



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-58246

21. EXPEDIENTE N°. 05-58246

54. TÍTULO "DERIVADOS DE TRIAZOL COMO INHIBIDORES DE 11-BETA-HIDROXISTEROIDE
DESHIDROGENASA-1"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/04 A61K31/4196 ;
A61P3/10

71. SOLICITANTE MERCK & CO., INC.

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

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 15 JUN 2005

SS

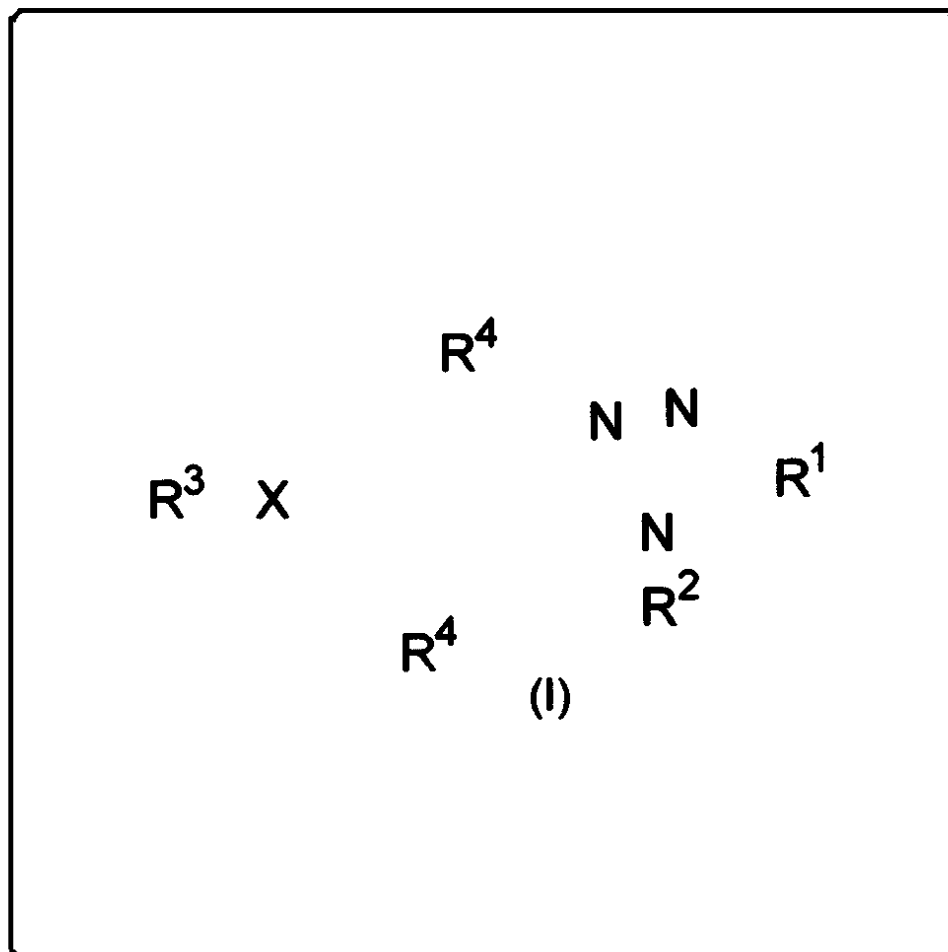
10

ANEXOS

- ☒ 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 y Publicación con su traducción

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C C 39 690.713

T P: 53 215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 39,745
FECHA : JUNIO 1 DE 2005

~~SECRET~~

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-4	39077533	01/06/2005	9.774.000.00

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	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.

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

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, Administración de Patente

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

Mi Comisión vence el 30 de Noviembre del 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Legalización de la firma precedente

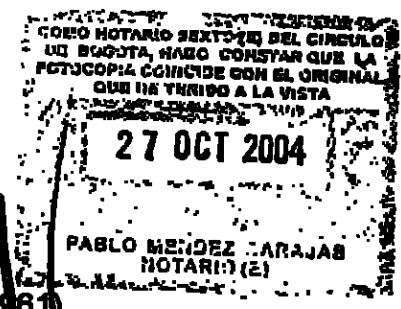
Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

APOSTILLA

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

1. Pais: Estados Unidos de América



Este documento público

- 2. ha sido firmado por BARBARA ANN COZZI
- 3. actuando en su calidad como Notaria Pública 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. Número A210632
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma (ilegible)

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 .

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD OFI. TEXTO
2004 OCT 26 P 10:58
Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
U 5 6 6 5 5
Martha Arciniegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES DE

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINIST' CIA

COPIA NOTARIO (SANTO) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, NADA CONSTA QUE LA
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 OCT 2004
2

NOTARY PUBLIC

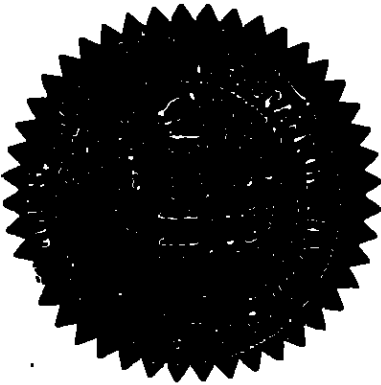
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

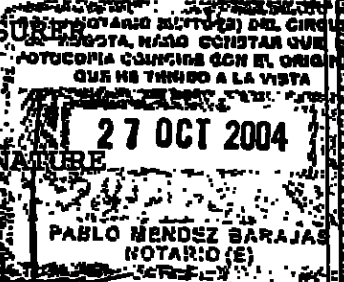
CERTIFIED

- 5. AT TRENTON, NEW JERSEY
- 6. THE 14TH DAY OF OCTOBER 2004
- 7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
- 8. NO. A210632
- 9. SEAL/STAMP:



10. SIGNATURE

John E McCormac



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 parágrafo 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 designe, 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 & CO., 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

heraby 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 1c. 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 abandon, we 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. LÓPEZ SABA

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. Margiotta
Donna L. Margiotta, Senior Manager, Patent
Administration
NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

~~BARBARA ANN COZZI~~ 1/2
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

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 Nueva 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 Gozzi

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

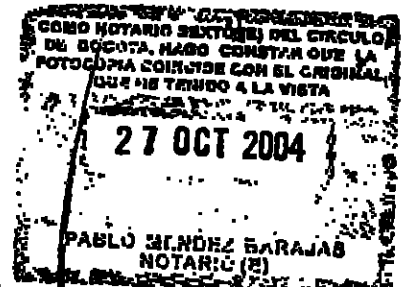
United States of America
State of New Jersey (ss)
County of Union

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.





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Impresos, Gráficos, Digitalización y más

9

Expediente No 0558246		No de unidades	No de Folia
Item			
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Contiene arte final

10

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 21165YS	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 03/40128	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16/12/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 20/12/2002
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 3 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 23.1(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 subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente 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 Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla 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.

Folios 12 y 13
 tarjetas
 @

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/40128

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D401/04 C07D403/04 C07D407/04 C07D409/04 C07D413/08 A61K31/4196 A61K31/4245 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 A61K A61P 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) EPO-Interno, CHEM ABS Dato, WPI Dato, EMBASE		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 01/90090 A (BARF TJEERD; BIOVITRUM AB (SE); EMOND RIKARD (SE), KURZ GUIDO (SE); V) Noviembre 29, 2001 (2001-11-29) página 6, línea 10 – página 8, línea 11	1-26
P,A	WO 03/065983 A (WADDELL SHERMAN T; ASTER SUSAN D (US); GRAHAM DONALD W (US); MALETIC) Agosto 14, 2003 (2003-08-14) página 3, línea 32 – página 7, línea 34	1-26
E	WO 03/104207 A (MERCK & CO INC; OLSON STEVEN H (US); ZHU YUPING (US); BALKOVEC JAMES) Diciembre 18, 2003 (2003-12-18) página 3, línea 6 – página 5, línea 15 página 20, línea 14 – página 20, línea 24	1-26
☐ 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 Junio 28 de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 02/07/2004
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Usuelli, A

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/40128

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0190090	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
				HU	0302435	A2	29-12-2003
				JP	2003534336	T	18-11-2003
				JP	2003534337	T	18-11-2003
				JP	2003534338	T	18-11-2003
				JP	2003534339	T	18-11-2003
				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
WO	03065983	A	14-08-2003	WO	03065983	A2	14-08-2003
WO	03104207	A	18-12-2003	WO	03104208	A1	18-12-2003
				WO	03104207	A2	18-12-2003
				US	2004048912	A1	11-03-2004
				US	2004106664	A1	03-06-2004

13
 Reply Due By
 9/2/04 No
 PCT
 Reply

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

MERCK & CO., INC.
 126 East Lincoln Avenue
 Rahway, NJ 07065-0907
 UNITED STATES OF AMERICA

PAT. REG. COORD.

DOCKET

ATTORNEY

MAINTENANCE

OTHER

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
 THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 OR THE DECLARATION

(PCT Rule 41.1)

Date of mailing
 (day/month/year)

03/07/2004

Applicant's or agent's file reference

PCT 21165YS

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 03/0120

International filing date
 (day/month/year)

16/12/2003

Applicant

MERCK & CO., INC.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the international search report; however, for more details, see the rules on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland
 Facsimile No: (41-22) 740 14 14

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the international bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the international bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the international bureau as provided in Rule 40.2(a) and (b) of the PCT Rules, or the corresponding provisions of the national laws for international publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 30 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected (because they are not listed by Chapter I).

Name and mailing address of the International Searching Authority

Authorized officer



European Patent Office, P.O. Box 15
 NL-2280 HV Rijswijk
 Tel: (+31-70) 340-2040, 12.31 631 630 n,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Federico Boncompagni

received
 7/13/04 DM

Form PCT/ISA/220 (July 1998)

GABRIELE B. CROWLEY

Para/POUS/VP

AA

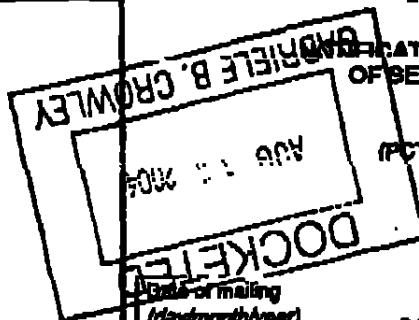
PATENT COOPERATION TREATY

file 14

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

TO:
MERCK & CO., INC.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907
UNITED STATES OF AMERICA



NOTIFICATION OF RECEIPT
OF SEARCH COPY

(PCT Rule 25.1)

Date of mailing
(day/month/year)

02/06/2004

Applicant's or agent's file reference

PCT 21165Y8

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 03/40128

International filing date (day/month/year)

16/12/2003

Priority date (day/month/year)

20/12/2002

Applicant

MERCK & CO., INC.

