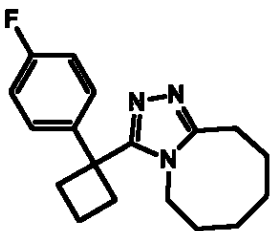
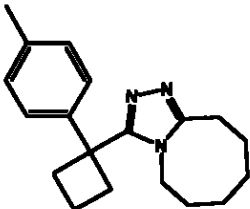
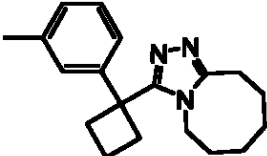
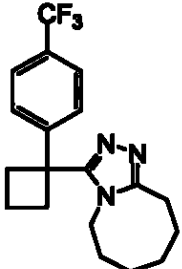
2-26		2-27	
2-28		2-29	
2-30		2-31	
2-32			

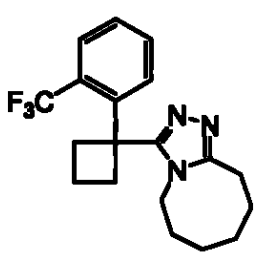
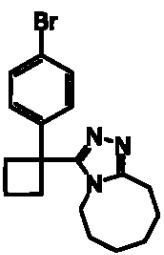
125

125

Cto	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
2-24		3-[1-(2-fluorofenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.10	300.2
2-25		3-[1-(3-fluorofenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.24	300.2
2-26		3-[1-(2-metilfenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.32	296.2

126

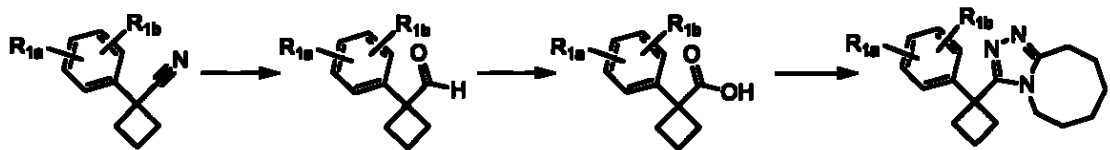
2-27		3-[1-(4-fluorofenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.26	300.2
2-28		3-[1-(4-metilfenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.44	296.2
2-29		3-[1-(3-metilfenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.45	296.2
2-30		3-[1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.62	350.3

2-31		3-[1-[2-(trifluorometil)fenil]cicl obutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.29	350.3
2-32		3-[1-(4-bromofenil)ci clobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.50	360.2

Procedimiento 2C

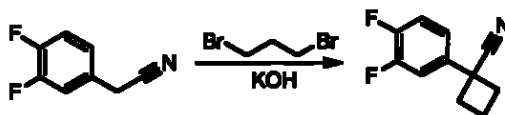
Esquema General

5



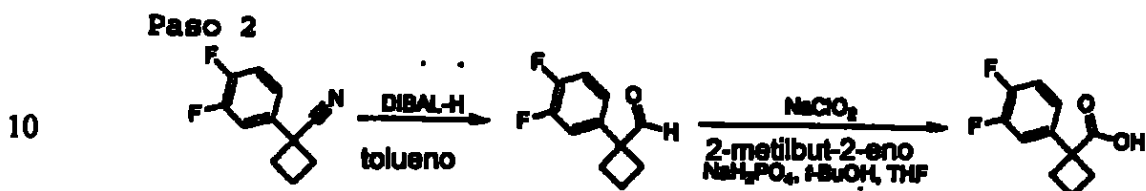
Preparación de 3-[1-(3,4-difluorofenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (2-33)

Paso 1



(3,4-Difluorofenil)acetonitrilo fue convertido a 1-(3,4-difluorofenil)ciclobutancarbonitrilo siguiendo el método descrito en el Procedimiento 2B, Paso 1.

Paso 2

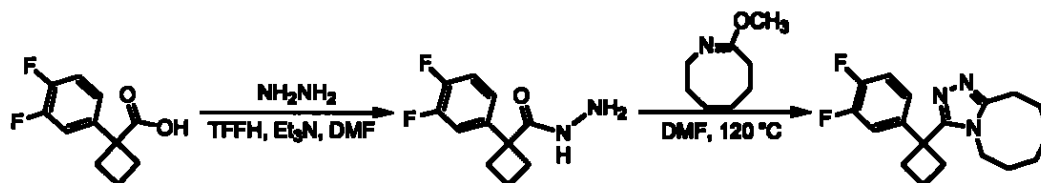


El 1-(3,4-difluorofenil)ciclobutancarbonitrilo (384.5 mg, 1.99 mmol) fue disuelto en tolueno (30 mL), y enfriado a -78°C . Diisobutilaluminio hidruro (DIBAL-H) (solución 1.0 M en hexanos) (3.98 mL, 3.98 mmol) fue añadido gota a gota. Después de agitar a -78°C durante 30 min, fue añadido ácido sulfúrico (2 mL) al 5%. La reacción fue llevada a temperatura ambiente, agitada durante 20 min, y filtrada por un relleno de celita. El relleno fue lavado con etil acetato, y el filtrado íntegramente fue añadido a un embudo de separación y lavado con agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato sódico y concentrada para dar el aldehído deseado.

El 1-(3,4-Difluorofenil)ciclobutanecarbaldehído (240.0 mg, 1.22 mmol) fue disuelto en tert-

butanol/tetrahidrofuran/2-metilbut-2-eno (3.0 mL/1.0 mL/1.0 mL) y vigorosamente agitado a temperatura ambiente. El clorito sódico (243.4 mg, 2.69 mmol) y el dihidrogenofosfato sódico (370.4 mg, 2.68 mmol) fueron disueltos en agua (1.2 mL) y añadidos gota a gota a la solución anterior. Después de agitar durante una hora, la TLC mostró que la reacción fue completa. Los solventes volátiles fueron eliminados bajo vacío y el producto fue diluido en agua después de ser lavado con hexano (3 mL). La solución acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico acuoso 6N hasta pH 2. Después de la extracción con etil acetato (3 x 20 mL), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (5 mL), secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas, y concentradas para dar el ácido carboxílico deseado (125 mg).

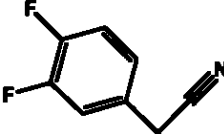
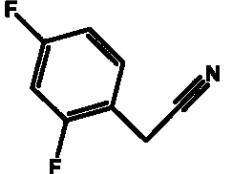
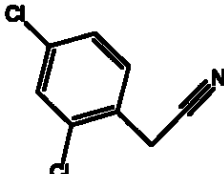
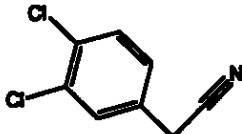
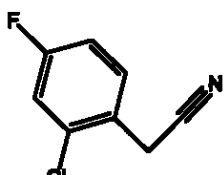
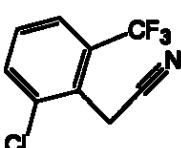
Paso 3



El ácido 1-(3,4-difluorofenil)ciclobutancarboxílico fue convertido a 3-[1-(3,4-difluorofenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (2-33) siguiendo el método descrito en el Procedimiento 2B, Paso 3; MS ESI (m/z) 318.2.

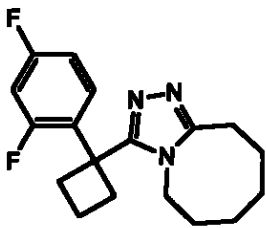
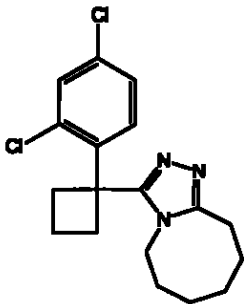
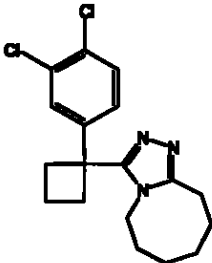
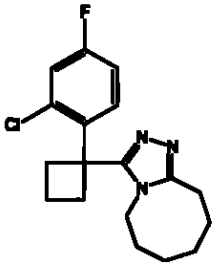
Los compuestos 2-34 a 2-38 fueron preparados siguiendo esencialmente el mismo procedimiento,

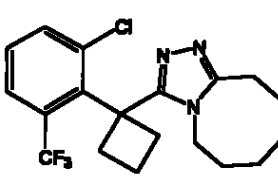
utilizando el fenilacetoniitrilo disustituido apropiado.
El producto de formación fue monitoreado por HPLC/MS..

M.P para:	Material de Partida 	M.P para:	Material de Partida 
2-33		2-34	
2-35		2-36	
2-37		2-38	

5

Cto	Estructura	Nombre	Tiempo de reten- ción (min)	MS ESI (m/z)

2-34		3-[1-(2,4-difluorofenil) ciclobutil]- 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2 ,4]triazolo[4 ,3-a]azocina	2.16	318.2
2-35		3-[1-(2,4-diclorofenil) ciclobutil]- 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2 ,4]triazolo[4 ,3-a]azocina	2.51	350.1
2-36		3-[1-(3,4-diclorofenil) ciclobutil]- 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2 ,4]triazolo[4 ,3-a]azocina	2.65	350.1
2-37		3-[1-(2-cloro-4-fluorofenil) ciclobutil]- 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2 ,4]triazolo[4 ,3-a]azocina	2.29	334.2

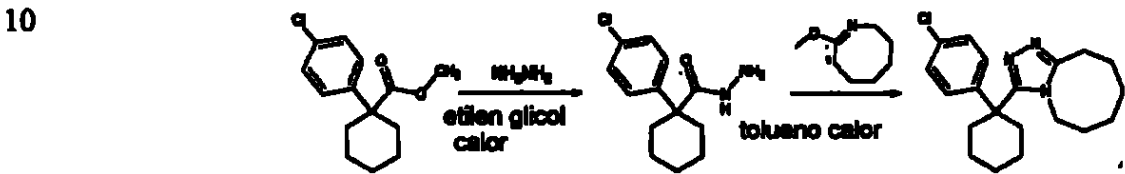
2-38		3-{1-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]cicl obutil}-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.56	384.2
------	---	--	------	-------

Procedimiento2D

Esquema General



Preparación de 3-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (2-39)



15 El metil 1-(4-clorofenil)ciclohexancarboxilato (277 mg) y el hidrato de hidrazina (0.30 mL) fueron disueltos en etilen glicol (5 mL) y calentados a 150°C durante 15 h. La solución fue enfriada y fue añadida agua (5 mL). El precipitado resultante fue recogido por

filtración y secado bajo vacío para dar acil hidrazida (108 mg) en forma de sólido blanco.

5 Tolueno anhidro fue añadido a la mezcla de 1-
(4-clorofenil)ciclohexancarbohidrazida (62 mg) y 8-
metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidroazocina (40.1 mg). El vaso
de reacción fue calentado a 120°C durante toda la noche,
transcurrida ésta fue enfriado a temperatura ambiente y
el solvente fue evaporado. El producto crudo fue
10 purificado mediante una columna cromatográfica para dar
3-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)-5,6,7,8,9,10-
hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (2-39) en forma
de sólido blanco.

15 Método LC Preparativa para el Ejemplo 2:

Columna: YMC - PACK ODS, 100 mm X 20 mm, 5.0 µm

Eluyente A: 0.05 % ATF en agua

Eluyente B: 0.05 % ATF en Acetonitrilo

Pre-inyección de equilibración: 1.0 min

20 Post-Inyección de mantenimiento: 1.0 min

Gradiente: 10 % B a 100 % B : Entre 1 y 16 min
aumentando a 50 % B; entre 16 y 21 min aumentando a 100
% B y manteniéndose en 100 % B durante 2 min; disminuye
desde 100 % B a 10 % B durante 1 min.

25 Flujo: 20 mL/min.

Temperatura de la columna: ambiente

Cantidad de la inyección: 5.0 ml

Detección: dispositivo fotodiodo

30 Método LC Analítica para el Ejemplo 2

Columna: Waters- XTerra C18, 5µm, 4.6x50 mm

Eluyente A: 0.60 % ATF en Agua

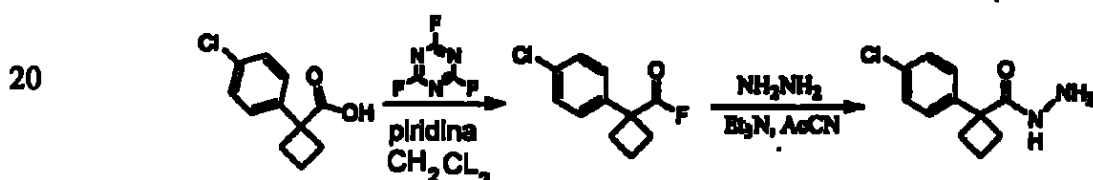
Eluyente B: 0.50 % ATF en Acetonitrilo
 Gradiente: 10 % B a 90 % B en 4.5 min, manteniendo
 durante 0.5 minutos, disminuyendo a 10 % B en 0.5 min
 Flujo: 2.5 mL/min (iendo a MS=250 μ L)
 5 Temperatura de la columna: 30°C
 Cantidad de inyección: 10 μ L de la mezcla de reacción
 cruda no diluida.
 Detección: DAD: 190-600 nm.
 MS: API-ES modo de ionización positiva,
 10 Variación de Rango barrido de masas:
 LC1-XLo = 50-500 amu
 LC1-bajo= 150-750 amu
 LC1-Med= 300-1000 amu
 LC1-alto=500-2000 amu

15

Ejemplo 3

Procedimiento3A

Preparacion de 1-(4-clorofenil)ciclobutancarbohidrazida



El ácido carboxílico 1-(4-Clorofenil)ciclobutano
 (10.0 g) fue disuelto en diclorometano (150 mL) y
 enfriado a -10°C en un baño hielo/ salmuera. La piridina
 25 (3.84 mL) fue añadida seguida de fluoruro cianúrico (8.9
 mL en 25 mL de diclorometano). Después de agitar a
 temperatura ambiente durante una h, la TLC mostró que la
 reacción fue completa. La solución fue añadida a un
 embudo separador que contiene hielo (150 mL). Después de
 30 agitar vigorosamente, la capa orgánica fue extraída, y
 secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada
 para dar el carbonil fluoruro.