1. Where the International Searching Authority and the Receiving Office are not the same office:

The applicant is hereby notified that the search copy of the international application was received by this International Searching Authority on the date indicated below.

Where the International Searching Authority and the Receiving Office are the same office:

The applicant is hereby notified that the search copy of the international application was received on the date indicated below.

16/04/2004 (date of receipt)

2. ☐ The search report was accompanied by a nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form.

3. Time limit for establishment of International Search Report

The applicant is informed that the time limit for establishing the International Search Report is 3 months from the date of receipt indicated above or 9 months from the priority date, whichever time limit expires later.

4. A copy of this notification has been sent to the International Bureau and, where the first sentence of paragraph 1 applies, to the Receiving Office.

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

ISA/EP

Form PCT/ISA/202 (July 1998)

43

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 25 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 48.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amendments. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new,
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed,
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 45.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)".

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCT 21165YS	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 03/40128	International filing date (day/month/year) 16/12/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 20/12/2002
Applicant HEKKA & 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 3 pages.

☒ 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 the figure better illustrates the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/40128

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/04 C07D403/04 C07D407/04 C07D409/04 C07D413/08 A61K31/4196 A61K31/4245 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 A61K A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	WO 01/90090 A (BARF TJEERD ; BIOVITRUM AB (SE); EMOND RIKARD (SE); KURZ GUIDO (SE); V) 29 November 2001 (2001-11-29) page 6, line 10 - page 8, line 11	1-26		
P,A	WO 03/065983 A (WADDELL SHERMAN T ; ASTER SUSAN D (US); GRAHAM DONALD W (US); MALETIC) 14 August 2003 (2003-08-14) page 3, line 32 - page 7, line 34	1-26		
E	WO 03/104207 A (MERCK & CO INC ; OLSON STEVEN H (US); ZHU YUPING (US); BALKOVEC JAMES) 18 December 2003 (2003-12-18) page 3, line 6 - page 5, line 15 page 20, line 14 - page 20, line 24	1-26		
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td> "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 </td> <td> "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. "A" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"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. "A" document member of the same patent family
"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. "A" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the International search 28 June 2004		Date of mailing of the International search report 02/07/2004		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patankaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 681 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer Use111, A		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/40128

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0190090	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
		HU 0302435 A2	29-12-2003
		JP 2003534336 T	18-11-2003
		JP 2003534337 T	18-11-2003
		JP 2003534338 T	18-11-2003
		JP 2003534339 T	18-11-2003
		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
WO 03065983	A	14-08-2003	WO 03065983 A2 14-08-2003
WO 03104207	A	18-12-2003	WO 03104208 A1 18-12-2003
			WO 03104207 A2 18-12-2003
			US 2004048912 A1 11-03-2004
			US 2004106664 A1 03-06-2004

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

Julio 15 de 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/058730 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 401/04,
403/04, 407/04, 409/04, 413/08, A61K 31/4196, 31/4245, A61P 3/10Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). ASTER, Susan, D.
[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US2003/040128

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

(22) Fecha de Registro Internacional: Diciembre 16 de 2003 (16.12.2003)

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, 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

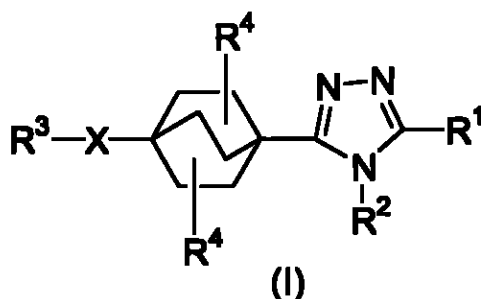
(30) Información de Prioridad:

60/435,074 Diciembre 20 de 2002 (20.12.2002) US
60/438,592 Marzo 28 de 2003 (28.03.2003) US
60/503,410 Septiembre 16 de 2003 (16.09.2003) US(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
Eurasíatica (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
de América) 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
recibo de modificaciones

(72) Inventores:

(75) Inventores/Solicitantes: (para Estados Unidos de América solamente):
WADDELL, Sherman, T. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US). SANTORELLI, Gina, M. [US/US]; 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MALETIC, Milana, M. [YU/US];
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LEEMAN,
Aaron, H. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907
(US). GU, Xia [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-
0907 (US). GRAHAM, Donald, W. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907 (US). BALKOVEC, James, M. [US/US]; 126 East(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
Septiembre 2 de 2004Para 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: "DERIVADOS DE TRIAZOL COMO INHIBIDORES DE 11-BETA-HIDROXISTEROIDE
DESHIDROGENASA-1"(57) Resumen: Los derivados triazol de fórmula
estructural I son inhibidores selectivos de la 11β-
hidroxisteroide deshidrogenasa 1. Los compuestos son
útiles para el tratamiento de diabetes, tal como diabetes no
insulinodependiente (DMNID), hiperglucemia, obesidad,
resistencia a la insulina, dislipidemia, hiperlipidemia,
hipertensión, síndrome metabólico y otros síntomas
asociados a la DMNID.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 July 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/058730 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/04,
403/04, 407/04, 409/04, 413/08, A61K 31/4196, 31/4245,
A61P 3/10

Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). ASTER,
Susan, D. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/040128

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

(22) International Filing Date:
16 December 2003 (16.12.2003)

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/435,074 20 December 2002 (20.12.2002) US
60/458,592 28 March 2003 (28.03.2003) US
60/503,410 16 September 2003 (16.09.2003) US

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (BW, 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).

(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*): WADDELL, Sher-
man, T. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US). SANTORELLI, Gina, M. [US/US];
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
MALETIC, Milana, M. [YU/US]; 126 East Lincoln Av-
enue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LEEMAN, Aaron,
H. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-
0907 (US). GU, Xia [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907 (US). GRAHAM, Donald, W.
[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-
0907 (US). BALKOVEC, James, M. [US/US]; 126 East

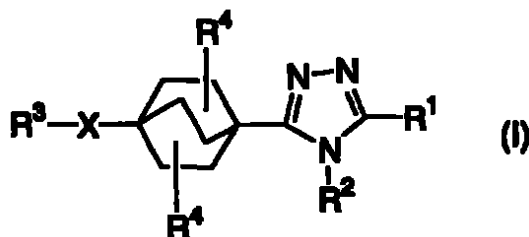
Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
2 September 2004

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TRIAZOLE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF 11-BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE-1



(57) Abstract: Triazole derivatives of structural formula (I) are selec-
tive inhibitors of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1. The com-
pounds are useful for the treatment of diabetes, such as noninsulin-de-
pendent diabetes (NIDDM), hyperglycemia, obesity, insulin resistance,
dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertension, Metabolic Syndrome, and
other symptoms associated with NIDDM.

22

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT21165 YS	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US 03/40128	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16.12.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 20.12.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/04		
Solicitante MERCK & CO. INC., et al.		

1.	Este reporte 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 4 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 páginas.
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; citas 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 20.07.2004	Fecha de terminación de este reporte 16.08.2004
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Usuelli, A Teléfono No. +49 89 2399 7366

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/US 03/40128

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas 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

1-64 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-26 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, páginas

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:

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/US 03/40128

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones 1-26
	No:	Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones 1-26
	No:	Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones 1-26
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

Item V

Declaración razonada bajo la Regla 86.2 (a) (II) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que apoyan dicha declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos mencionados en el reporte de búsqueda:

D1: WO0190090

2. **Novedad**

Los presentes compuestos son derivados de triazol substituidos en la posición 4 por una mitad biciclo [2.2.2]-oct-1-il.

El D1 no revela ninguna formula general de compuestos específicos que contengan estas características estructurales.

Por lo tanto, los presentes compuestos de las fórmulas (i), (ii) y (iii) son novedosos. Dado que todas las reivindicaciones hacen referencia a estos compuestos, se cumplen los requerimientos del Art. 33.2.

3. **Actividad Inventiva**

3.1. El solicitante ha establecido el mismo las herramientas que proveen inhibidores novedosos de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo I. Estos compuestos pueden tener un uso potencial en el tratamiento de varias enfermedades tales como diabetes Tipo 2 y obesidad.

El Documento D1 hace referencia a los compuestos que tienen la misma actividad bioquímica y el mismo uso terapéutico de los presentes compuestos.

Para fines de evaluación de la actividad inventiva en el examen preliminar se acepta que los presentes compuestos tengan la actividad reivindicada, es decir, que estos sean inhibidores 11- β -HSD-1

3.2. El D1 no revela ningún compuesto que contenga un anillo triazol ligado a una mitad biciclo [2.2.2]-oct-1-il. En consecuencia, parece ser que la persona versada en la materia se enfrenta a como preparar los presentes compuestos de la formula (i).

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

MERCK & CO., INC.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065
ETATS-UNIS D'AMERIQUENOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing

(signature required)

18.09.2004

Applicant or agent's file reference

PCT 21165 YG

IMPORTANT NOTIFICATION

International application no.

PCT/US 03/0198

International filing date (day/month/year)

16.12.2003

Priority date (day/month/year)

20.12.2002

Applicant

MERCK & CO., INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 38(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 apmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Siefert, A

Tel. +49 89 2369-2469



PCT

27

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT 21165 YS		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAM18)	
International application No. PCT/US 03/40128	International filing date (day/month/year) 16.12.2003	Priority date (day/month/year) 20.12.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D401/04			
Applicant MERCK & CO., INC. et al.			
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 4 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 70.12 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
a. This report contains a statement of opinion relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Maintenance of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 84.2(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 20.07.2004		Date of completion of this report 16.08.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80296 Munich Tel.: +49 89 2369 - 0 Tx: 523555 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4466		Authorized Officer: Uselli, A Telephone No. +49 89 2369-7286 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US 03/0128

1. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Displacement sheets which have been furnished in 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

1-64 as originally filed

Claims, Numbers

1-26 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 amendment sheet containing such amendments must be referred to under Item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/US 03/40128****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	1-26
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-26
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-26
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/40128

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document cited in the search report:

d1: WO0190090

2- Novelty

Present compounds are triazole derivatives substituted in position 4 by a bicyclo[2.2.2]-oct-1-yl moiety.

D1 does not disclose any general formula or specific compounds containing these structural features.

Hence, present compounds of formulae (I), (II) and (III) are novel. Since all the claims relate to these compounds, the requirements of Art.33.2 are met.

3- Inventive activity

3.1- The applicant has set himself the task of providing novel inhibitors of the enzyme 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase Type I. These compounds may have potential use in the treatment of various disease such as Type 2 diabetes and obesity. Document d1 relates to compounds having the same biochemical activity and the same therapeutic use of present compounds.

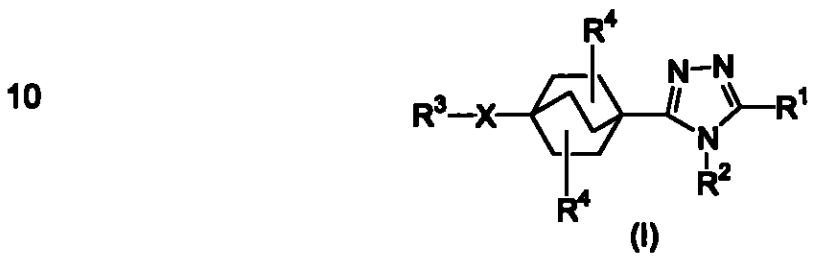
For the purpose of assessing the inventive activity in the preliminary examination it is accepted that the present compounds possess the claimed activity, i.e.: that they are 11β-HSD-1 inhibitors.

3.2- D1 does not disclose any compound containing a triazole ring bound to a bicyclo[2.2.2]-oct-1-yl moiety. Accordingly, it appears that the skilled person faced with the technical problem defined above, would not find in d1 any relevant hints for preparing present compounds of formula (I).

TÍTULO DE LA INVENCION
DERIVADOS DE TRIAZOL COMO INHIBIDORES DE 11-BETA-
HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA-1

5 RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Los derivados triazol de fórmula estructural I



15 son inhibidores selectivos de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1. Los compuestos son útiles para el tratamiento de diabetes, tal como diabetes no insuln dependiente (DMNID), hiperglucemia, obesidad, resistencia a la Insulina, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertensión, síndrome metabólico y otros síntomas asociados a la DMNID.

Handwritten signature

**DERIVADOS DE TRIAZOL COMO INHIBIDORES DE 11-BETA-
HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA 1**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a derivados de triazol como inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I (11 β -HSD-1 o HSD-1) y a procedimientos de tratamiento de ciertas afecciones que utilizan dichos compuestos. Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de diabetes, tal como diabetes mellitus no insulino dependiente de
10 tipo 2 (DMNID), resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, hipertensión y otras enfermedades y afecciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La diabetes está causada por múltiples factores y se caracteriza lo más sencillamente por niveles elevados de glucosa plasmática (hiperglucemia) en estado de ayuno. Existen dos formas generalmente reconocidas de diabetes: diabetes de tipo 1, o diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), en la que los pacientes producen poca o ninguna insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa, y diabetes de tipo 2, o diabetes mellitus no
20 insulino dependiente (DMNID), en la que los pacientes producen insulina e incluso exhiben hiperinsulinemia (niveles de insulina plasmáticos que son iguales o incluso elevados en comparación con los sujetos no diabéticos), mientras que al mismo tiempo demuestran hiperglucemia. La diabetes de tipo 1 se trata típicamente con insulina exógena administrada mediante inyección. Sin
25 embargo, los diabéticos de tipo 2 desarrollan a menudo "resistencia a la insulina", de tal modo que se reduce el efecto de la insulina en la estimulación del metabolismo de glucosa y lípidos en los tejidos sensibles a insulina principales, es decir, tejido muscular, hepático y adiposo. Los pacientes que son resistentes a la insulina pero no diabéticos tienen niveles elevados de
30 insulina que compensan su resistencia a la insulina, de modo que los niveles de glucosa sérica no son elevados. En pacientes con DMNID, los niveles plasmáticos de insulina, incluso cuando son elevados, son insuficientes para superar la pronunciada resistencia a la insulina, dando como resultado hiperglucemia.

35 La resistencia a la insulina se debe principalmente a un defecto de unión

de receptor que no se comprende todavía completamente. La resistencia a la insulina da como resultado una activación insuficiente de la captación de glucosa, una oxidación de la glucosa y un almacenamiento de glicógeno en el músculo reducidos, una represión por insulina inadecuada de la lipólisis en

5 tejido adiposo y una producción y secreción inadecuada por el hígado.

La hiperglucemia persistente e incontrolada que aparece en diabéticos está asociada a una morbilidad aumentada y una mortalidad prematura. La homeostasis de glucosa anormal está también asociada tanto directa como indirectamente a obesidad, hipertensión y alteraciones del metabolismo de

10 lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas. Los diabéticos de tipo 2 tienen un riesgo aumentado de desarrollar complicaciones cardiovasculares, por ejemplo aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por lo tanto, el control terapéutico de la homeostasis de glucosa, el metabolismo lipídico, la

15 obesidad y la hipertensión son críticamente importantes en la gestión y el tratamiento clínicos de diabetes mellitus.

Muchos pacientes que tienen resistencia a la insulina pero no han desarrollado diabetes de tipo 2 tienen también riesgo de desarrollar síntomas designados como "síndrome X" o "síndrome metabólico". El síndrome X o

20 síndrome metabólico se caracteriza por resistencia a la insulina, junto con obesidad abdominal, hiperinsulinemia, alta presión sanguínea, LAD bajas y LMBD bajas. Estos pacientes, desarrollen o no diabetes mellitus evidente, tienen un riesgo aumentado de desarrollar las complicaciones cardiovasculares enumeradas anteriormente.

El tratamiento de diabetes de tipo 2 incluye típicamente ejercicio físico y dieta. El aumento del nivel plasmático de insulina mediante la administración de sulfonilureas (por ejemplo tolbutamida y glipizida) o meglitinida, que estimulan las células β pancreáticas a secretar más insulina, y/o mediante la inyección de insulina cuando las sulfonilureas o meglitinida se vuelven

30 ineficaces, puede dar como resultado concentraciones de insulina suficientemente altas para estimular los tejidos resistentes a la insulina. Sin embargo, puede dar como resultado niveles peligrosamente bajos de glucosa plasmática, y puede aparecer un nivel aumentado de resistencia a la insulina en última instancia.

35 Las biguanidas aumentan la sensibilidad a la insulina, dando como

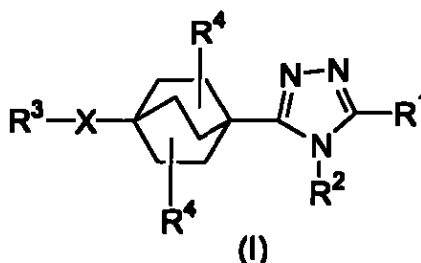
resultado cierta corrección de la hiperglucemia. Sin embargo, muchas biguanidas, por ejemplo fenformina y metformina, causan acidosis láctica, náusea y diarrea.

Las glitazonas (concretamente 5-benciltiazolidin-2,4-dionas) forman una nueva clase de compuestos con el potencial de mejorar la hiperglucemia y otros síntomas de diabetes de tipo 2. Estos agentes aumentan sustancialmente la sensibilidad a la insulina en tejido muscular, hepático y adiposo, dando como resultado una corrección parcial o completa de los niveles plasmáticos elevados de glucosa sustancialmente sin causar hipoglucemia. Las glitazonas que se comercializan actualmente son agonistas del receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR) de subtipo gamma. El agonismo PPAR-gamma se cree generalmente que es el responsable de la sensibilización mejorada a la insulina que se observa con las glitazonas. Los agonistas de PPAR más nuevos que se están desarrollando para el tratamiento de diabetes de tipo 2 y/o dislipidemia son agonistas de uno o más de los subtipos PPAR alfa, gamma y delta. Para una revisión de los agentes sensibilizadores de insulina y otros mecanismos para el tratamiento de diabetes de tipo 2 véase M. Tadayon y S.A. Smith, "Insulin sensitisation in the treatment of Type 2 diabetes," Expert Opin. Investig. Drugs, 12: 307-324 (2003).

Existe una necesidad continua de nuevos procedimientos de tratamiento de diabetes y afecciones relacionadas tales como el síndrome metabólico. La presente invención satisface ésta y otras necesidades.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a biciclo[2.2.2]-oct-1-il-1,2,4-triazoles de fórmula estructural I



Estos derivados de biciclo[2.2.2]-octiltriazol son eficaces como inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1). Son

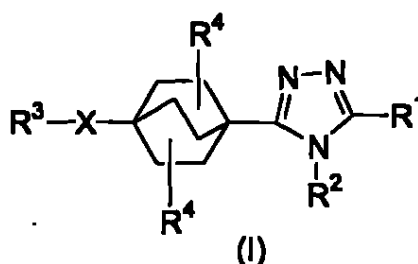
útiles por tanto para el tratamiento, control o prevención de trastornos sensibles a la inhibición de 11β -HSD1, tales como hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, trastornos lipídicos, obesidad, aterosclerosis y síndrome metabólico.

- 5 La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

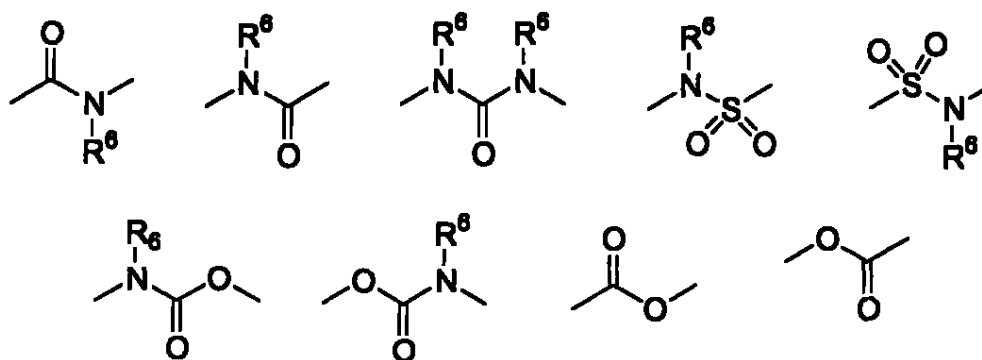
- La presente invención se refiere también a procedimientos para el tratamiento o el control de hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes de
10 tipo 2, obesidad, trastornos lipídicos, aterosclerosis y síndrome metabólico mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

- 15 La presente invención se refiere a derivados de biciclo[2.2.2]-oct-1-il-1,2,4-triazol útiles como inhibidores de 11β -HSD1. Los compuestos de la presente invención se describen mediante la fórmula estructural I:



- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que
20 cada p es independientemente 0, 1 ó 2;
cada n es independientemente 0, 1 ó 2;
X se selecciona del grupo constituido por un enlace sencillo, O, S(O)_p, NR₆.