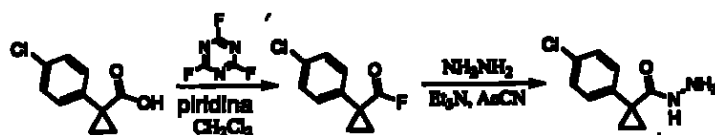
Hidracina anhidra (2.02 mL) fue disuelta en acetonitrilo (100 mL) y enfriada a 0°C. Trietilamina (12.8 mL) fue añadida seguido por 1-(4-clorofenil)ciclobutancarbonil fluoruro (10 g) en acetonitrilo (25 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante una h, el acetonitrilo fue extraído por evaporación. El producto fue obtenido después de cromatografía en silica gel.

10

Procedimiento 3B

Preparacion de 1-(4-clorofenil)ciclopropancarbohidrazida

15



La 1-(4-Clorofenil)ciclopropancarbohidrazida fue hecha siguiendo el Procedimiento 3A, utilizando ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropancarboxílico.

20

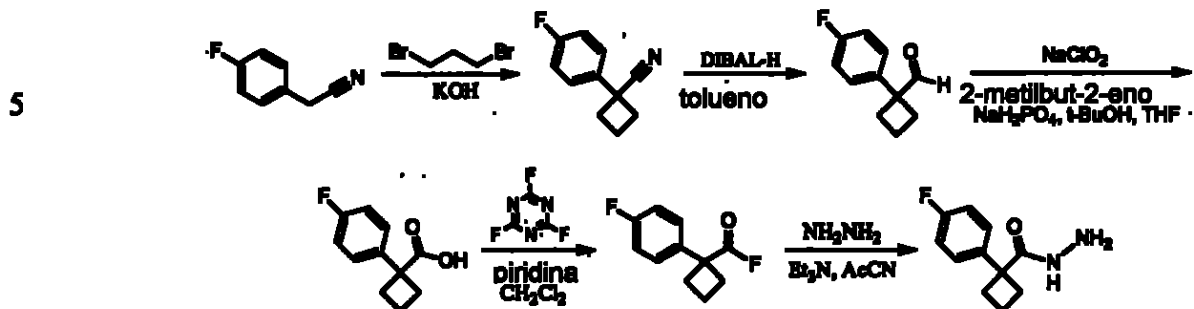
Procedimiento 3C

Preparación de 1-(4-fluorofenil)ciclobutancarbohidrazida

25

30

Paso 1



Hidróxido potásico (8.2 g, 146.1 mmol) fue disuelto en dimetil sulfóxido (100 mL) [1]. (4-Fluorofenil)acetonitrilo (6.87 g, 50.8 mmol) y 1,3-dibromopropano (5.4 mL, 53.3 mmol) fueron disueltos en etil eter (10 mL), y esta mezcla fue añadida gota a gota a la solución de hidróxido potásico agitando vigorosamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante dos h, la reacción fue enfriada añadiendo agua helada (10 mL). La mezcla fue filtrada por un relleno de celita la cual fue lavada con eter (100 mL). El filtrado fue añadido a un embudo separador, y la capa acuosa fue extraída con éter (3 x 100 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas para dar el producto (8.85 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

Paso 2

1-(4-fluorofenil)ciclobutancarbonitrilo crudo (8.85 g, 50.5 mmol) fue disuelto en tolueno anhidro (100 mL), y enfriado a -78°C. Diisobutilaluminio hidruro

(DIBAL-H) (solución 1.0 M en hexanos, 60.6 mL) fue añadido gota a gota. La reacción fue monitoreada por TLC (Hexano : Etil acetato 9 : 1). Después de agitar a -78°C durante una h, fue añadido ácido sulfúrico al 5 % (20 mL). La reacción fue calentada a temperatura ambiente, se agitó durante 20 min, y se filtró a través de un relleno de celita. El relleno fue lavado con etil acetato, y el filtrado completo fue añadido a un embudo separador y lavado con agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato sódico, se filtró y concentró hasta sequedad para dar el aldehído deseado.

1-(4-Difluorofenil)ciclobutancarbaldehído (8.8 g, 49.4 mmol) fue disuelto en *tert*-butanol (90 mL), tetrahidrofurano (30 mL) y 2-metilbut-2-eno (30 mL) y vigorosamente agitado a temperatura ambiente. Clorito sódico (9.8 g, 108.7 mmol) y dihidrogenfosfato sódico (15.0 g, 108.7 mmol) fueron disueltos en agua (54 mL) y se añadió gota a gota a la solución anterior.

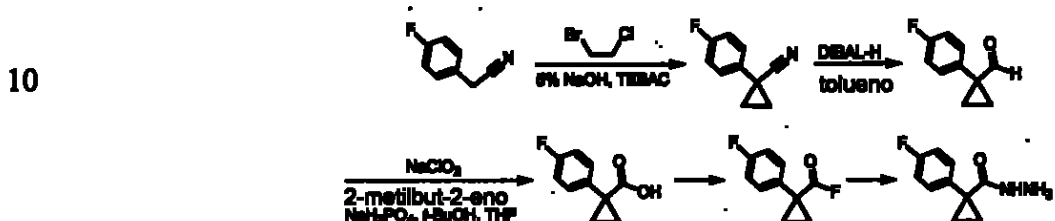
Después de agitar durante una h, la TLC mostró que la reacción fue completa. Los solventes volátiles fueron extraídos en vacío y el producto fue diluido con agua y luego lavado con hexano (3 mL). La solución acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico acuoso 6N a pH 2. Después de la extracción con etil acetato (3 x 150 mL), las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (20 mL), secadas sobre sulfato magnésico, filtradas y concentradas para dar ácido 1-(4-fluorofenil)ciclobutancarboxílico (8.0 g).

133

Este ácido carboxílico fue convertido a 1-(4-fluorofenil)ciclobutan-carbohidrazida utilizando el Procedimiento 3A.

5 Procedimiento 3D

La preparación de 1-(4-fluorofenil)ciclopropancarbohidrazida



15 1-(4-Fluorofenil)acetonitrilo (3.77 g, 27.9 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (5.0 g, 34.9 mmol) y cloruro de benziltriethylamonio (TEBAC, 127.6 mg 0.56 mmol) fueron añadidos a un frasco y agitados vigorosamente [2]. Hidróxido potásico (50% en agua, 195 mmol) fue

20 añadido gota a gota. Después de agitar a 40°C durante 5 h y luego a temperatura ambiente durante la noche, la reacción fue diluida con agua y extraída con diclorometano. La capa orgánica fue recogida, lavada con ácido clorhídrico acuoso 1N, lavado con agua, y secado sobre sulfato magnésico. Después de la filtración y la

25 evaporación de diclorometano, fue obtenido el producto crudo (4.5 g).

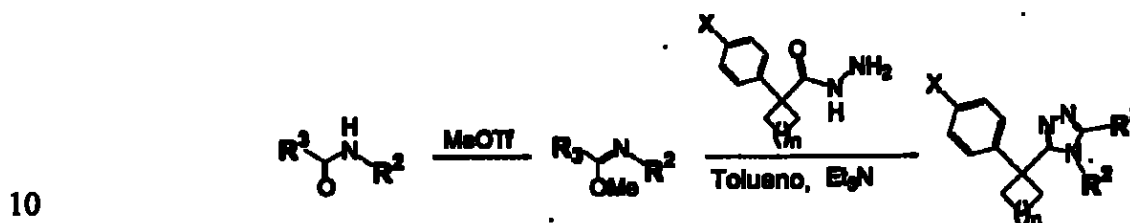
El ácido 1-(4-Fluorofenil)ciclopropancarboxílico fue preparado desde el 1-(4-fluorofenil)ciclopropancarbonitrilo utilizando el método descrito en el Procedimiento 3C, Paso 2. Este ácido

30

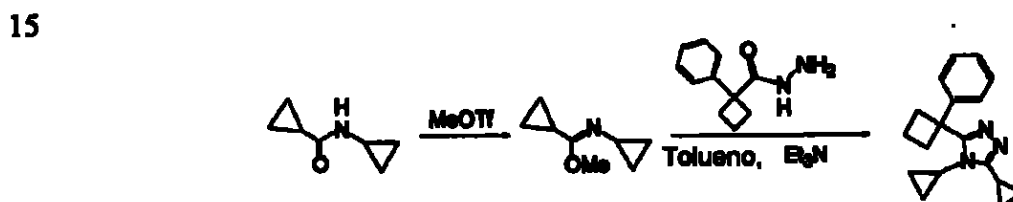
134

carboxílico fue convertido en 1-(4-fluorofenil)ciclopropancarbohidrazida) utilizando el Procedimiento 3A.

5 Procedimiento 3E
Esquema General



Preparación de 3,4-diciclopropil-5-(1-fenilciclobutil)-4 H-1,2,4-triazolo (3-1)

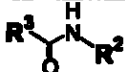
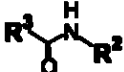


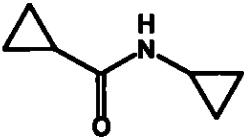
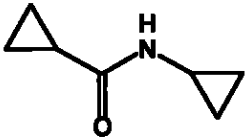
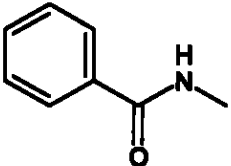
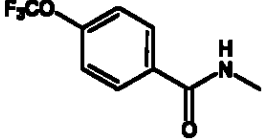
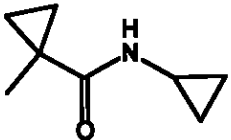
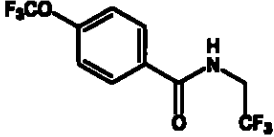
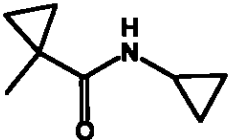
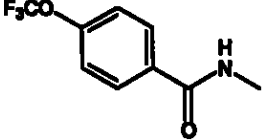
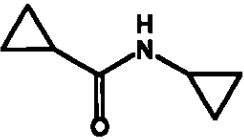
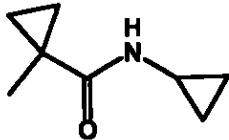
20 Metil trifluorometanosulfonato (89.1 μ L) fue añadido a N-ciclopropilciclopropancarboxamida (98.6 mg, 0.788 mmol). Después de agitar a 60°C durante 30 min, una RMN mostró la clara conversión a metil N-ciclopropilciclopropan-carboximidoato.

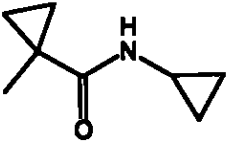
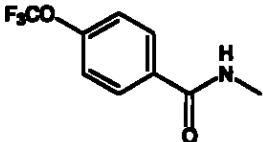
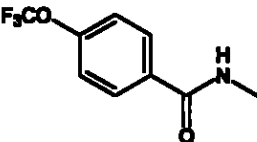
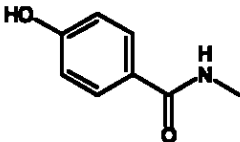
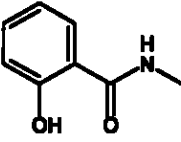
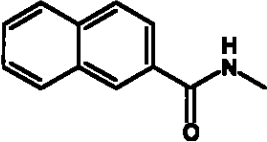
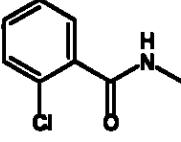
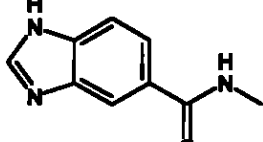
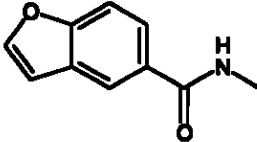
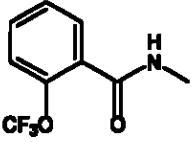
25 Tolueno (2 mL), trietilamina (223 μ L) y 1-fenilciclobutancarbohidrazida (90 mg) fueron añadidos a metil N-ciclopropilciclopropancarboximidoato y se agitó a 60°C durante 3 h y a 110°C durante 1 h. Después de enfriar, la reacción fue concentrada, y el residuo fue

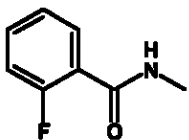
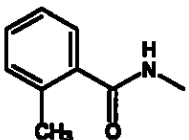
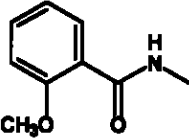
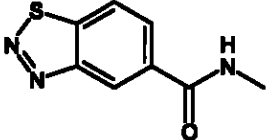
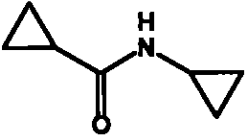
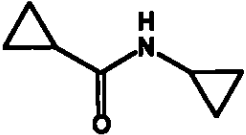
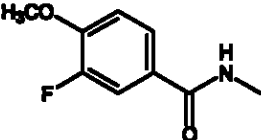
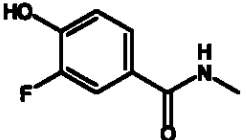
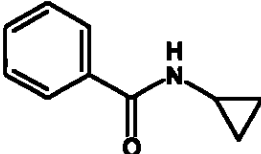
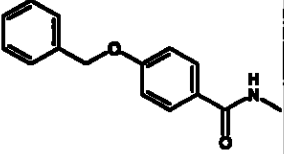
purificado por HPLC preparativa y aislado como sal de trifluoroacetato. La sal fue añadida a una solución saturada de bicarbonato sódico y extraída con etil acetato para dar la base libre. El extracto orgánico fue
5 secado sobre sulfato magnésico, filtrado y concentrado para dar 3,4-diciclopropil-5-(1-fenilciclobutil)-4H-1,2,4-triazolo (3-1); MS ESI (m/z) 280.2.

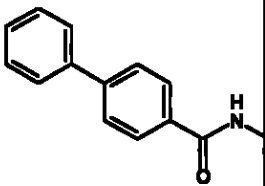
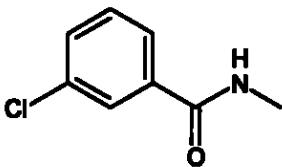
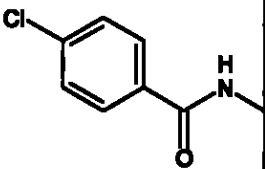
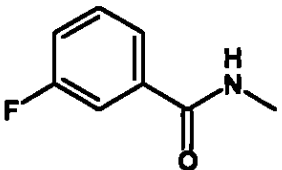
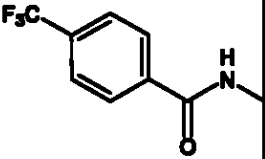
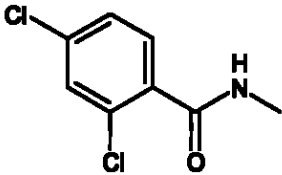
Los otros compuestos del Ejemplo 3 fueron
10 preparados esencialmente mediante el mismo procedimiento utilizando la correspondiente carboxamida y acil hidrazida. Fue utilizado acetonitrilo como solvente en la preparación de 3-2. El compuesto 3-19 fue aislado como un subproducto en la síntesis de 3-18. Las metil
15 amidas fueron preparadas desde sus correspondientes metil esterres y la metilamina utilizando protocolos bien establecidos. Las otras amidas fueron convenientemente preparadas desde los ácidos carboxílicos comercialmente disponibles y las aminas utilizando clorhidrato de
20 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida como reactivo y procedimientos publicados. La preparación de las acil hidrazidas fue descrita en los Procedimientos 3A, 3B, 3C y 3D.

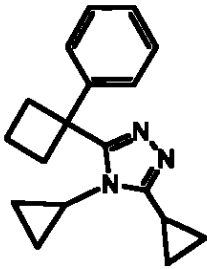
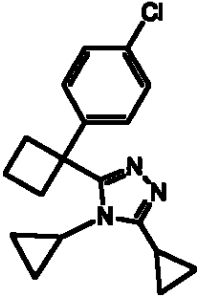
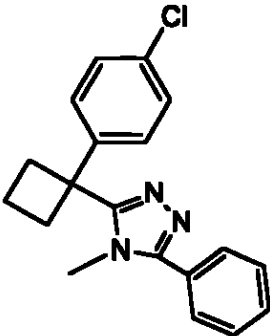
M.P. para	Carboxamida de partida	Acil Hidrazi da		M.P. para	Carboxamida de partida	Acil Hidrazi da	
:		X	n	:		X	n

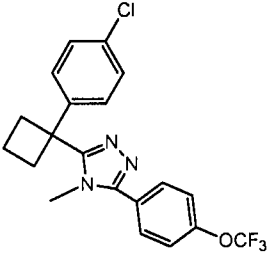
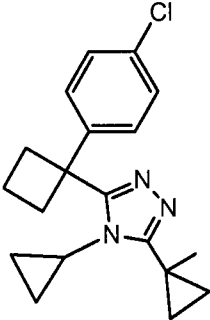
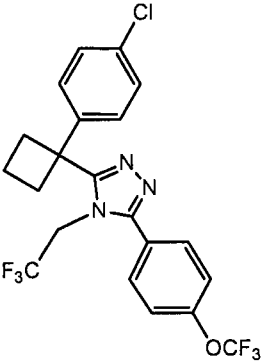
3-1		H	1	3-2		Cl	1
3-3		Cl	1	3-4		Cl	1
3-5		Cl	1	3-6		Cl	1
3-7		F	1	3-8		F	1
3-9		F	0	3-10		F	0

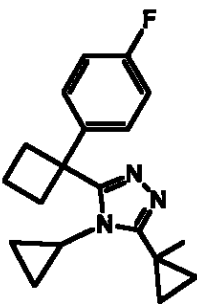
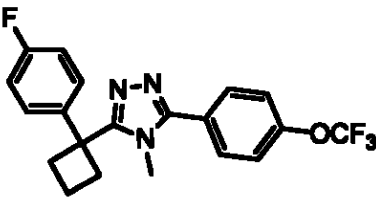
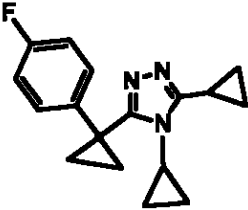
3-11		Cl	0	3-12		Cl	0
3-13		F	0	3-14		Cl	1
3-15		Cl	1	3-16		Cl	1
3-17		Cl	1	3-18		Cl	1
3-20		Cl	1	3-21		Cl	1

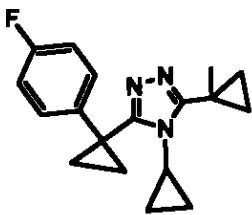
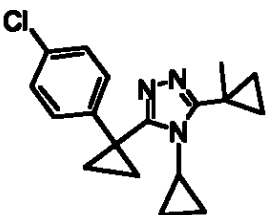
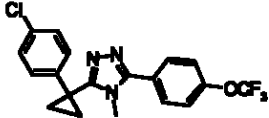
3-22		Cl	1	3-24		Cl	1
3-25		Cl	1	3-26		Cl	1
3-27		Cl	0	3-30		F	1
3-31		Cl	1	3-32		Cl	1
3-33		Cl	1	3-34		Cl	1

3-35		Cl	1	3-36		Cl	1
3-37		Cl	1	3-38		Cl	1
3-39		Cl	1	3-40		Cl	1

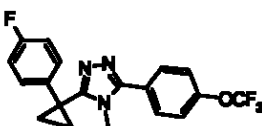
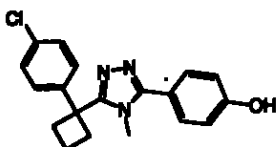
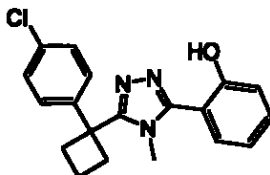
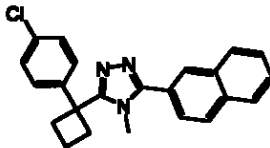
Cto	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
3-1		3,4-diciclopropil-5-(1-fenilciclobutil)-4H-1,2,4-triazolo	2.17	280.2
3-2		3-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4,5-diciclopropil-4H-1,2,4-triazolo	2.52	314.2
3-3		3-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazolo	2.75	324.2

3-4		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -4-metil-5- [4-(trifluorom etoxi)fenil]-4 <i>H</i> -1,2,4- triazolo	3.33	408.1
3-5		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -4- ciclopropil -5-(1- metilciclop ropil)-4 <i>H</i> - 1,2,4- triazolo	2.59	328.3
3-6		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -4-(2,2,2- trifluoroet il)-5-[4- (trifluorom etoxi)fenil]-4 <i>H</i> -1,2,4- triazolo	3.85	476.0

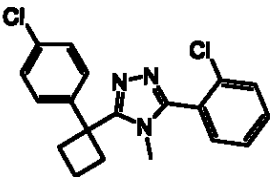
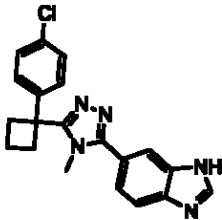
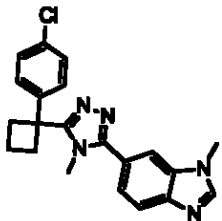
3-7		4- ciclopropil -3-[1-(4- fluorofenil)ciclobutil]-5-(1- metilciclop ropil)-4H- 1,2,4- triazolo	2.34	312.3
3-8		3-[1-(4- fluorofenil)ciclobutil]-4-metil- 5-[4- (trifluorom etoxi)fenil]-4H-1,2,4- triazolo	3.04	392.1
3-9		3,4- dicicloprop il-5-[1-(4- fluorofenil)ciclopropi l]-4H- 1,2,4- triazolo	2.07	284.2

3-10		4- ciclopropil -3-[1-(4- fluorofenil)ciclopropi l]-5-(1- metilciclop ropil)-4H- 1,2,4- triazolo	2.28	298.2
3-11		3-[1-(4- clorofenil) ciclopropil]-4- ciclopropil -5-(1- metilciclop ropil)-4H- 1,2,4- triazolo	2.47	314.1
3-12		3-[1-(4- clorofenil) ciclopropil]-4-metil- 5-[4- (trifluorom etoxi)fenil]-4H-1,2,4- triazolo	3.16	394.1

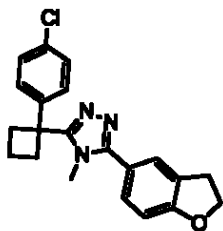
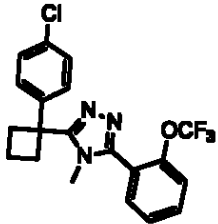
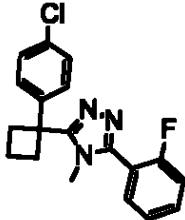
24/4

3-13		3-[1-(4-fluorofenil))ciclopropi 1]-4-metil- 5-[4- (trifluorom etoxi)fenil]-4H-1,2,4- triazolo	2.49	378.1
3-14		4-{5-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -4-metil- 4H-1,2,4- triazol-3- il}fenol	2.41	340.1
3-15		2-{5-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -4-metil- 4H-1,2,4- triazol-3- il}fenol	2.48	340.1
3-16		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -4-metil-5- (2-naftil)- 4H-1,2,4- triazolo	3.12	374.1

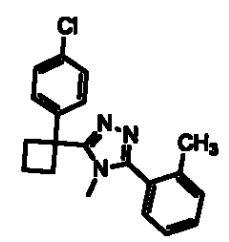
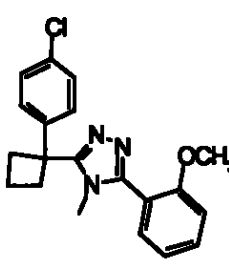
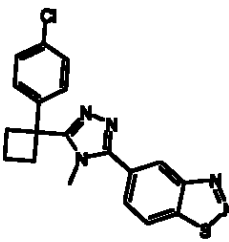
153

3-17		3-(2-chlorophenyl) -5-[1-(4-chlorophenyl) ciclobutil] -4-metil- 4H-1,2,4- triazolo	2.94	358.0
3-18		6-{5-[1-(4-chlorophenyl) ciclobutil] -4-metil- 4H-1,2,4- triazol-3- il}-1H- benzimidazo lo	2.01	364.1
3-19		6-{5-[1-(4-chlorophenyl) ciclobutil] -4-metil- 4H-1,2,4- triazol-3- il}-1- metil-1H- benzimidazo lo	2.37	378.1

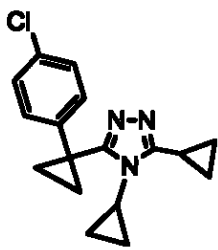
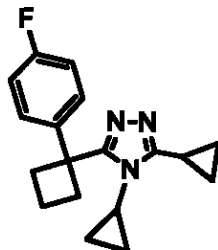
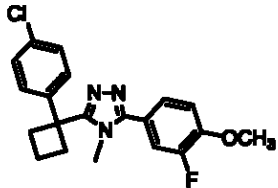
151

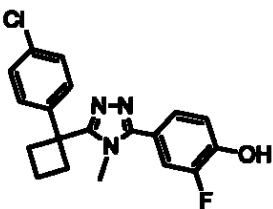
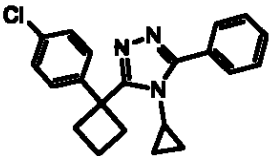
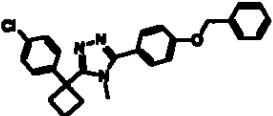
3-20		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -5-(2,3- dihidro-1- benzofuran- 5-il)-4- metil-4H- 1,2,4- triazolo	2.55	366.1
3-21		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -4-metil-5- [2- (trifluorom etoxi)fenil]-4H-1,2,4- triazolo	3.11	408.1
3-22		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -5-(2- fluorofenil) -4-metil- 4H-1,2,4- triazolo	2.66	342.1

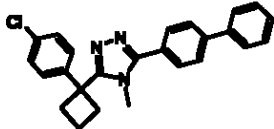
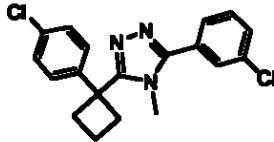
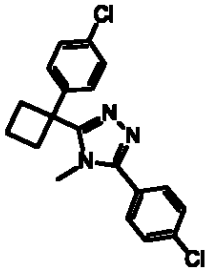
152