R¹ se selecciona del grupo constituido por
arilcarbonilo,

(CH₂)_n-arilo, y

5 (CH₂)_n-heteroarilo;

estando arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con uno a tres
sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵;

R² se selecciona del grupo constituido por:

hidrógeno,

10 alquilo C₁-8,

alquenilo C₂-6, y

(CH₂)_n-cicloalquilo C₃-6,

estando alquilo, alquenilo y cicloalquilo no sustituidos o sustituidos con uno a
tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁸ y oxo;

15 cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo constituido por

hidrógeno,

hálgeno,

hidroxi,

oxo,

20 alquilo C₁-3, y

alcoxi C₁-3;

R³ se selecciona del grupo constituido por

hidrógeno,

alquilo C₁-10,

25 alquenilo C₂-10,

(CH₂)_n-cicloalquilo C₃-6,

(CH₂)_n-arilo,

(CH₂)_n-heteroarilo, y

- (CH₂)_n-heterociclilo;
 estando arilo, heteroarilo y heterociclilo no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵; y estando alquilo, alquenilo y cicloalquilo no sustituidos o sustituidos con uno a cinco grupos
- 5 independientemente seleccionados de R⁸ y oxo;
 R⁵ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por
- 10 hidrógeno,
 formilo,
 alquilo C₁₋₆,
 (CH₂)_n-arilo,
 (CH₂)_n-heteroarilo,
 (CH₂)_n-heterociclilo,
 (CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇,
- 15 halógeno,
 OR⁷,
 (CH₂)_nN(R⁷)₂,
 ciano,
 (CH₂)_nCO₂R⁷,
- 20 NO₂,
 (CH₂)_nNR⁷SO₂R⁶,
 (CH₂)_nSO₂N(R⁷)₂,
 (CH₂)_nS(O)_pR⁶,
 (CH₂)_nSO₂OR⁷,
- 25 (CH₂)_nNR⁷C(O)N(R⁷)₂,
 (CH₂)_nC(O)N(R⁷)₂,
 (CH₂)_nNR⁶C(O)R⁶,
 (CH₂)_nNR⁶CO₂R⁷,
 O(CH₂)_nC(O)N(R⁷)₂,
- 30 CF₃,
 CH₂CF₃,
 OCF₃,
 OCHCF₂, y
 OCH₂CF₃;
- 35 estando arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo no sustituidos o sustituidos

- con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxí, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi y alcoxi C₁₋₄; y estando cualquier átomo de carbono de metileno (CH₂) en R⁵ y R⁸ no sustituido o sustituido con uno a dos grupos independientemente seleccionados de
- 5 halógeno, hidroxí y alquilo C₁₋₄; o tomándose conjuntamente dos sustituyentes cuando están en el mismo átomo de carbono de metileno (CH₂) con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo ciclopropilo; cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo constituido por
- 10 alquilo C₁₋₈,
(CH₂)_n-arilo,
(CH₂)_n-heteroarilo, y
(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇;
- estando alquilo y cicloalquilo no sustituidos o sustituidos con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alcoxi C₁₋₄, alquil (C₁₋₄)tio, hidroxí, amino; y estando arilo y heteroarilo no sustituidos o
- 15 sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, halógeno, hidroxí, amino, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;
- o dos grupos R⁶ conjuntamente con el átomo al que están unidos forman un
- 20 sistema de anillo mono- o bicíclico de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y N-alquilo C₁₋₄; y
- cada R⁷ es hidrógeno o R⁶.

- En una realización de los compuestos de la presente invención, R² es
- 25 ciclopropilo, alquilo C₁₋₃, o alqueno C₂₋₃ y R¹ es fenilo o naftilo, estando fenilo y naftilo no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵. En una clase de esta realización, R⁵ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquil (C₁₋₃)tio y alquil (C₁₋₃)sulfonilo.
- 30 En una subclase de esta clase, R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.

- En una segunda realización de los compuestos de la presente invención, X es un enlace sencillo;
- R¹ es fenilo o naftilo, estando fenilo y naftilo no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵;
- 35 R² es ciclopropilo, alquilo C₁₋₃ o alqueno C₂₋₃; y

R³ es alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁸ y oxo.

- En una clase de esta segunda realización, R⁵ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₃,
 5 alcoxi C₁₋₃, alquil (C₁₋₃)tio y alquil (C₁₋₃)sulfonilo. En una subclase de esta clase, R² es metilo y R⁴ es hidrógeno. En otra clase de esta realización, R⁸ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxí, oxi, alcoxi C₁₋₄, alquil (C₁₋₄)tio, alquil (C₁₋₄)sulfinilo, alquil (C₁₋₄)sulfonilo y fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de
 10 halógeno y trifluorometilo. En una subclase de esta clase, R² es metilo y R⁴ es hidrógeno. En una tercera clase de esta realización, R⁵ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquil (C₁₋₃)tio y alquil (C₁₋₃)sulfonilo, y R⁸ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxí, oxo, alcoxi C₁₋₄, alquil (C₁₋₄)tio, alquil (C₁₋₄)sulfonilo y fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de halógeno y trifluorometilo. En una subclase de esta clase, R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.

En una tercera realización de los compuestos de la presente invención, X es un enlace sencillo

- 20 R¹ es fenilo o naftilo, estando fenilo y naftilo no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵;
 R² es ciclopropilo, alquilo C₁₋₃ o alquenilo C₂₋₃; y
 R³ es fenilo o heteroarilo, estando fenilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de
 25 R⁵.

En una clase de esta realización, R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.

- En otra clase de esta realización, R³ es fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵. En una subclase de esta clase, R⁵ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquil (C₁₋₃)tio y alquil (C₁₋₃)sulfonilo. En una subclase de esta subclase, R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.

- En una tercera clase de esta realización, R³ es oxadiazolilo, no sustituido o sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente
 35 seleccionados de R⁵.

En una subclase de esta clase, R⁵ es fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi y alcoxi C₁₋₄. En una subclase de esta subclase, R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.

- 5 Como se utilizan en la presente memoria, son aplicables las siguientes definiciones.

"Alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alc", tales como alcoxi y alcanollo, significa cadenas carbonadas que pueden ser lineales o ramificadas, y combinaciones de las mismas, a menos que la cadena carbonada se defina de otro modo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*- y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares. Cuando el número de átomos de carbono especificados lo permite, por ejemplo a partir de C₃₋₁₀, el término alquilo incluye también grupos cicloalquilo y combinaciones de cadenas alquilo lineales o ramificadas combinadas con estructuras cicloalquilo. Cuando no se especifica el número de átomos de carbono, se supone C₁₋₆.

"Alquenilo" significa cadenas carbonadas que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas, a menos que la cadena carbonada se defina de otro modo. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo y similares. Cuando el número de átomos de carbono especificado lo permite, por ejemplo a partir de C₅₋₁₀, el término alquenilo incluye también grupos cicloalquenilo, y combinaciones de estructuras lineales, ramificadas y cíclicas. Cuando no se especifica el número de átomos de carbono, se supone C₂₋₆.

"Alquinilo" significa cadenas carbonadas que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares.

"Cicloalquilo" es un subconjunto de alquilo y significa un anillo carbocíclico saturado que tiene un número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Un grupo cicloalquilo es generalmente monocíclico, a menos que se indique otra cosa. Los grupos cicloalquilo son saturados a menos que se definan de otro modo.

El término "alcoxi" designa alcóxidos de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo alcoxi C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [concretamente metoxi (MeO-), etoxi, isopropoxi, etc.].

- 5 El término "alquiltio" designa alquilsulfuros de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo alquil (C₁₋₆)tio), o cualquier número dentro de este intervalo [concretamente metiltio (MeS-), etiltio, isopropiltio, etc.].

- 10 El término "alquilamino" designa alquilaminas lineales o ramificadas del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo alquil (C₁₋₆)amino), o cualquier número dentro de este intervalo [concretamente metilamino, etilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino, etc.].

- 15 El término "alquilsulfonilo" designa alquilsulfonas de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo alquil (C₁₋₆)sulfonilo), o cualquier número dentro de este intervalo [concretamente metilsulfonilo (MeSO₂-), etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, etc.].

- 20 El término "alquilsulfinilo" designa alquilsulfóxidos de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo alquil (C₁₋₆)sulfinilo), o cualquier número dentro de este intervalo [concretamente, metilsulfinilo (MeSO-), etilsulfinilo, isopropilsulfinilo, etc.].

- 25 El término "alquiloxicarbonilo" designa ésteres de cadena lineal o ramificada de un derivado de ácido carboxílico de la presente invención del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo alquil (C₁₋₆)oxicarbonilo) o cualquier número dentro de este intervalo [concretamente metiloxicarbonilo (MeOCO-), etiloxicarbonilo o butiloxicarbonilo].

"Ariilo" significa un sistema de anillo aromático mono- o policíclico que contiene átomos de carbono. Los ariilos preferidos son sistemas de anillo aromático monocíclicos o bicíclicos de 6-10 miembros. Fenilo y naftilo son ariilos preferidos. El ariilo más preferido es fenilo.

- 30 "Heterociclo" y "heterociclilo" designan anillos o sistemas de anillo saturados o insaturados que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, incluyendo además las formas oxidadas de azufre, es decir, SO y SO₂. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano,
- 35

dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina y similares.

"Heteroarilo" significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de O, S y N. Los heteroarilos incluyen así heteroarilos condensados a otros tipos de anillos, tales como arilos, cicloalquilos y heterociclos que no son aromáticos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizínilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, isobencilfuranilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo y similares. Para los grupos heterocíclico y heteroarilo, se incluyen los anillos y sistemas de anillo que contienen a partir de 3-15 átomos, formando 1-3 anillos.

"Halógeno" designa flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren generalmente cloro y flúor. El flúor es el más preferido cuando los halógenos están sustituidos en un grupo alquilo o alcoxi (por ejemplo CF_3O y $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$).

El término "composición", como en composición farmacéutica, se pretende que comprenda un producto que comprende el ingrediente o ingredientes activos, y el ingrediente o ingredientes inertes que componen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, complejación o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las expresiones "administración de un" y "administrar un" compuesto debe entenderse que significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo necesitado.

Los compuestos de fórmula estructural I pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden aparecer por tanto en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereoisoméricas y

diastereoisómeros individuales. La presente invención se pretende que incluya todas dichas formas isoméricas de los compuestos de fórmula estructural I.

Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende
5 que incluyan tanto isómeros geométricos E como Z.

Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en forma de tautómeros tales como tautómeros ceto-enol. Están comprendidos los tautómeros individuales, así como mezclas de los mismos, en los compuestos de fórmula estructural I.

10 Los compuestos de fórmula estructural I pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales por ejemplo mediante cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos, o mediante cromatografía quiral utilizando una fase estacionaria ópticamente activa. La stereoquímica absoluta puede
15 determinarse mediante cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

Como alternativa, puede obtenerse cualquier estereoisómero de un compuesto de fórmula estructural general I mediante síntesis estereoespecífica
20 utilizando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración absoluta conocida.

Un aspecto diferente de la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula estructural I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con
25 un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por el término "solvato", se quiere indicar un hidrato, un alcoholato u otro solvato de cristalización.

Otro aspecto de la invención se dirige a un procedimiento de tratamiento de hiperglucemia, diabetes o resistencia a la insulina en un paciente mamífero necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente
30 una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula estructural I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, se describe un procedimiento de tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2) en un paciente mamífero necesitado de dicho tratamiento, que comprende
35 administrar al paciente una cantidad antidiabética eficaz de un compuesto

44

según la fórmula estructural I.

En otro aspecto de la invención, se describe un procedimiento de tratamiento de la obesidad en un paciente mamífero necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la fórmula estructural I en una cantidad que es eficaz para tratar la obesidad.

En otro aspecto de la invención, se describe un procedimiento de tratamiento del síndrome metabólico en un paciente mamífero necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la fórmula estructural I en una cantidad que es eficaz para tratar el síndrome metabólico.

En otro aspecto de la invención, se describe un procedimiento de tratamiento de un trastorno lipídico seleccionado del grupo constituido por dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, LAD bajas y LBD altas en un paciente mamífero necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la fórmula estructural I en una cantidad que es eficaz para tratar dicho trastorno lipídico.

En otro aspecto de la invención, se describe un procedimiento de tratamiento de aterosclerosis en un paciente mamífero necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la fórmula estructural I en una cantidad eficaz para tratar la aterosclerosis.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula estructural I para el tratamiento de hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, trastornos lipídicos, obesidad, aterosclerosis y síndrome metabólico.

Aún un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula estructural I en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo constituido por hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, trastornos lipídicos, obesidad, aterosclerosis y síndrome metabólico.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" designa sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de compuestos básicos comprendidas en la expresión "sal farmacéuticamente

- aceptable" designan sales no tóxicas de los compuestos de esta invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas de los compuestos básicos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, las siguientes:
- 5 acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato,
 - 10 maleato, mandelato, mesilato, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de *N*-metilglucamina, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietilyoduro y valeriato. Además, cuando los compuestos de la
 - 15 invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero sin limitación, sales derivadas de bases inorgánicas incluyendo de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férrica, ferrosa, de litio, de magnesio, mangánica, manganosa, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, calcio,
 - 20 magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básico, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, *N,N*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina,
 - 25 etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

- También, en el caso de esté presente un grupo ácido carboxílico (-
- 30 COOH) o alcohol en los compuestos de la presente invención, pueden emplearse ésteres farmacéuticamente aceptables de derivados de ácido carboxílico, tales como metilo, etilo o pivaloiloximetilo, o derivados acilo de alcoholes, tales como acetato o malato. Se incluyen aquellos grupos éster y acilo conocidos en la técnica por modificar las características de solubilidad o
 - 35 hidrólisis para uso como formulaciones de liberación sostenida o profármacos.

Ha de entenderse que, como se utilizan en la presente memoria, las referencias a los compuestos de fórmula estructural I se pretende que incluyan también las sales farmacéuticamente aceptables, y también sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se utilizan como precursores de los compuestos libres o sus sales farmacéuticamente aceptables o en otras manipulaciones sintéticas.

Los solvatos, y en particular los hidratos de los compuestos de fórmula estructural I, están incluidos también en la presente invención.

Los compuestos descritos en la presente memoria son inhibidores selectivos de la enzima 11 β -HSD1. Por tanto, la presente invención se refiere al uso de inhibidores de 11 β -HSD1 para inhibir la actividad reductasa de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, que es responsable de la conversión de cortisona en cortisol. El cortisol en exceso se asocia a numerosos trastornos, incluyendo DMNID, obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión. La administración de los compuestos de la presente invención reduce el nivel de cortisol y otros 11 β -hidroxiesteroides en tejidos diana, reduciendo así los efectos de cantidades excesivas de cortisol y otros 11 β -hidroxiesteroides. La inhibición de 11 β -HSD1 puede utilizarse para tratar y controlar enfermedades mediadas por niveles anormalmente altos de cortisol y otros 11 β -hidroxiesteroides, tales como DMNID, obesidad, hipertensión y dislipidemia. La inhibición de la actividad 11 β -HSD1 en el cerebro tal como para reducir los niveles de cortisol puede ser también útil para tratar o reducir la ansiedad, la depresión y la alteración cognitiva.

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

Los compuestos de esta invención son inhibidores selectivos de 11 β -

HSD1 frente a 11β -HSD2. Aunque la inhibición de 11β -HSD1 es útil para reducir los niveles de cortisol y tratar afecciones relacionadas con ellos, la inhibición de 11β -HSD2 está asociada a graves efectos secundarios, tales como hipertensión.

- 5 El cortisol es una importante y bien reconocida hormona antiinflamatoria, que actúa también como antagonista de la acción de la insulina en el hígado de tal modo que se reduce la sensibilidad a la insulina, dando como resultado una gluconeogénesis aumentada y niveles elevados de glucosa en el hígado. Los pacientes que han padecido ya tolerancia anormal a la glucosa tienen una mayor probabilidad de desarrollar diabetes de tipo 2 en presencia de niveles anormalmente altos de cortisol.

- 10 Niveles altos de cortisol en tejidos en que está presente el receptor mineralocorticoide conducen a menudo a hipertensión. La inhibición de 11β -HSD1 desplaza la relación de cortisol y cortisona en tejidos específicos a favor de la cortisona.

- 15 La administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 11β -HSD1 es eficaz para tratar, controlar y mejorar los síntomas de DMNID, y la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 11β -HSD1 regularmente retarda o previene el inicio de la DMNID, particularmente en seres humanos.

Obesidad, síndrome metabólico, dislipidemia:

- 20 Los niveles excesivos de cortisol se han asociado a la obesidad, quizás debido a la gluconeogénesis hepática aumentada. La obesidad abdominal está estrechamente relacionada con la intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y otros factores del síndrome metabólico, tales como alta presión sanguínea, LMBD elevadas y LAD reducidas. Montague *et al.*, Diabetes, 2000, 49: 883-888. Por tanto, la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de 11β -HSD1 es útil en el tratamiento o control de la obesidad. El tratamiento a largo plazo con un inhibidor de 11β -HSD1 es también útil para retardar o prevenir el inicio de la obesidad, especialmente si el paciente utiliza un inhibidor de 11β -HSD1 en combinación con dieta controlada y ejercicio.

- 30 Al reducir la resistencia a la insulina y mantener la glucosa sérica a concentraciones normales, los compuestos de la presente invención tienen también utilidad en el tratamiento y la prevención de afecciones que

acompañan a diabetes de tipo II y resistencia a la insulina, incluyendo el síndrome metabólico o el síndrome X, obesidad, hipoglucemia reactiva y dislipidemia diabética.

Aterosclerosis:

- 5 Como se ha descrito anteriormente, la inhibición de la actividad 11β -HSD1 y una reducción de la cantidad de cortisol son beneficiosas para tratar o controlar la hipertensión. Puesto que la hipertensión y la dislipidemia contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 11β -HSD1 de la presente invención
10 puede ser especialmente beneficiosa para tratar, controlar, retardar el inicio o prevenir la aterosclerosis.

Otras utilidades:

- Las siguientes enfermedades, trastornos y afecciones pueden tratarse, controlarse, prevenirse o retardarse mediante el tratamiento con los
15 compuestos de esta invención: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de LHD, (11) altos niveles de LBD, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal,
20 (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) síndrome metabólico, (21) hipertensión y otros trastornos en que la resistencia a la insulina es un componente.

- Las enfermedades y afecciones anteriores pueden tratarse utilizando los compuestos de fórmula estructural I, o el compuesto puede administrarse para
25 prevenir o reducir el riesgo de desarrollar las enfermedades y afecciones descritas en la presente memoria. Puesto que la inhibición simultánea de 11β -HSD2 puede tener efectos secundarios perjudiciales o puede aumentar realmente la cantidad de cortisol en el tejido diana cuando se desea la reducción de cortisol, son deseables inhibidores selectivos de 11β -HSD1 con
30 poca o ninguna inhibición de 11β -HSD2.

- Los inhibidores de 11β -HSD1 de fórmula estructural I tienen generalmente una constante de inhibición CI_{50} de menos de aproximadamente 500 nM, y preferiblemente menor de aproximadamente 100 nM. Generalmente, la relación de CI_{50} por 11β -HSD2 a 11β -HSD1 de un
35 compuesto es al menos aproximadamente dos o más, y preferiblemente diez o

más. Son aún más preferidos compuestos con una relación de CI_{50} por 11β -HSD2 a 11β -HSD1 de aproximadamente 100 o mayor. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención demuestran idealmente una constante de inhibición CI_{50} frente a 11β -HSD2 mayor de aproximadamente 1.000 nM, y
5 preferiblemente mayor de 5.000 nM.