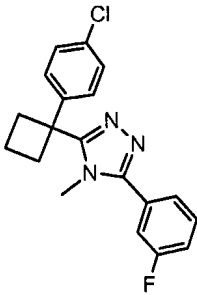
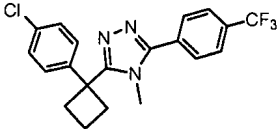
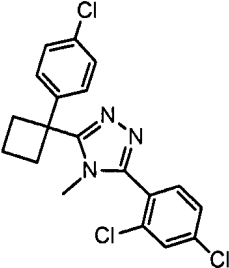
3-24		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -4-metil-5- (2- metilfenil) -4H-1,2,4- triazolo	2.84	338.1
3-25		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -5-(2- metoxifenil) -4-metil- 4H-1,2,4- triazolo	2.70	354.1
3-26		5-{5-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -4-metil- 4H-1,2,4- triazol-3- il}-1,2,3- benzotiadia zolo	2.82	382.1

253

3-27		3-[1-(4-clorofenil) ciclopropil]-4,5- dicycloprop il-4H- 1,2,4- triazolo	2.33	300.1
3-30		3,4- dicycloprop il-5-[1-(4- fluorofenil)ciclobutil]-4H-1,2,4- triazolo	2.17	298.2
3-31		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -5-(3- fluoro-4- metoxifenil)-4-metil- 4H-1,2,4- triazolo	2.80	372.1

3-32		4-{5-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -4-metil- 4H-1,2,4- triazol-3- il}-2- fluorofenol	2.51	358.1
3-33		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -4- ciclopropil -5-fenil- 4H-1,2,4- triazolo	2.92	350.2
3-34		3-[4- (benziloxi) fenil]-5- [1-(4- clorofenil) ciclobutil] -4-metil- 4H-1,2,4- triazolo	3.32	430.1

3-35		3-(1,1'- biphenyl-4- yl)-5-[1- (4- clorofenil) ciclobutil] -4-metil- 4H-1,2,4- triazolo	3.30	400.1
3-36		3-(3- clorofenil) -5-[1-(4- clorofenil) ciclobutil] -4-metil- 4H-1,2,4- triazolo	3.09	358.1
3-37		3-(4- clorofenil) -5-[1-(4- clorofenil) ciclobutil] -4-metil- 4H-1,2,4- triazolo	3.04	358.1

3-38		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -5-(3-fluorofenil))-4-metil- 4H-1,2,4- triazolo	2.78	342.1
3-39		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -4-metil-5- [4-(trifluorom etil)fenil] -4H-1,2,4- triazolo	3.30	392.1
3-40		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil] -5-(2,4-dic lorofenil)- 4-metil-4H- 1,2,4- triazolo	3.40	392.1

Método de HPLC Preparativa para Ejemplo 3:

El procedimiento descrito en el Ejemplo 2 fue utilizado.

5

Método de LC Analítica para el Ejemplo 3:

Los procedimientos utilizados fueron idénticos que los descritos en el Ejemplo 2.

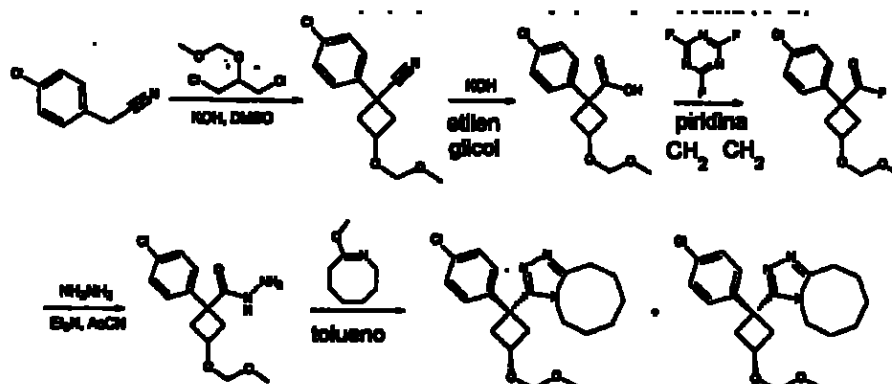
Ejemplo 4

5

Procedimiento 4A

Preparación de 3-[1-(4-clorofenil)-(Z)-3-(metoximetoxi)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (4-1) y 3-[1-(4-clorofenil)-(E)-3-(metoximetoxi)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (4-2)

15



20

dimetil sulfóxido (8.0 mL). (4-Clorofenil)acetonitrilo (1.58 g, 10.4 mmol) y 1,3-dicloro-2-(metoximetoxi)propano (1.993 g) fueron disueltos en etil éter (3 mL), y esta mezcla fue añadida gota a gota a la solución de hidróxido potásico vigorosamente agitada a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante una h, la reacción fue enfriada añadiendo agua helada (5.5 mL). La mezcla fue filtrada a través de un relleno de celita la cual fue lavada con éter (30 mL). El filtrado fue añadido a un embudo separador, y la capa acuosa fue extraída con éter (3 x 15 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas,

secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas. El producto fue purificado mediante cromatografía en silica gel para dar 1-(4-clorofenil)-3(metoximetoxi) ciclobutancarbonitrilo (1.28 g) como una
5 mezcla de isómeros (ca. 2:1).

El nitrilo (1.28 g) y el hidróxido potásico (2.2 g) fueron disueltos en etileno glicol (13 mL). Después de calentarlo durante seis h. a 198°C, la mezcla de la
10 reacción fue enfriada a temperatura ambiente, vertida en agua (15 mL), y lavada con éter (2 x 20 mL). La solución acuosa fue cuidadosamente acidificada con ácido clorhídrico acuoso y extraída con éter (2 x 20 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato
15 de magnesio, filtradas y concentradas para dar el producto como un aceite marrón (0.9068 g).

	Ácido	1-(4-Clorofenil)-3-
	(metoximetoxi)ciclobutancarboxílico	(0.9068 g) y
20	piridina (0.40 mL) fueron disueltos en diclorometano (12 mL) y se enfrió a -10°C. Fluoruro cianúrico (1.0mL) fue disuelto en diclorometano (2 mL) y añadido gota a gota a la mezcla de reacción. Después de 30 min la reacción fue añadida a un embudo separador conteniendo hielo (10 mL).	
25	Después de agitar vigorosamente, la capa de diclorometano fue extraída, secada sobre sulfato magnésico, filtrada y concentrada.	

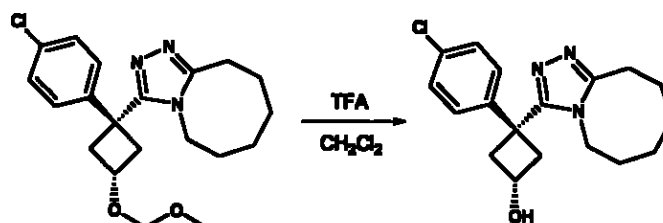
El fluoruro de ácido crudo fue disuelto en
30 acetonitrilo (3 mL) y se añadió a una mezcla agitada de hidrazina anhidra (140 µL), trietilamina (1.0 mL), y

acetonitrilo (15 mL) a 0°C. Después de 10 min la reacción fue completa por HPLC/MS y secada bajo vacío.

Una porción de 1-(4-clorofenil)-3-(metoximetoxi)ciclobutancarbohidrazida crudo (456.1 mg) fue disuelta en tolueno anhidro (7 mL) y mezclado con 8-metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidroazocina (228 µL). La solución fue calentada a 120°C durante tres h. luego se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. El producto fue parcialmente purificado mediante cromatografía de silica gel (100% etil acetato → 5% metanol en etil acetato → 10% metanol en etil acetato) para dar una mezcla de 4-1 y 4-2 en una proporción de 62:38, respectivamente. Los isómeros fueron separados por HPLC preparativa y aislados como sus sales de trifluoroacetato. Cada sal fue individualmente añadida a una solución saturada de bicarbonato sódico y extraída con etil acetato. Las bases libres purificadas 3-[1-(4-clorofenil)-*cis*-3-(metoximetoxi)ciclobutil]-*r*-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azocina (4-1) y 3-[1-(4-clorofenil)-*trans*-3-(metoximetoxi)ciclobutil]-*r*-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azocina (4-2), fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas. Los isómeros, 4-1 y 4-2, fueron más eficientemente separados por HPLC quiral preparativa (columna ChiralPak OD (Daicel Chemical Industries) 2 cm x 25 cm, 20% isopropanol/heptano, 6 mL/min); MS ESI (*m/z*) 376.2.

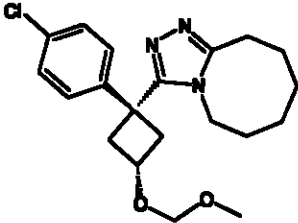
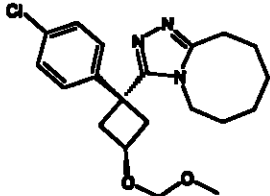
Procedimiento 4B

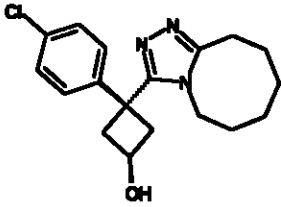
Preparación de 3-(4-clorofenil)-*cis*-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azocin-3-il)-ciclobutan-*r*-ol (4-3)

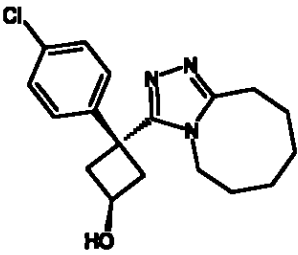


3-[1-(4-Clorofenil)-*cis*-3(metoximetoxi)ciclobutil]-*r*-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azocina (4-1) (53 mg) fue disuelta en diclorometano (1 mL) y agitado a temperatura ambiente. Ácido Trifluoroacético (0.2 mL) fue añadido, y la solución fue agitada durante toda la noche a temperatura ambiente. Los volátiles fueron extraídos en vacío, y el residuo fue purificado por cromatografía en silica gel para dar 3-(4-clorofenil)-*cis*-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azocin-3-il)-ciclobutan-*r*-ol (4-3) en forma de sólido blanco.

3-(4-Clorofenil)-*trans*-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azocin-3-il)-ciclobutan-*r*-ol (4-4) fue preparada mediante esencialmente el mismo procedimiento utilizando el epímero del material de partida (4-2).

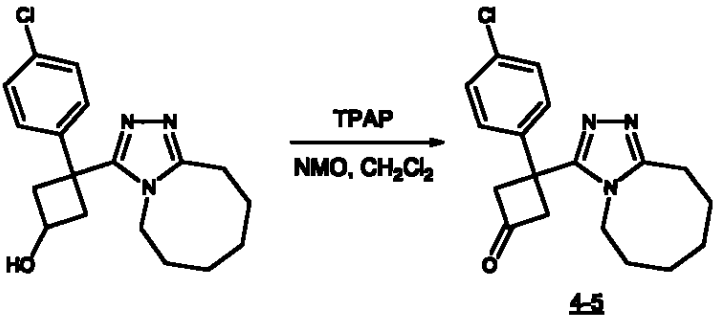
M.P. para:	Material de Partida	M.P. para:	Material de Partida
4-3		4-4	

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo Ret. (min)	MS ESI (m/z)
4-3		3-(4-clorofenil)- cis-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-il)- ciclobutan-1-ol	1.95	332.2

4-4		3-(4-clorofenil)- trans-3- (5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2, 4]triazolo[4,3 -a]azocin-3- il)- ciclobutan-r- ol	1.97	332. 2
-----	---	--	------	-----------

Procedimiento 4C

Preparación de 3-(4-clorofenil)-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-il)ciclobutanona (4-5)



Una mezcla de alcoholes (4-3 and 4-4) (114.1 mg) fue disuelta en diclorometano (5 mL) y enfriada a 0°C. Tetrapropilamonio perrutenato (TPAP, 12.1 mg) y 4-metilmorfolina N-oxido (60.4 mg) fueron añadidos, y la reacción fue calentada a temperatura ambiente. Después de tres h, La reacción cruda fue añadida directamente a una columna de silica gel y purificada (100%

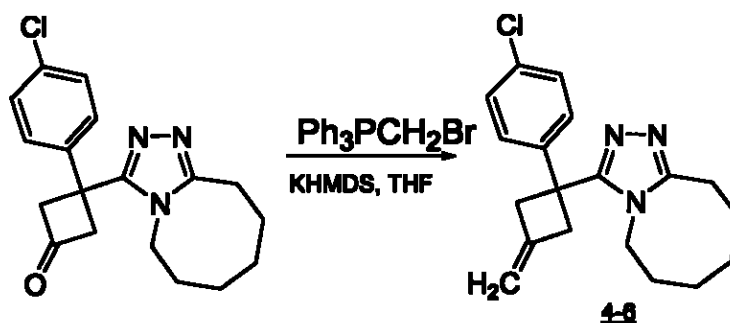
diclorometano → 5% metanol en diclorometano → 10% metanol en diclorometano) para dar 3-(4-clorofenil)-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-il)ciclobutanona (4-5); MS ESI (m/z) 330.1.