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas de
10 dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Preferiblemente, el compuesto de fórmula estructural I se administra por vía oral.

La dosificación eficaz del ingrediente activo varía dependiendo del
15 compuesto particular empleado, del modo de administración, de la afección que se está tratando y de la gravedad de la afección. Dichas dosificaciones pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica.

Al tratar o prevenir las enfermedades y afecciones descritas en la presente memoria para las que están indicados los compuestos de fórmula
20 estructural I, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg por kg (mpk) de peso corporal, preferiblemente administrada en forma de una dosis diaria única o en dosis divididas aproximadamente dos a seis veces al día. La dosificación diaria total se
25 encuentra por tanto en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. En el caso de un ser humano adulto típico de 70 kg, la dosis diaria estará en el intervalo de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 350 mg. Esta dosificación puede ajustarse para
30 proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula estructural I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para

administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), transdérmica, pulmonar (inhalación nasal o bucal) o administración nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección

- 5 que se esté tratando y del ingrediente activo. Pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

El compuesto de fórmula estructural I puede combinarse con el vehículo farmacéutico según técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. Los vehículos toman una amplia variedad de formas. Por ejemplo, los vehículos para composiciones líquidas orales incluyen, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y otros componentes utilizados en la fabricación de suspensiones líquidas orales, elixires y soluciones. Se utilizan

10 vehículos tales como almidones, azúcares y celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares para preparar formas de dosificación sólida oral, por ejemplo polvos, cápsulas de gelatina dura y blanda y comprimidos. Se prefieren preparaciones orales sólidas frente a líquidas orales.

20 Las formas de dosificación sólidas orales pueden contener también un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Las cápsulas pueden contener también un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Pueden estar presentes otros diversos materiales para actuar como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos.

30 Los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. El porcentaje típico de compuesto activo en estas composiciones puede variar, por ejemplo, de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 60% basado en p/p. Por tanto, los comprimidos contienen un compuesto de fórmula estructural I o una sal o hidrato del mismo en una

35 cantidad en el intervalo de tan sólo aproximadamente 0,1 mg a tanto como

aproximadamente 1,5 g, preferiblemente de tan sólo aproximadamente 1,0 mg a tanto como aproximadamente 500 mg, y más preferiblemente de tan sólo aproximadamente 10 mg a tanto como aproximadamente 100 mg.

5 Los líquidos orales como jarabes o elixires pueden contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil- y propilparabenos como conservantes, un tinte y un aromatizante tal como aroma de cereza o naranja.

10 Los compuestos parenterales están típicamente en forma de una solución o suspensión, preparada con agua, e incluyendo opcionalmente un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Típicamente, las preparaciones que están en forma diluida contienen también un conservante.

15 Las formas farmacéuticas de dosificación inyectable, incluyendo soluciones acuosas y dispersiones y polvos para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables, son también estériles y deben ser fluidas en la medida en que exista una fácil inyectabilidad; deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento y habitualmente se conservan. El vehículo incluye así el medio disolvente o dispersión que
20 contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

ENSAYOS: MEDIDA DE LAS CONSTANTES DE INHIBICIÓN:

25 Se evaluó la actividad enzimática *in vitro* para compuestos de ensayo mediante un ensayo de centelleo de proximidad (ECP). En breve, se incubaron sustrato cortisona tritiado, cofactor NADPH y compuesto tritiado de fórmula estructural I con enzima 11 β -HSD1 a 37°C para permitir progresar la conversión a cortisol. Después de esta incubación, se añadió una preparación de perlas SPA recubiertas con proteína A, se premezcló con anticuerpo
30 monoclonal anti-cortisol y un inhibidor no específico de 11 β -HSD, tal como ácido 18 β -gliciretínico, a cada pocillo. La mezcla se agitó a 15°C y después se leyó en un contador de centelleo líquido adecuado para placas de 96 pocillos. Se calculó el porcentaje de inhibición respecto a un pocillo de control no inhibido y se generaron curvas de CI₅₀. Este ensayo se aplicó de forma similar
35 a 11 β -HSD2, con la que se utilizaron cortisol tritiado y NAD como sustrato y

cofactor, respectivamente. Para empezar el ensayo, se añadieron 40 μ l de sustrato (^{3} H-cortisona 25 nM + NADPH 1,25 mM en tampón HEPES 50 mM, pH 7,4) a los pocillos designados en la placa de 96 pocillos. El compuesto se disolvió en DMSO 10 mM seguido de una posterior dilución de 50 veces en

5 DMSO. El material diluido se tituló 4 x, siete veces. Se añadió después 1 μ l de cada compuesto titulado por duplicado al sustrato. Para empezar la reacción, se añadieron 10 μ l de microsoma 11 β -HSD1 de transfectantes CHO a cada pocillo a la concentración apropiada para proporcionar una conversión

10 aproximadamente al 10% del material de partida. Para el cálculo último del porcentaje de inhibición, se añadieron una serie de pocillos que representaban el mínimo y máximo de ensayo: un conjunto que contenía sustrato sin compuesto ni enzima (fondo) y otro conjunto que contenía sustrato y enzima sin compuesto (señal máxima). Las placas de cultivo se centrifugaron brevemente a baja velocidad en una centrífuga para agrupar los reactivos, se

15 sellaron con una cinta adhesiva, se mezclaron suavemente y se incubaron a 37°C durante 2 h. Después de la incubación, se añadieron a cada pocillo 45 μ l de perlas SPA, se presuspendieron con anticuerpo monoclonal anti-cortisol y un compuesto de fórmula I. Las placas de cultivo se resellaron y se agitaron suavemente durante más de 1,5 h a 15°C. Los datos se recogieron en un

20 contador de centelleo líquido basado en placa de cultivo tal como un Topcount. Para controlar la inhibición de la unión de anticuerpo anti-cortisol/cortisol, se añadió sustrato adicionado con [^{3} H] cortisol 1,25 nM a los pocillos individuales designados, junto con 10 μ l de tampón en lugar de enzima. Cualquier inhibición calculada se debió a la interferencia del compuesto con la unión de cortisol al

25 anticuerpo en perlas SPA.

ENSAYOS: MEDIDA DE LA INHIBICIÓN *IN VIVO*:

En términos generales, el compuesto de ensayo se dosificó por vía oral a un mamífero y se permitió transcurrir un periodo de tiempo prescrito,

30 habitualmente entre 1 y 24 h. Se inyectó por vía intravenosa cortisona tritiada, seguida varios minutos después por la toma de sangre. Se extrajeron los esteroides del suero separado y se analizaron mediante HPLC. Se determinaron los niveles relativos de ^{3} H-cortisona y su producto de reducción, ^{3} H-cortisol, para los grupos control dosificados con compuesto y con vehículo.

35 La conversión absoluta, así como el porcentaje de inhibición, se calcularon a

partir de estos valores.

Más específicamente, los compuestos se prepararon para dosificación oral disolviéndolos en vehículo (5% de hidroxipropilbetaciclodextrina v/v H₂O, o equivalente) a la concentración deseada para permitir la dosificación a típicamente 10 mg por kg. Después de un ayuno de una noche, las soluciones se dosificaron a ratones ICR (obtenidos de Charles River) mediante sonda esofágica oral, 0,5 ml por dosis por animal, con tres animales por grupo de ensayo.

Después de haber pasado el tiempo deseado, se inyectaron rutinariamente a las 4 ó 16 h, 0,2 ml de ³H-cortisona 3 μM en dPBS en la vena de la cola. El animal se enjauló durante dos minutos seguido de eutanasia en una cámara de CO₂. Tras la expiración, el ratón se retiró y se recogió la sangre por punción cardíaca. La sangre se apartó en un tubo de separación de suero durante no menos de 30 min a temperatura ambiente para permitir una adecuada coagulación. Después del periodo de incubación, se separó la sangre del suero mediante centrifugación a 3000 X g, 4°C, durante 10 min.

Para analizar los esteroides en el suero, se extrajeron primero con disolvente orgánico. Se transfirió un volumen de 0,2 ml de suero a un tubo de microcentrífuga limpio. Se añadió a éste un volumen de 1,0 ml de acetato de etilo, seguido de agitación vigorosa con vórtex durante 1 min. Una rápida centrifugación en una microcentrífuga sedimentó las proteínas séricas acuosas y clarificó el sobrenadante orgánico. Se transfirieron 0,85 ml de la fase orgánica superior a un tubo de microcentrífuga nuevo y se secaron. La muestra seca se resuspendió en 0,250 ml de DMSO que contenía una alta concentración de cortisona y cortisol para análisis por HPLC.

Se inyectó una muestra de 0,200 ml en una columna de cromatografía Metachem Inertsil C-18 equilibrada con 30% de metanol. Un lento gradiente lineal hasta 50% de metanol separó los esteroides diana, controlando simultáneamente mediante UV a 254 nm que los patrones fríos en la solución de resuspensión actuaran como patrón interno. La señal del tritio se recogió mediante un detector de radiocromatografía que cargó los datos al software para análisis. El porcentaje de conversión de ³H-cortisona en ³H-cortisol se calculó como la relación de AUC a cortisol frente a la AUC combinada para cortisona y cortisol.

35

Preparación de los compuestos de la invención:

Los compuestos de fórmula estructural I de la presente invención pueden prepararse según los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, utilizando materiales apropiados, y se ejemplifican adicionalmente por los siguientes ejemplos específicos. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no han de considerarse, sin embargo, que forman el único género considerado como de la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica comprenderán fácilmente que pueden utilizarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos. Los presentes compuestos se aíslan generalmente en su forma neutra, pero el radical triazol puede convertirse adicionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable mediante disolución en un disolvente orgánico seguida de adición del ácido apropiado y la posterior evaporación, precipitación o cristalización. Todas las temperaturas son en grados Celsius a menos que se indique otra cosa. Los espectros de masas (EM) se midieron mediante espectroscopia de masas-electropulverización iónica (EM-EI).

La expresión "condiciones de reacción de acoplamiento peptídico estándar" significa acoplar un ácido carboxílico con una amina utilizando un agente activador de ácido tal como EDC, DCC y BOP en un disolvente inerte tal como diclorometano en presencia de un catalizador tal como HOBT. El uso de grupos protectores para las funcionalidades amina y ácido carboxílico para facilitar la reacción deseada y minimizar las reacciones indeseadas está bien documentado. Las condiciones necesarias para retirar los grupos protectores se encuentran en libros de texto estándar tales como Greene, T, y Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991. Cbz y BOC son grupos protectores utilizados habitualmente en síntesis orgánica, y sus condiciones de retirada son conocidas por los expertos en la técnica.