5

Procedimiento 4D

Preparacion de 3-[1-(4-clorofenil)-3-metileneciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (4-6)

10



3-(4-Clorofenil)-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-il)ciclobutanona (4-5) (52 mg) fue disuelta en tetrahidrofurano recién destilado (2 mL). Bromuro de metiltrifenilfosfonio (281 mg) fue añadido seguido por potasio bis(trimetilsilil)amida (KHMDS, 0.5M en tolueno, 1.25 mL). Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, el producto crudo fue añadido a una solución de bicarbonato de sodio saturada y extraída con etil acetato. La capa orgánica fue recogida, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. El producto fue purificado mediante una columna cromatográfica de silica gel para dar 3-[1-(4-clorofenil)-3-metileneciclobutil]-5,6,7,8,9,10-

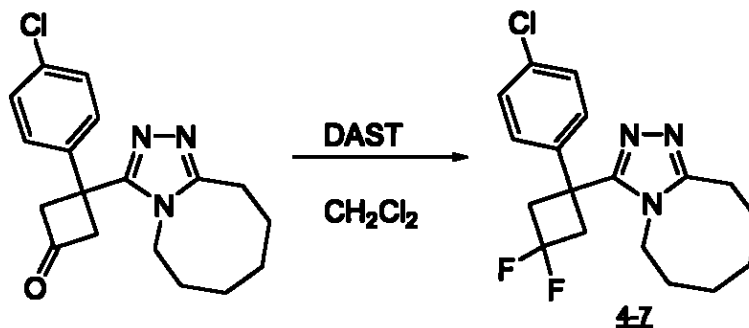
25

hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (4-6); MS ESI
(m/z) 328.2.

Procedimiento 4E

5

Preparación de 3-[1-(4-clorofenil)-3,3-
difluorociclobutil]-5,6,7,8,9,10-
hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (4-7)



10

3-(4-Clorofenil)-3-(5,6,7,8,9,10-
hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-il)ciclobutanona
(4-5) (11.4 mg) fue disuelta en diclorometano (1 mL).
15 (Dietilamino)sulfur trifluoruro (DAST, 73 µL) fue
añadido, y la solución fue agitada durante 24 h a
temperatura ambiente. La solución fue vertida en
bicarbonato sódico acuoso saturado y extraído con
diclorometano. La capa orgánica fue secada sobre sulfato
20 magnésico, se filtró y se concentró. El residuo fue
purificado mediante cromatografía en silica gel (100%
diclorometano → 1% metanol en diclorometano → 5%
metanol en diclorometano) para dar 3-[1-(4-clorofenil)-
3,3-difluorociclobutil]-5,6,7,8,9,10-

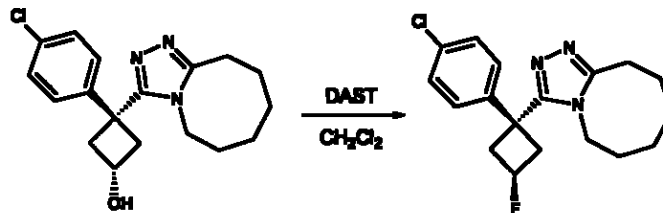
hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (4-7); MS ESI
(m/z): 352.1.

Procedimiento 4F

5

Preparación de 3-[1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutil]-*r*-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (4-8)

10



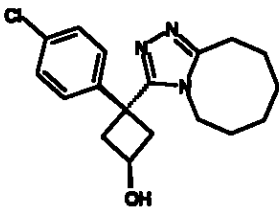
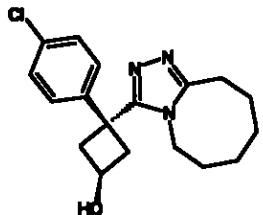
15

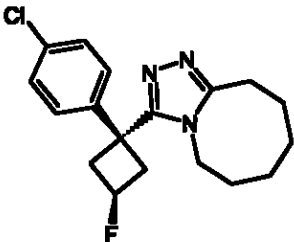
20

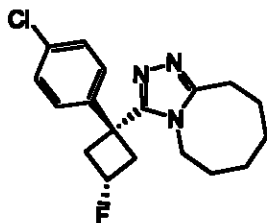
25

3-(4-Clorofenil)-*cis*-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-il)-ciclobutan-*r*-ol (4-3) (21.3 mg) fue disuelto en diclorometano anhidro (1.5 mL) y se enfrió a 0°C. Fue añadido (Dietilamino)sulfur trifluoruro (DAST, 80 µL). La solución fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante toda la noche. La solución fue vertida en bicarbonato sódico acuoso saturado y extraído con diclorometano. La capa orgánica fue secada sobre sulfato magnésico, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía en silica gel (100% diclorometano → 1% metanol en diclorometano → 5% metanol en diclorometano) para dar 3-[1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutil]-*r*-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (4-8). 3-[1-(4-chlorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutil]-*r*-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (4-9) fue

preparada esencialmente por el mismo procedimiento
usando el epímero del material de partida (4-4).

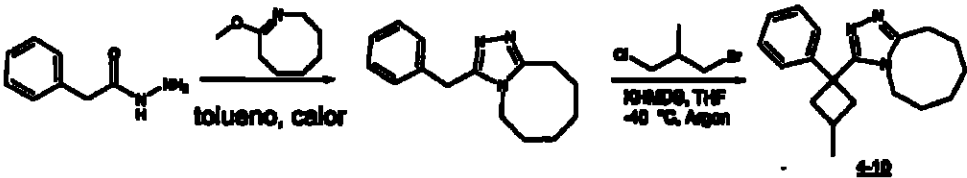
M.P. para:	Material de Partida	M.P. para:	Material de Partida
4-8		4-9	

Cto	Estructura	Nombre	Tiempo Reten- ción. (min)	MS ESI (m/z)
4-8		3-[1-(4-clorofenil)- <i>trans</i> -3- fluorociclobut il]-r- 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2, 4]triazolo[4,3 -a]azocina	2.47	334.1

4-9		3-[1-(4-clorofenil)- <i>cis</i> -3-fluorociclobut il]- <i>r</i> - 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2, 4]triazolo[4,3 -a]azocina	2.39	334.1
-----	---	--	------	-------

Procedimiento 4G

Preparación de 3-(3-metil-1-fenilciclobutil)-
5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (4-
10)



2-Fenilacetohidrazida (1.01 g) fue añadida a una
solución de tolueno anhidro (11 mL) y 8-metoxi-
2,3,4,5,6,7-hexahidroazocina (0.96 mL). La mezcla fue
calentada a 60°C durante 3 h y calentada a 110°C durante
la noche. La solución fue enfriada a temperatura
ambiente y concentrada. El residuo fue purificado por
cromatografía en silica gel para dar 3-benzil-
5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina en
forma de sólido blanco.

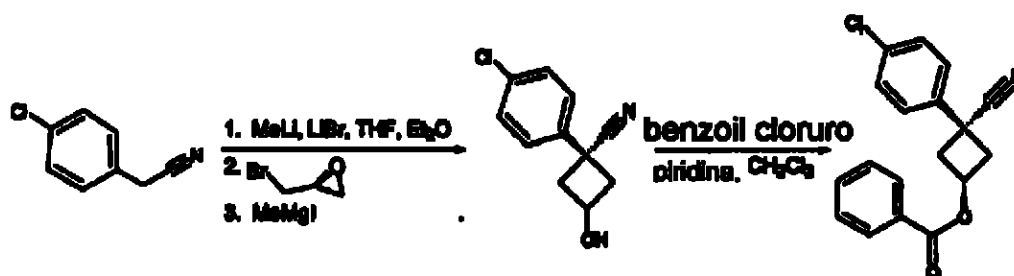
3-Bencil-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (287.6 mg) y 1-bromo-3-cloro-2-metilpropano (140 μ L) fueron disueltos en tetrahidrofurano deoxigenado anhidro, y la solución fue enfriada a -40°C bajo atmósfera de argón. Potasio bis(trimetilsilil)amida (KHMS, 0.5M en tolueno, 2.5 mL) fue añadida gota a gota. Después de 30 min, una segunda alícuota de KHMS (2.5 mL) fue añadida. Después de 30 min adicionales, KHMS (2.15 mL) fue añadido otra vez, y se permitió que lentamente se calentara a temperatura ambiente. Después de una h, la reacción fue enfriada con agua y se añadió salmuera. Después de la extracción con etil acetato, la capa orgánica fue secada con sulfato de magnesio, filtrada, evaporada y purificada con cromatografía de silica gel para dar 3-[1-(4-clorofenil)-(Z)-3-(metoximetoxi)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (4-10) como un ca. 1.2:1 mezcla de isómeros; MS ESI (m/z): 296.2

20

Procedimiento 4H

Preparación de 1-(4-clorofenil)-trans-3-fluorociclobutano-r-carbohidrazida

25



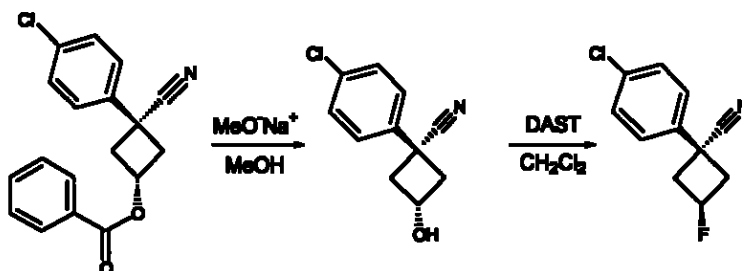
(4-Clorofenil)acetonitrilo (14.04 g) fue disuelto en tetrahidrofurano recientemente destilado (250 mL) y se agitó a -78°C bajo argón [1]. Metil litio (LiBr complejo, 1.5 M en dietil eter, 62 mL, 1 eq.) fue
5 añadido gota a gota de forma que la temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de -66°C. La solución se agitó durante una hora a -78°C y cambió desde amarillo a rojo profundo. Epibromohidrin fue añadida gota a gota y la solución fue agitada durante 90min. adicionales.
10 Ioduro de metil magnesio (3.0M en dietil eter, 31 mL) fue añadido y la solución tornó a marrón claro, fue calentada lentamente a temperatura ambiente y agitada durante toda la noche. La reacción fue enfriada con agua (75 mL) y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico
15 acuoso 5 N (ca. 30 mL). Salmuera fue añadida hasta que las capas se separaron. La capa orgánica fue recogida y la capa acuosa fue reextraída con dietil eter (2 x 50 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas con sulfato magnésico, filtradas, y concentradas.

20

El 1-(4-clorofenil)-3-hidroxiciclobutano-1-carbonitrilo crudo (ca. 4.2 : 1 proporción de cis:trans isómeros) fue disuelto en diclorometano (150 mL) y agitado a 0°C. Piridina (11.3 mL) y luego benzoil
25 cloruro (10.8 mL) fueron añadidos y la solución fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 2.5 h. Piridina adicional (2 mL) y benzoil cloruro (2 mL) fueron añadidos y la reacción fue agitada a 30°C durante toda la noche. La reacción fue añadida a una solución de
30 bicarbonato de sodio saturada y extraída con

diclorometano. La capa orgánica fue lavada con cloruro de amonio saturado, secada sobre cloruro de magnesio, filtrada y concentrada para dar un aceite rojizo. Los dos isómeros fueron separados por cromatografía en
5 silica gel (25% diclorometano/hexanos → 33% diclorometano/hexanos → 50% diclorometano/hexanos → 100% diclorometano) para dar el deseado 3-(4-clorofenil)-*cis*-3-cianociclobutil benzoato (18.63 g).

10

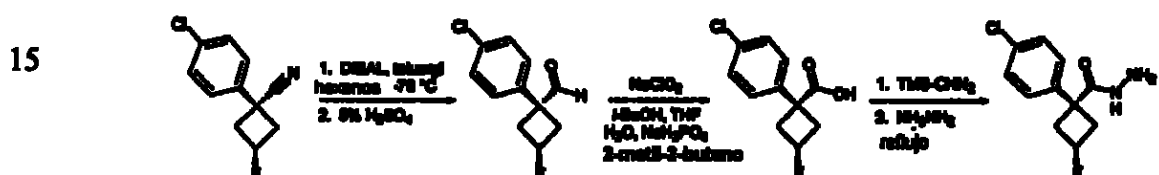


3-(4-Clorofenil)-*cis*-3-cianociclobutil benzoato (6.42 g) fue disuelto en metanol/tetrahidrofurano (10 mL/20 mL) y agitado a temperatura ambiente. Hidroxido
15 monohidratado de litio (1.1 g) fue disuelto en agua (10 mL) y añadido a la solución de benzoato. Después de 10 min, cloruro de amonio sólido (ca. 2 g) fué añadido y los solventes volatiles fueron extraídos por evaporación. La mezcla acuosa restante fue extraída con
20 dietil eter, y la capa orgánica fue secada con sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para dar el deseado ciclobutanol.

Una porción de 1-(4-clorofenil)-*cis*-3-
25 hidroxiciclobutano-*r*-carbonitrilo (1.13 g) fue disuelto en diclorometano anhidro y agitado a 0°C.

172

(Dietilamino)sulfur trifluoruro (DAST, 1.43 g) fue
añadido y la solución fue calentada a 40°C durante 10 h.
DAST adicional (0.5 mL) fue añadido y la reacción fue
agitada durante toda la noche a 40°C. La solución fue
5 enfriada, se añadió a bicarbonato sódico acuoso
saturado, y extraída por dos veces con diclorometano.
Los extractos orgánicos fueron combinados, secados con
sulfato de magnesio, filtrados y concentrados. El
residuo crudo fue cuidadosamente cromatografiado en
10 silica gel (10% etil acetato/hexanos → 20% etil
acetato/hexanos → 25% etil acetato/hexanos) para dar 1-
(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutano-*r*-carbonitrilo
(1.024 g).