Abreviaturas utilizadas en la descripción de la preparación de los compuestos de la presente invención:

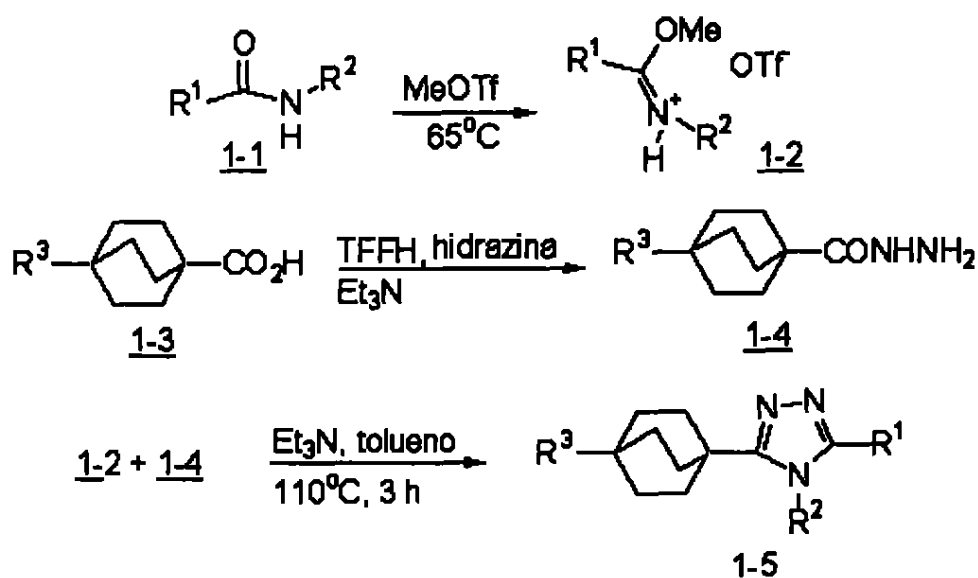
35

AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
BOC	<i>tert</i> -butiloxycarbonilo
BBr ₃	tribromuro de boro
9-BBN	9-borobiciclo[3.3.1]nonano
Bn	bencilo
nBuLi	n-butil litio
Cbz	benciloxycarbonilo
CDI	1,1'-carbonyldiimidazol
MeOTf	trifluorometanosulfonato de metilo
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₂ I ₂	diyodometano
(COCl) ₂	cloruro de oxalilo
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
Et	etilo
Et ₃ N	triethylamina
AcOEt	acetato de etilo
Et ₂ Zn	dietilcinc
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
mCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
EM	espectro de masas
NaBH ₄	borohidruro de sodio
NaHCO ₃	hidrogenocarbonato de sodio
NaOAc	acetato de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
Ph	fenilo
PyBROP	hexafluorofostato de bromotripirrolidinofosfonio
PPh ₃	trifenilfosfina

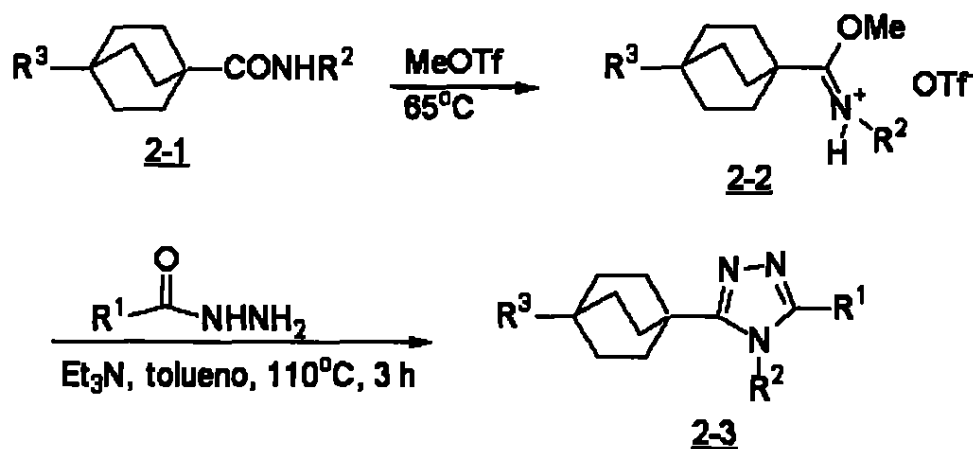
pyr	pindina
SOCl ₂	cloruro de tionilo
TFA	ácido trifluoroacético
TFFH	hexafluorofosfato de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilformamidinio
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico

Los esquemas de reacción 1-5 ilustran los procedimientos empleados en la síntesis de los compuestos de la presente invención de fórmula estructural I. Todos los sustituyentes son como se definen anteriormente, a menos que se indique otra cosa.

- 5 El esquema de reacción 1 ilustra una etapa clave en la síntesis de los nuevos compuestos de fórmula estructural I de la presente invención. Como se muestra en el esquema de reacción 1, puede metilarse una amida secundaria (1-1) (N-Me o N-Et preferiblemente) calentando con triflato de metilo sin disolvente para proporcionar un iminoéter (1-2). Como alternativa, pueden
- 10 utilizarse otros reactivos metilantes tales como yoduro de metilo o sulfato de metilo sin disolvente o en un disolvente orgánico no nucleófilo. Como se muestra en el esquema 1, se convierte un ácido biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (1-3) en una acilhidrazida (1-4) utilizando el reactivo de acoplamiento TFFH e hidrazina en presencia de una base amina terciaria tal
- 15 como trietilamina. Como alternativa, pueden utilizarse otros reactivos de acoplamiento utilizados habitualmente para preparar amidas para esta transformación, junto con hidrazina. Como alternativa, puede calentarse un éster biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico con hidrazina para preparar acilhidrazidas (1-4). La acilhidrazida (1-4) y el iminoéter (1-2) así producidos
- 20 pueden calentarse conjuntamente en un disolvente orgánico de alto punto de ebullición tal como tolueno en presencia de una base amina terciaria tal como trietilamina, proporcionando biciclo[2.2.2]octiltriazoles (1-5) de fórmula estructural I.

Esquema 1

Como alternativa, la reacción puede realizarse de manera inversa a la descrita por el esquema de reacción 2. En este procedimiento, se prepara una amida secundaria (2-1) a partir de un ácido bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico utilizando una reacción de acoplamiento peptídico estándar. Este compuesto se metila para formar el iminoéter (2-2) y se hace reaccionar con una acilhidrazida como se describe para el esquema de reacción 1, proporcionando bicyclo[2.2.2]octilttriazoles (2-3) de fórmula estructural I.

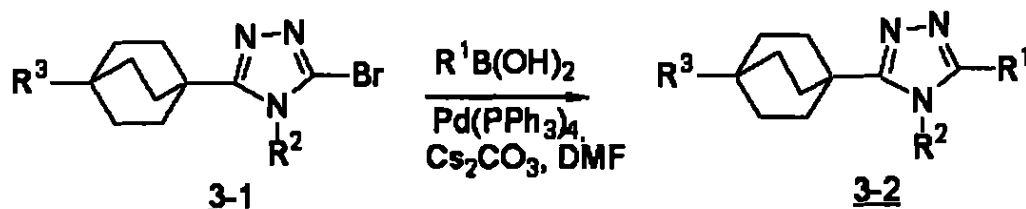
Esquema 2

El esquema de reacción 3 describe un enfoque alternativo a compuestos

de la presente invención de fórmula estructural I, en el que la etapa clave es la reacción de acoplamiento de Suzuki catalizada con paladio entre un biciclo[2.2.2]octilbromotriazol (3-1) y un ácido bórico para producir triazoles (3-2) de fórmula estructural I. Las condiciones preferidas utilizan

5 tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) como catalizador en disolvente DMF con carbonato de cesio, pero pueden emplearse otros catalizadores y condiciones, como reconocen los expertos en la técnica.

Esquema 3

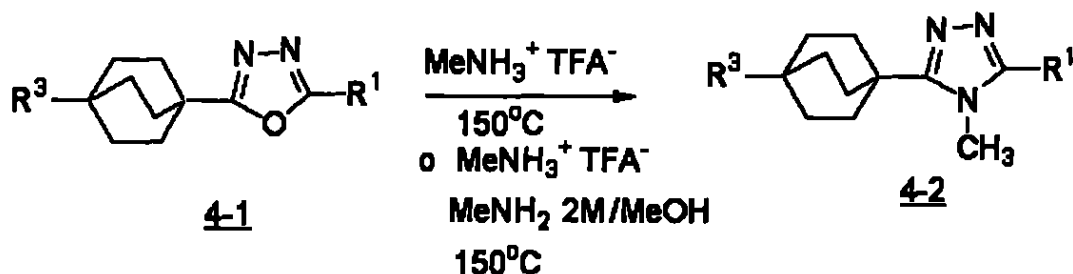


El esquema de reacción 4 describe otro enfoque sintético para la

10 formación de compuestos de fórmula estructural I. Utilizando este procedimiento, se condensan mediante deshidratación 4-(biciclo[2.2.2]octil)oxadiazoles (4-1) con metilamina, sin disolvente o en una fusión con trifluoroacetato de metilamonio o en una solución de MeOH tamponada. Estas reacciones se realizan mejor a altas temperaturas en un

15 reactor a alta presión para prevenir la pérdida de metilamina.