1-(4-Clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutano-*r*-
20 carbonitrilo (1.65 g) fue disuelto en tolueno anhidro
(30 mL) y enfriado a -78°C. Una solución de hidruro de
diisobutilaluminio (DIBAL, 1 M en hexanos, 9.4 mL) fue
añadida durante 10 min, y la solución fue agitada
durante 30 min. La reacción fue detenida añadiendo ácido
25 sulfúrico al 5 % (2.5 mL) y calentado a temperatura
ambiente. Después de una h, la mezcla fue filtrada a
través de un relleno de celita. El relleno fue lavado
con etil acetato, y el filtrado completo fue vertido en
agua (20 mL). Después de separar las capas, la solución

173

acuosa fue extraída con etil acetato. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas con sulfato magnésico, filtradas y concentradas.

5 El aldehído crudo fue disuelto en t-butanol/tetrahidrofuran/2-metilbut-2-eno (15 mL/5 mL/5 mL) y agitado a temperatura ambiente. Clorito sódico (1.56 g) y dihidrogenfosfato de sodio (2.39 g) fueron disueltos en agua (7 mL), y se añadió a una solución
10 agitando vigorosamente. Después de 80 min, los solventes volátiles fueron extraídos bajo vacío y la mezcla fue acidificada a pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 1N. El producto fue extraído con etil acetato (3 x 30 mL). Los extractos fueron combinados, secados sobre sulfato de
15 magnesio, filtrados, y evaporados para dar el ácido carboxílico deseado.

El ácido 1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutano-*r*-carboxílico (5.68g) fue disuelto en
20 diclorometano/metanol (40 mL/10 mL). (Trimetilsilil)diazometano (15 mL, 2.0 M en hexanos) fue añadido hasta el color amarillo permanente. Después de agitar a temperatura ambiente durante una h, la TLC mostró que la reacción fue completa. Ácido acético (2
25 mL) fue añadido para suprimir el (trimetilsilil)diazometano, y la solución fue concentrada para dar metil 1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutano-*r*-carboxilato.

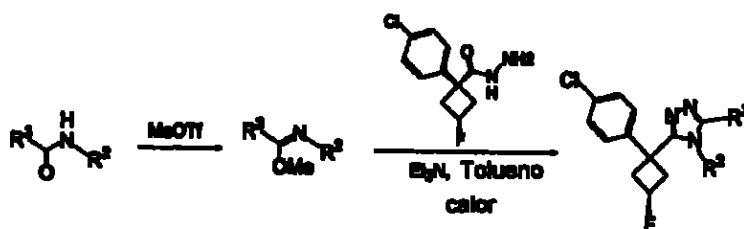
El metil ester (5.8 g) crudo fue disuelto en
30 tolueno (15 mL). Hidracina anhidra (3.1 mL, 98.8 mmol)

fue añadida y la reacción se puso a reflujo durante dos días. Después de enfriar a temperatura ambiente y extrayendo el tolueno en vacío, el producto fue purificado por cromatografía en silica gel (100% Etil acetato) para dar 1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutano-*r*-carbohidrazida en forma de sólido blanco (4.82 g).

Procedimiento 4I

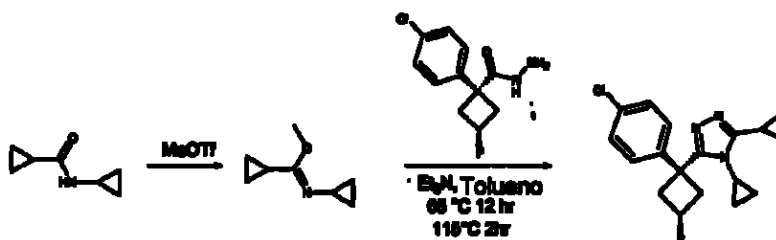
Esquema General

10



15 Preparación de 3-[1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutil]-4,5-diciclopropil-*r*-4H-1,2,4-triazolo (4-11)

20



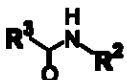
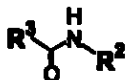
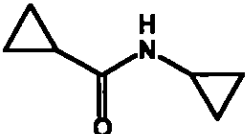
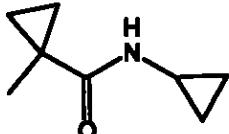
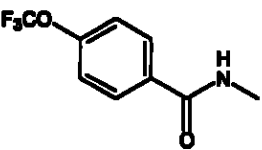
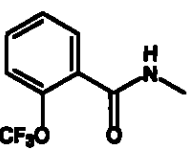
25 Metil trifluorometanosulfonato (84.1 μ L) fue añadido a N-ciclopropilciclopropancarboxamida (93.0 mg). Después de calentar a 65°C durante 2 min, la reacción fue enfriada a temperatura ambiente. Tolueno (1 mL), trietilamina (207 μ L), y 1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutano-*r*-carbohidrazida (108 mg) fueron

añadidos al metil N-ciclopropilciclopropancarboximidoato y agitados a 60°C durante toda la noche y a 115°C durante 2 h. Después de enfriar, la solución fue concentrada y el residuo fue purificado por cromatografía en silica gel (100% etil acetato → 1% metanol en etil acetato → 3% metanol en etil acetato → 5% metanol en etil acetato) para dar el purificado 3-[1-(4-clorofenil)-trans-3-fluorociclobutil]-4,5-diciclopropil-r-4H-1,2,4-triazolo (4-11).

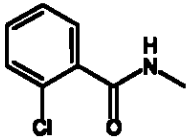
10

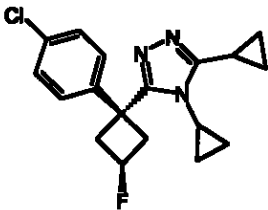
Los compuestos 4-12 a 4-15 fueron preparados esencialmente con el mismo procedimiento utilizando la correspondiente carboxamida de material de partida y 1-(4-clorofenil)-trans-3-fluorociclobutano-r-carbohidrazida.

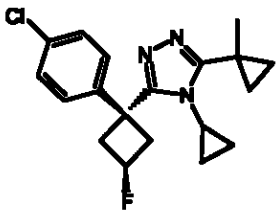
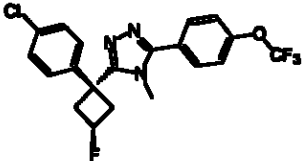
15

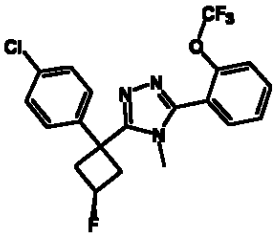
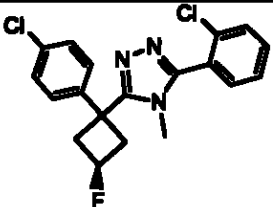
M.P. para:	Material de Partida 	M.P. para:	Material de Partida 
4-11		4-12	
4-13		4-14	

196
47

4-15	
------	---

Cpd	Estructura	Nombre	Tiem -po Ret (min)	MS ESI (m/z)	Méto- do
4-11		3-[1-(4-clorofenil)- <i>trans</i> -3- fluorociclobu til]-4,5- díciclopropil - <i>r</i> -4 <i>H</i> -1,2,4- triazolo	2.45	332.1	5I

4-12		3-[1-(4-clorofenil)- trans-3- fluorociclobu til]-4- ciclopropil- 5-(1- metilciclopro pil)-r-4H- 1,2,4- triazolo	2.60	346.1	5I
4-13		3-[1-(4-clorofenil)- trans-3- fluorociclobu til]-4-metil- 5-[4- (trifluoromet oxi)fenil]-r- 4H-1,2,4- triazolo	3.58	426.0	5I

4-14		3-[1-(4-clorofenil)- trans-3-fluorociclobu til]-4-metil- 5-[2- (trifluoromet oxi)fenil]-r- 4H-1,2,4- triazolo	3.32	426.2	5I
4-15		3-(2-clorofenil)- 5-[1-(4-clorofenil)- trans-3-fluorociclobu til]-4-metil- r-4H-1,2,4- triazolo	3.14	376.1	5I

El método de HPLC preparativa para el Ejemplo 4:

5 El método de HPLC preparativa fue utilizada igual que como fue descrita en el Ejemplo 2.

El método analítico de LC fue identico al descrito en el Ejemplo 2.

10

170

REFERENCIAS

1. Jeffery, J.E.; Kerrigan, F. ; Miller, T.K.; Smith,
G.J.; Tometzki, G.B.; J.Chem.
5 Soc., Perkin Trans 1, 1996, (21), 2583-2589.
2. Fedorynski, M.; Jonczyk, A. Org Prep. Proced Int.,
1995, 27 (3), 355-359
3. Suzuki, H.; Tsutsui, H.; Kano, A.; Katoh, S.; Morita,
T.; Matsuda, K.; Iibuchi, N.; Ogawa, M.Heterocycles,
10 1997, 45 (9), 1657-61

Mientras ciertas realizaciones preferidas de la
invención han sido descritas aquí en detalle, numerosas
realizaciones alternativas son contempladas como que
15 caen dentro del alcance de las reivindicaciones. En
consecuencia, la invención es más amplia que las
relaciones específicas proporcionadas en la presente.

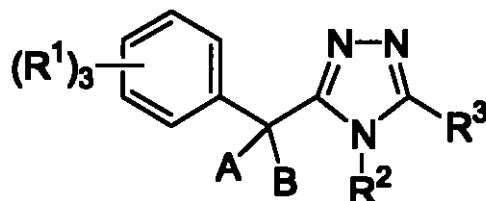
20

25

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula I:



5

I

o por una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, donde:

A y B se pueden tomar separados o juntos :

10

Cuando se toman separadamente,

A representa halo, C₁₋₆alquil, OC₁₋₆alquil o fenil, dicho alquil, fenil y la porción de alquil de OC₁₋₆alquil siendo opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos

15

halo; y

B representa H, halo, C₁₋₆alquil, -OC₁₋₆alquil, -SC₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, fenil o naftil, dicho alquil, alquenil, fenil, naftil, y las porciones de alquil de -OC₁₋₆alquil y -SC₁₋₆alquil siendo opcionalmente

20

sustituidas con de 1 a 3 grupos seleccionados de halo, OH, CH₃O, CF₃ y OCF₃; y

cuando se toman juntos,

A y B juntos representan (a) C₁₋₄alquileno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo, y de 1 a 2 grupos

25

R^a donde, R^a representa C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, C₆₋₁₀arC₁₋₆alquileno o fenil opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo, o (b) C₂₋₅alcanodiil tal que forman un anillo de 3 a 6 miembros con el átomo de carbono al que

- están unidos, dicho anillo opcionalmente contiene un doble enlace ó de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de O, S y N, dicho anillo de 3 a 6 miembros siendo opcionalmente sustituido con C₁₋₄alquilenos, oxo, etilendioxi o propilendioxi, y siendo además opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados de halo, C₁₋₄alquil, haloC₁₋₄alquil, C₁₋₃acil, C₁₋₃aciloxi, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₆alquilOC(O)-, C₂₋₄alquenil, C₂₋₄alquinil, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alquil, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alcoxi, fenil, CN, OH, D, NH₂, NHR^a y N(R^a)₂, donde R^a es como previamente se definió; cada R¹ representa H o es independientemente seleccionado del grupo consistente en: OH, halo, C₁₋₁₀alquil, C₁₋₆alcoxi y C₆₋₁₀aril, dicho C₁₋₁₀alquil, C₆₋₁₀aril y la porción de alquil de C₁₋₆alcoxi siendo opcionalmente sustituida con de 1 a 3 halo, OH, OC₁₋₃alquil, grupos fenil o naftil, dicho fenil y naftil siendo opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados de halo, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃ y fenil, donde dicho fenil está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo, o dos grupos R¹ tomados juntos representan un anillo fusionado C₅₋₆alquil o aril, el cual puede ser opcionalmente sustituido con de 1 a 2 OH o grupos R^a, donde R^a es como se definió anteriormente; R² y R³ son tomados juntos o separadamente.

- Cuando se toman juntos, R² y R³ representan (a) un C₃₋₈ alcanodiil formando un anillo fusionado no aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente interrumpido con de 1 a 2 enlaces dobles, y opcionalmente conteniendo de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de O, S y N; o (b) un grupo monocíclico o bicíclico aromático fusionado de 6 a 10 miembros, dicho alcanodiil y grupo monocíclico o

bicíclico aromático siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 6 átomos halo, y de 1 a 4 de OH, C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, haloC₁₋₃alquil, haloC₁₋₃alcoxi, y fenil, dicho fenil siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 4
5 grupos independientemente seleccionados de halo, C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, y dicho C₁₋₃alquil y la porción C₁₋₃alquil de OC₁₋₃alquil siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo.

10 Cuando se toman separadamente,
R² es seleccionado del grupo consistente en: (a) C₁₋₁₄alquil opcionalmente sustituido con de 1 a 6 grupos halo y de 1 a 3 substituyentes seleccionados de OH, OC₁₋₃alquil, y fenil, dicho fenil siendo opcionalmente
15 sustituido con de 1 a 4 grupos independientemente seleccionados de halo, OCH₃, OCF₃, CH₃ y CF₃, y dicha porción C₁₋₃alquil de OC₁₋₃alquil siendo opcionalmente sustituida con de 1 a 3 grupos halo; (b) fenil o piridil
20 opcionalmente sustituida con de 1 a 3 halo, OH o grupos R^a, con R^a como previamente se definió; (c) C₂₋₁₀alquenil, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados de halo, OH y OC₁₋₃alquil, dicha porción C₁₋₃alquil de OC₁₋₃alquil siendo opcionalmente sustituida con de 1 a 3
25 grupos halo; (d) CH₂CO₂H; (e) CH₂CO₂C₁₋₆alquil; (f) CH₂C(O)NHR^a donde R^a es como previamente se definió; (g) NH₂, NHR^a y N(R^a)₂ donde R^a es como previamente se definió;
y R³ es seleccionado del grupo consistente en: C₁₋₁₄alquil, C₂₋₁₀alquenil, SC₁₋₆alquil, C₆₋₁₀aril,
30 heterociclil y heteroaril, dicho alquil, alquenil, aril, heterociclil, heteroaril y la porción de alquil de SC₁₋₆alquil siendo opcionalmente sustituido con (a) R; (b) de 1 a 6 grupos halo y (c) de 1 a 3 grupos elegidos de

OH, NH₂, NHC₁₋₄alquil, N(C₁₋₄alquil)₂, C₁₋₄alquil, OC₁₋₄alquil, CN, C₁₋₄alquils(O)_x- donde x es 0, 1 ó 2, C₁₋₄alquilSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alquilNHSO₂- y (C₁₋₄alquil)₂NSO₂-, dicho C₁₋₄alquil y las porciones C₁₋₄alquil de dichos grupos siendo opcionalmenrte
 5 sustituidas con fenil y de 1 a 3 grupos halos, y R es seleccionado de heterociclíil, heteroaril y aril, dicho grupo siendo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados de halo, C₁₋₄alquil, C₁₋₄alquils(O)_x-, con x como previamente se definió, C₁₋₄alquilSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alquilNHSO₂-, (C₁₋₄alquil)₂NSO₂-, CN, OH, OC₁₋₄alquil, y, dicho C₁₋₄alquil y las porciones de C₁₋₄alquil de dichos grupos siendo
 10 opcionalmente sustituidas con de 1 a 5 halo y 1 grupo seleccionado de OH y OC₁₋₃alquil.
 15

2. El compuesto según la reivindicación 1 en donde A y B son tomados separadamente y cada uno representa un grupo C₁₋₆alquil, opcionalmente substituido
 20 con de 1 a 3 grupos halo .

3. El compuesto según la reivindicación 1 en donde A y B son tomados juntos y representan C₂₋₅alcanodiil tal que un anillo de 3 a 6 miembros es
 25 formado con el átomo de carbono al que están unidos, dicho anillo opcionalmente contiene un doble enlace ó de 1 a 2 heteroatomos seleccionados de O, S y N, dicho anillo de 3 a 6 miembros siendo opcionalmente sustituido con C₁₋₄alquilenos, oxo, etilendioxi o propilendioxi, y
 30 siendo además opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos seleccionados de halo, C₁₋₄alquil, haloC₁₋₄alquil, C₁₋₃acil, C₁₋₃aciloxi, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₆alquilOC(O)-, C₂₋₄alquenil, C₂₋₄alquinil, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alquil, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alcoxi, fenil, CN, OH, D, NH₂, NHR^a y N(R^a)₂

donde R^a representa C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil, C₆₋₁₀arC₁₋₆alquileo o fenil opcionalmete sustituido con de 1 a 3 grupos halo.

5 4. El compuesto según la reivindicación 3 en donde A y B son tomados juntos y representan un grupo alcanodiil de C₂₋₄ miembros tal que un anillo de 3 a 5 miembros es formado con el átomo de carbono al cual ellos están unidos, opcionalmente sustituido con de 1 a 10 2 grupos seleccionados de halo, C₁₋₄alquil, haloC₁₋₄alquil, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alquil, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alcoxi y fenil.

15 5. El compuesto según la reivindicación 4 en donde A y B son tomados juntos y representan un grupo C₂₋₄ alcanodiil tal que un anillo de 3 a 5 miembros es formado con el átomo de carbono al cual están unidos, dicho anillo siendo no sustituido o sustituido con de 20 1 a 2 grupos halo.

6. El compuesto según la reivindicación 5 en donde los grupos halo 1 a 2 son grupos fluoro.

25 7. El compuesto según la reivindicación 1 en donde dos grupos R¹ representan H y un R¹ es seleccionado del grupo consistente en: OH, halo, C₁₋₁₀alquil, C₁₋₆alcoxi y C₆₋₁₀aril, dicho C₁₋₁₀alquil, C₆₋₁₀aril y la porción alquil de C₁₋₆alcoxi siendo opcionalmente substituida con de 1 a 30 3 grupos halo, OH, OC₁₋₃alquil, fenil o naftil, dicho fenil y naftil siendo opcionalmente substituidos con de 1 a 3 substituyentes seleccionados de: halo, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃ y fenil, donde dicho fenil está opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos halo.

8. El compuesto según la reivindicación 1 en donde un grupo R^1 representa H y dos grupos R^1 son seleccionados del grupo consistente en: OH, halo, C_{1-10} alquil y C_{1-6} alcoxi, dicho C_{1-10} alquil y la porción de alquil C_{1-6} alcoxi siendo opcionalmente substituida con de 1 a 3 grupos halo.

9. El compuesto según la reivindicación 8 en donde dos grupos R^1 representan halo o metil.

10

10. El compuesto según la reivindicación 1 donde R^2 es tomado separadamente de R^3 y es seleccionada del grupo consistente en: (a) C_{1-14} alquil opcionalmente substituido con de 1 a 6 grupos halo y de 1 a 3 substituyentes seleccionados de OH, OC_{1-3} alquil, y fenil, dicho fenil estando opcionalmente substituido con de 1 a 4 grupos independientemente seleccionados de halo, OCH_3 , OCF_3 , CH_3 y CF_3 , y dicha porción C_{1-3} alquil de OC_{1-3} alquil siendo opcionalmente substituida con de 1 a 3 grupos halo; (b) fenil o piridil opcionalmente substituida con de 1 a 3 halo, OH o grupos R^a ; (c) C_{2-10} alquenal, opcionalmente substituido con de 1 a 3 substituyentes independientemente seleccionados de halo, OH y OC_{1-3} alquil, dicha porción C_{1-3} alquil de OC_{1-3} alquil estando opcionalmente substituida con de 1 a 3 grupos halo; (d) CH_2CO_2H ; (e) $CH_2CO_2C_{1-6}$ alquil; (f) $CH_2C(O)NHR^a$ y; (g) NH_2 , NHR^a y $N(R^a)_2$, y R^a representa C_{1-3} alquil, OC_{1-3} alquil, $C_{6-10}arC_{1-6}$ alquilenos o fenil opcionalme substituido con de 1 a 3 grupos halo.

30

11. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R^2 es tomado separadamente de R^3 y es C_{1-14} alquil opcionalmente substituido con de 1 a 6 grupos halo y de 1 a 3 substituyentes seleccionados entre OH, OC_{1-3} alquil

y fenil, dicho fenil estando opcionalmente substituido con de 1 a 4 grupos independiente seleccionados de halo, OCH_3 , OCF_3 , CH_3 y CF_3 , y la porción de alquil de OC_{1-3} alquil siendo opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos halo.

12. El compuesto según la reivindicación 10 en donde R^2 es tomado separadamente de R^3 y representa metil o ciclopropil.

13. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R^3 es tomado separadamente de R^2 y es seleccionado del grupo consistente en: C_{1-14} alquil, C_{2-10} alquenil, SC_{1-6} alquil, C_{6-10} aril, heterociclil y heteroaril, dicho alquil, alquenil, aril, heterociclil, heteroaril y la porción de alquil de SC_{1-6} alquil siendo opcionalmente substituida con (a) R; (b) de 1 a 6 grupos halo y (c) de 1 a 3 grupos seleccionados de OH, NH_2 , NHC_{1-4} alquil, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})_2$, C_{1-4} alquil, OC_{1-4} alquil, CN,

C_{1-4} alquil $\text{S}(\text{O})_x$ - donde x es 0, 1 ó 2, C_{1-4} alquil SO_2NH -, H_2NSO_2 -, C_{1-4} alquil NHSO_2 - y $(\text{C}_{1-4}\text{alquil})_2\text{NSO}_2$ -, dicho C_{1-4} alquil y las porciones de C_{1-4} alquil de dichos grupos siendo opcionalmente substituidas con fenil y de 1 a 3 grupos halo, y

R es seleccionada de heterociclil, heteroaril y aril, dicho grupo siendo opcionalmente substituido con de 1 a 4 grupos seleccionados de halo, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquil $\text{S}(\text{O})_x$ -, con x como ha sido previamente definida,

C_{1-4} alquil SO_2NH -, H_2NSO_2 -, C_{1-4} alquil NHSO_2 -, $(\text{C}_{1-4}\text{alquil})_2\text{NSO}_2$ -, CN, OH, OC_{1-4} alquil, y, dicho C_{1-4} alquil y las porciones de C_{1-4} alquil de dichos grupos siendo opcionalmente substituidas con de 1 a 5 halo y 1 grupo seleccionado de OH y OC_{1-3} alquil.

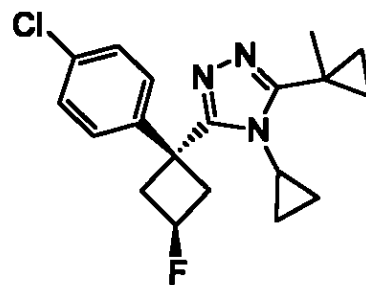
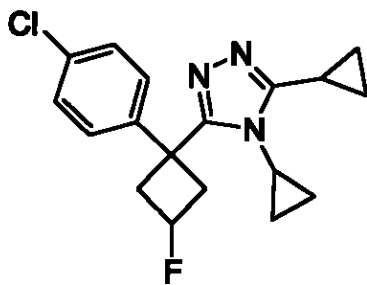
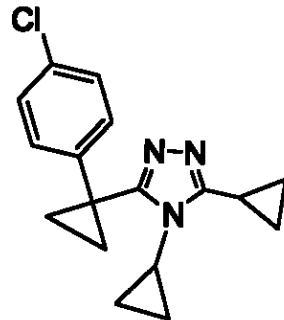
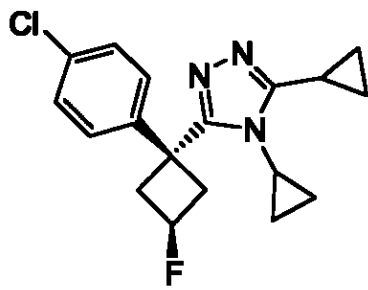
14. El compuesto según la reivindicación 13, en donde R^3 es tomado separadamente de R^2 y es seleccionado del grupo consistente en: C_{1-14} alquil, C_{6-10} aril, heterociclíil y heteroaril, dichos grupos estando
- 5 opcionalmente substituidos con (a) R ; (b) de 1 a 6 grupos halo y (c) de 1 a 3 grupos seleccionados entre OH, NH_2 , NHC_{1-4} alquil, $N(C_{1-4}$ alquil) $_2$, C_{1-4} alquil, OC_{1-4} alquil, CN, C_{1-4} alquilS(O) $_x$ - donde x es 0, 1 ó 2, C_{1-4} alquilSO $_2$ NH, H_2 NSO $_2$ -, C_{1-4} alquilNHSO $_2$ -, $(C_{1-4}$ alquil) $_2$ NSO $_2$ -,
- 10 dicho C_{1-4} alquil y las porciones de C_{1-4} alquil de dichos grupos siendo opcionalmente substituidas con fenil y de 1 a 3 grupos halo.
15. El compuesto según la reivindicación 13 en donde R^3 es tomado separadamente y es seleccionado del grupo consistente en: ciclopropil opcionalmente substituído con metil o fenil; fenil opcionalmente substituido con halo, OH, OCH $_3$ o OCF $_3$; heteroaril seleccionado de benzimidazolil, indolil, benzofuranil, y
- 20 dihidrobenzofuranil, dichos grupos heteroaril siendo opcionalmente substituidos con: (a) R ; (b) de 1 a 6 grupos halo o (c) de 1 a 3 grupos seleccionados de OH, NH_2 , NHC_{1-4} alquil, $N(C_{1-4}$ alquil) $_2$, C_{1-4} alquil, OC_{1-4} alquil, CN, C_{1-4} alquilS(O) $_x$ - donde x es 0, 1 ó 2, C_{1-4} alquilSO $_2$ NH-,
- 25 H_2 NSO $_2$ -, C_{1-4} alquilNHSO $_2$ -, $(C_{1-4}$ alquil) $_2$ NSO $_2$ -, dicho C_{1-4} alquil y las porciones de C_{1-4} alquil de dichos grupos siendo opcionalmente substituidas con fenil y de 1 a 3 grupos halo, y
- R es seleccionado de heterociclíil, heteroaril y aril,
- 30 dicho grupo siendo opcionalmente substituido con de 1 a 4 grupos seleccionados de halo, C_{1-4} alquil, OH, OC_{1-4} alquil, y, dicho C_{1-4} alquil y las porciones de C_{1-4} alquil de dicho grupo siendo opcionalmete substituidas

con de 1 a 5 grupos halo y 1 grupo elegido de OH y OC₁₋₃alquil.

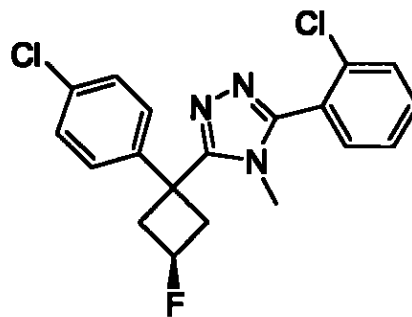
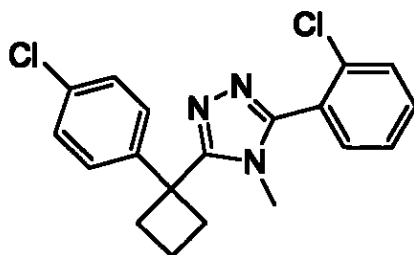
16. El compuesto según la reivindicación 1,
5 en donde el compuesto de la fórmula I, R² y R³ están
tomados juntos y representan: (a) un C₃₋₈ alcanodiil
formando un anillo no aromático fusionado de 5 a 10
miembros opcionalmente interrumpido con un doble enlace,
y opcionalmente interrumpido por 1 heteroátomo
10 seleccionado de O, S y N; o (b) un grupo monocíclico o
bicíclico aromático fusionado de 6 a 10 miembros,
dicho alcanodiil y grupo monocíclico o bicíclico
aromático siendo opcionalmente substituidos con de 1 a
3 átomos halo, y de 1 a 2 de OH, C₁₋₃alquil, OC₁₋₃alquil,
15 haloC₁₋₃alquil, haloC₁₋₃alcoxi y fenil, dicho fenil siendo
opcionalmente substituido con de 1 a 2 grupos
independientemente seleccionados de halo, C₁₋₃alquil,
OC₁₋₃alquil, y dicho C₁₋₃alquil y la porción C₁₋₃alquil
de OC₁₋₃alquil siendo opcionalmente sustituida con de 1
20 a 3 grupos halo.

17. El compuesto según la reivindicación 1 en
donde R es seleccionado de heterociclil, heteroaril y
aril, dicho grupo siendo opcionalmente substituido con
25 de 1 a 4 grupos halo y de 1 a 2 grupos seleccionados de
C₁₋₄alquil, C₁₋₄alquilS(O)_x-, donde x es 0, 1 ó 2,
C₁₋₄alquilSO₂NH-, H₂NSO₂-, C₁₋₄alquilNHSO₂-,
(C₁₋₄alquil)₂NSO₂-, CN, OH y OC₁₋₄alquil, dicho C₁₋₄alquil
y las porciones C₁₋₄alquil de dichos grupos siendo
30 opcionalmente substituidas con de 1 a 3 grupos halo y 1
grupo elegido de OH y OC₁₋₃alquil.

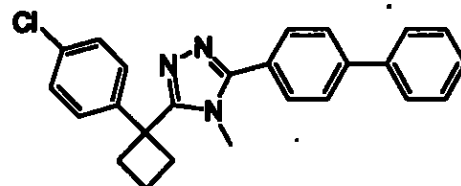
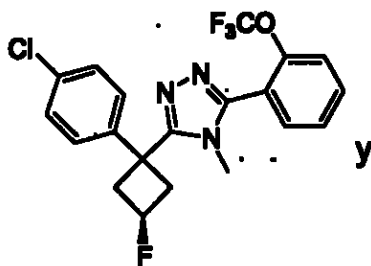
18. Un compuesto seleccionado del grupo consistente en:



5

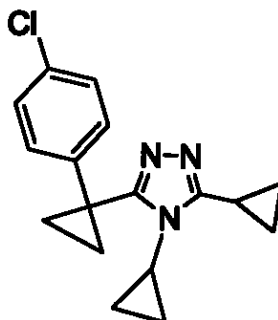


10



o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

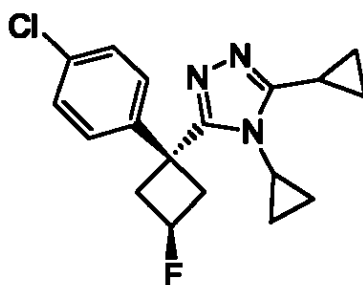
19. El compuesto de la reivindicación 18



5

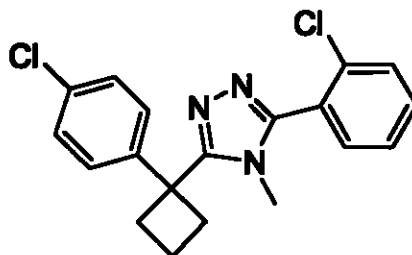
o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 18 de
10 fórmula estructural:



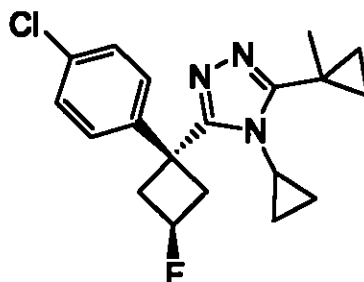
o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

21. El compuesto de la reivindicación 18 de
15 fórmula estructural:



o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

- 5 22. El compuesto de la reivindicación 18 de fórmula estructural:



- 10 o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

- 15 23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable.

20

TRADUCCION OFICIAL No.2004-11-24-542 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por:
Cristy L. Craig
- 3. actuando en calidad de:
Notaria Pública de New Jersey
- 4. lleva el sello/estampilla de:
Cristy L. Craig, Notaria

Certificado

- 5. en Trenton, New Jersey
- 6. el día 12 de noviembre de 2004
- 7. por: John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
- 8. No. A212809
- 9. Sello/estampilla:
Hay un sello dorado
- 10. Firma
(ilegible)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
865137
Martha Arciniegas
COYA FIRMADA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPENA LAS FUNCIONES INCUMBIDAS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ, C.
2004 NOV 25 P 12:44

Según mi leal saber y entender, esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINISTERIO DE JUSTICIA

Yo, **MARGARET M. DOUGHERTY**, en virtud del presente certifico bajo juramento que la fotocopia anexa de la Cesión y Acuerdo de Estados Unidos, Caso No. 21102YS intitulada: "INHIBIDORES DE LA 11-BETA-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA 1 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES, OBESIDAD Y DISLIPIDEMINA" es una copia auténtica, correcta y completa del documento original sobre el cual tengo responsabilidad de custodia.

(fdo)

MARGARET M. DOUGHERTY

Socia del Grupo Senior

Suscrito y presentado bajo juramento a los 5 días de Octubre del 2004

(fdo)

NOTARIA PUBLICA

Cristy L. Craig

Notaria Pública de New Jersey

La comisión vence el 4 Septiembre, 2006

Caso Extranjero No. 21102YS

194

PATENTE

No. Expediente Abogado No. 21102YS

No Serial_____

Fecha de Registro_____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros, Steven H. Olson, James M. Balkovec y Yuping Zhu
de 191 Newman Street, Metuchen, New Jersey 08840; 2144 Gilbride Road,
Martinsville, New Jersey 08836; y 11B Rivervale Court, Scotch Plains, New
Jersey 07076

en virtud del presente, vendemos, cedemos y transferimos a MERCK & CO, Inc.
una corporación del Estado de New Jersey, con oficina en Lincoln Avenue, Ciudad
de Rahway, Estado de New Jersey, y sus sucesores, cesionarios y representantes
legales, todo el derecho, título e interés, para todos los países en y para ciertas
invenciones relacionadas con:

**"INHIBIDORES DE LA 11-BETA-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA 1
PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES, OBESIDAD Y DISLIPIDEMINA"**

descrita en una solicitud de Patentes, que tiene el Número de Expediente de
Abogado Número 21102 y la (s) solicitud (es) No. Serial 60/387,385 registrada en

20/5

06/10/2002; No Serial _____ registrada en _____ No. Serial
_____ registrada en _____ (si es aplicable)

y todos los derechos y privilegios, incluyendo cualquier y todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, bajo cualquiera y todas las Patentes que puedan en consecuencia ser otorgadas y bajo cualquiera y todas las extensiones, divisiones y continuaciones de las mencionadas solicitudes de Patentes, incluyendo cualquier solicitud extranjera que se derive de allí, equivalente al mismo o que reivindique prioridad del mismo.

Nosotros solicitamos que cualquier y todas las Patentes para las mencionadas invenciones sean emitidas al mencionado cesionario, sus cesionarios y representantes legales, o a aquellos nominados, que pudieran ser designados.

Nosotros acordamos que a solicitud, sin cargo para el mencionado cesionario, firmaremos todos los documentos, tomaremos todos los juramentos de rigor, realizaremos todos los actos que consideren necesarios, deseables o convenientes para la seguridad y mantenimiento de las Patentes para dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para conferir el derecho al mismo título en el mencionado cesionario, sus sucesores, designados y representantes legales o nominados.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferida están libres de todo gravamen y que tenemos todo el derecho de traspasar el mismo como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado Philippe L. Durette o un Abogado con poder en esta solicitud de la mencionada Merck & CO., Inc para insertar el No. Serial y la Fecha de Presentación de dicha solicitud cuando se conozca.

Firmado en Rahway, NJ, este 1ro de Mayo del 2003.

(firma ilegible)

Steven H. Olson

James M. Balkovec

(firma ilegible)

Yuping Zhu

CESION Y ACUERDO

ESTADO DE NEW JERSEY)
) ss:
Condado de Union)

Comparecieron personalmente ante mí, los anteriormente nombrados
Steven H. Olson, Yuping Zhu, James M. Balkovec
a quienes conozco y quien sé que es (son) la(s) persona(s) que ejecutaron el
documento anterior y reconocieron que dicho instrumento era su propio acto y
escritura libre, este día 1ro de mayo, 2003.

(firma ilegible)

Denise K. Brown

Sello Notarial

DENISE K. BROWN

Notaria Pública de New Jersey

La comisión vence el 12/19/2005

APOSTILLE

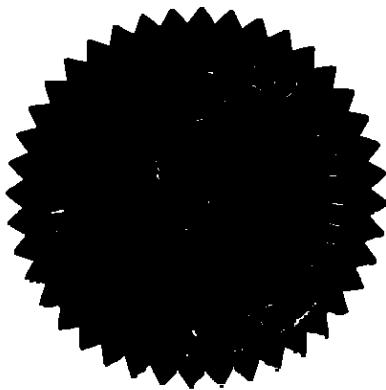
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
CRISTY L CRAIG
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
CRISTY L CRAIG, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 12TH DAY OF NOVEMBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A212809
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

John E McCormac



I, **MARGARET M. DOUGHERTY**, hereby swear that the attached photocopy of:
**U.S. Assignment and Agreement, Case No. 21102YS, entitled "11-BETA-HYDROXYSTEROID
DEHYDROGENASE 1 INHIBITORS USEFUL FOR THE TREATMENT OF DIABETES, OBESITY
AND DYSLIPIDEMIA", is a true, correct, and complete copy of the original document for which I have
custodial responsibility.**

Margaret M. Dougherty
MARGARET M. DOUGHERTY
SENIOR STAFF ASSOCIATE

Subscribed and sworn to before me this 5th day of October, 2004.

Cristy L. Craig
NOTARY PUBLIC

CRISTY L. CRAIG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Sept. 4, 2008

Foreign Case No.: 21102YS

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

U.S. Serial No. _____
Filing Date _____

For value received, we, Steven H. Olson, James M. Balkovec, and Yuping Zhu

of 191 Newman Street, Metuchen, New Jersey 08840; 2144 Gilbride Road, Martinsville, New Jersey 08836; and 11B Rivervale Court, Scotch Plains, New Jersey 07076

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO., Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue, City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to

11-BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE 1 INHIBITORS USEFUL FOR THE TREATMENT OF DIABETES, OBESITY AND DYSLIPIDEMIA

described in an application for Patents having Attorney Docket Number 21102 and in application(s) Serial No. 60/387,385
filed on 06/10/2002 ; Serial No. _____ filed on _____ ; Serial No. _____ filed on _____ (if applicable),

and all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming priority thereof.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, Philippe L. Durette or an attorney with Power of Attorney in this application, of the said MERCK & CO., Inc., to insert Serial No., (s) and Filing Date(s) of said application(s) when known.

Signed at Rahway, New Jersey this 15th day of May, 2003

Steven H. Olson

Yuping Zhu

James M. Balkovec

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

STATE OF NEW JERSEY }
County of UNION } SS.

Personally appeared before me the above-named Steven H. Olson Yuping Zhu James M. Balkovec

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be
their free act and deed this 1st day of May, 2003.

Denise K. Brown
Denise K. Brown Notary Public

DENISE K. BROWN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 12/19/2005

Signed at _____ this _____ day of _____, _____.

DENISE K. BROWN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 12/19/2005

County of _____ } SS.

Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be
their free act and deed this _____ day of _____, _____.

Notary Public

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 14
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 4
- ◆ Descripción de la invención [x] 59
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 6, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá D C

ALICIA LLOREDA RICAURTE
Doctor(a) A
Apoderado(a)
MERCK &CO INC

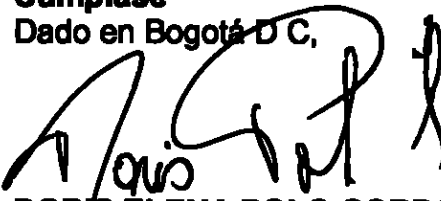
REFERENCIA:	Radicación N°	04-123548
	Solicitud internacional	PCT/US03/017898
	Fecha inicio fase nacional	2005-01-10
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1835
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C,

13 ENE. 2005


DORIS ELENA POLO CORDOBA

Jefe División de Nuevas Creaciones (E).