Esquema 4

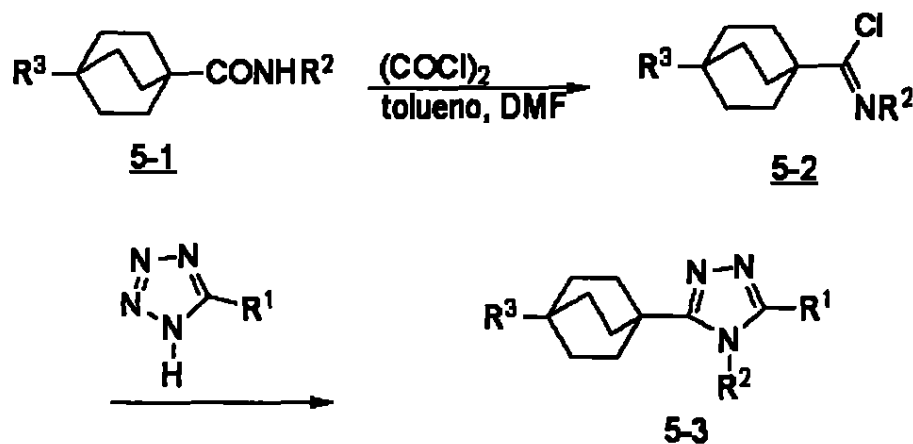


El esquema de reacción 5 describe aún otro enfoque sintético para la formación de compuestos de fórmula estructural I. Utilizando este procedimiento, se convierten biciclo[2.2.2]octilcarboxamidas (5-1) en

20 iminocloruros (5-2), utilizando un reactivo tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo o pentacloruro de fósforo, opcionalmente en

presencia de DMF. El iminocloruro (5-2) se condensa con un ariltetrazol en un disolvente orgánico de alto punto de ebullición tal como tolueno, proporcionando el triazol (5-3).

Esquema 5



5 Preparación de intermedios [2.2.2]biciclooctilo:

Los procedimientos utilizados en la preparación de intermedios [2.2.2]biciclooctilo para uso en la preparación de compuestos de la presente invención se proporcionan a continuación.

Los esquemas intermedios 1-4 describen la preparación de oxadiazoles, que son intermedios importantes para la síntesis de compuestos de fórmula estructural I. Pueden convertirse en compuestos de fórmula estructural I utilizando, por ejemplo, las reacciones descritas en el esquema de reacción 4.

El esquema intermedio 1 muestra un procedimiento preferido para la preparación de oxadiazoles mediante la deshidratación de diacilhidrazidas utilizando un reactivo deshidratante tal como cloruro de tionilo. Como alternativa, pueden emplearse otros reactivos deshidratantes tales como oxicloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo o cloruro de oxalilo. Las diacilhidrazidas pueden prepararse preferiblemente a partir de una hidrazida y un ácido activado, tal como un cloruro de ácido, en presencia de una base amina terciaria. Como alternativa, pueden emplearse reacciones de acoplamiento peptídico estándar para preparar la diacilhidrazida a partir de una hidrazida y un ácido carboxílico.

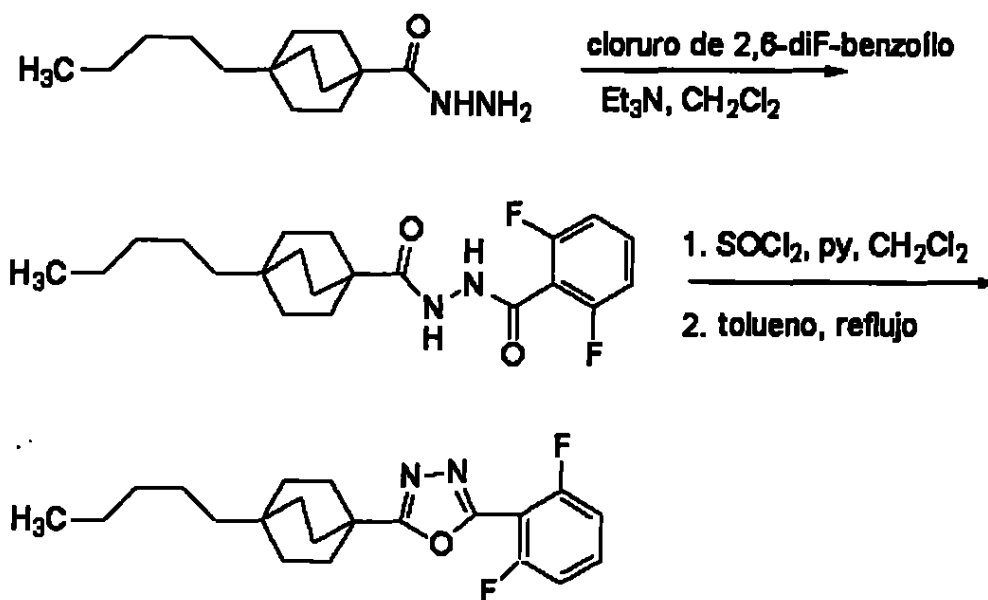
El esquema intermedio 2 muestra un reactivo útil para la deshidratación de diacilhidrazidas a oxadiazoles, a saber, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-4,5-

dihidro-1*H*-imidazol-3-io. Este reactivo en un disolvente no polar (se prefiere cloruro de metileno) junto con una base amina terciaria (se prefiere trietilamina) proporciona los intermediarios oxadiazol deseados de manera eficaz.

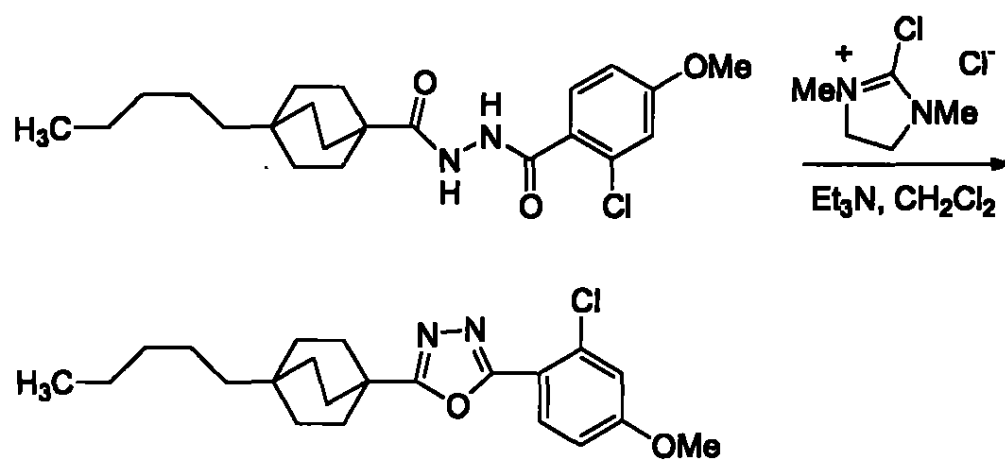
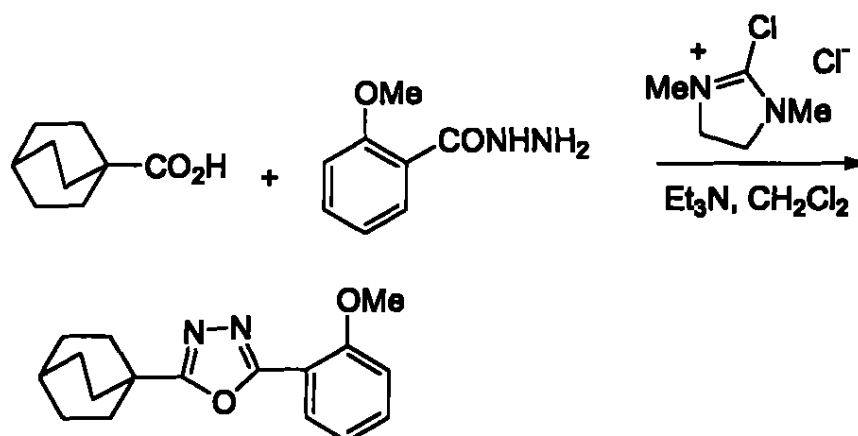
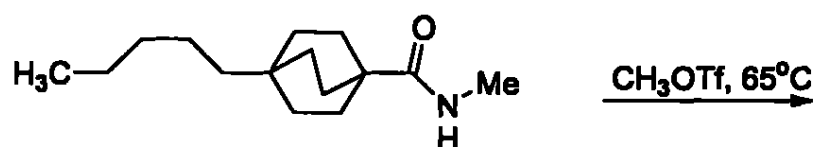
5 El esquema intermedio 3 muestra un reactivo preferido para la formación en un recipiente (a partir de una hidrazida y un ácido carboxílico) y la deshidratación de diacilhidrazidas a oxadiazoles: cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-3-io. Este reactivo en un disolvente no polar (se prefiere cloruro de metileno) junto con una base amina terciaria (se prefiere trietilamina) proporciona los intermediarios oxadiazol deseados de manera eficaz.

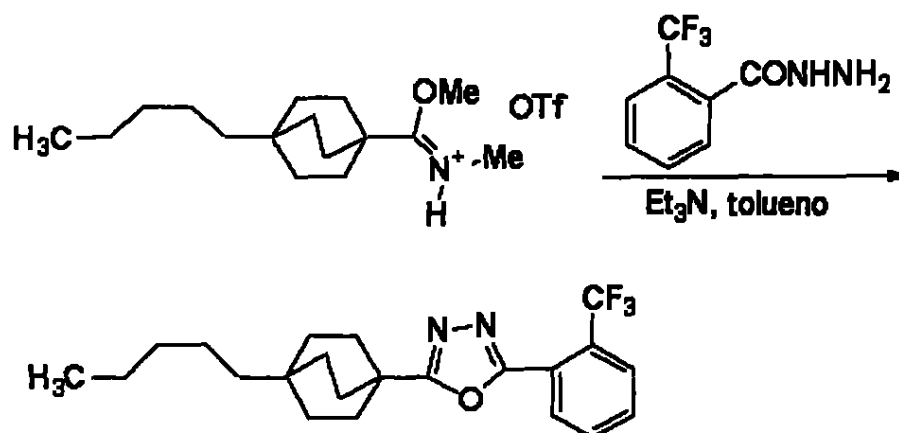
10 El esquema intermedio 4 muestra un procedimiento eficaz para la formación de oxadiazoles a partir de aminas secundarias e hidrazidas. La amida secundaria (se prefieren *N*-Me o *N*-Et) puede metilarse calentando con triflato de metilo sin disolvente para proporcionar un iminoéter. Como alternativa, pueden utilizarse otros reactivos metilantes tales como yoduro de metilo o sulfato de metilo sin disolvente o en un disolvente orgánico no nucleófilo. El calentamiento del iminoéter así formado en un disolvente orgánico inerte de alto punto de ebullición en presencia de una hidrazida proporciona oxadiazoles como se muestra en el esquema.

ESQUEMA INTERMEDIO 1:



ESQUEMA INTERMEDIO 2:

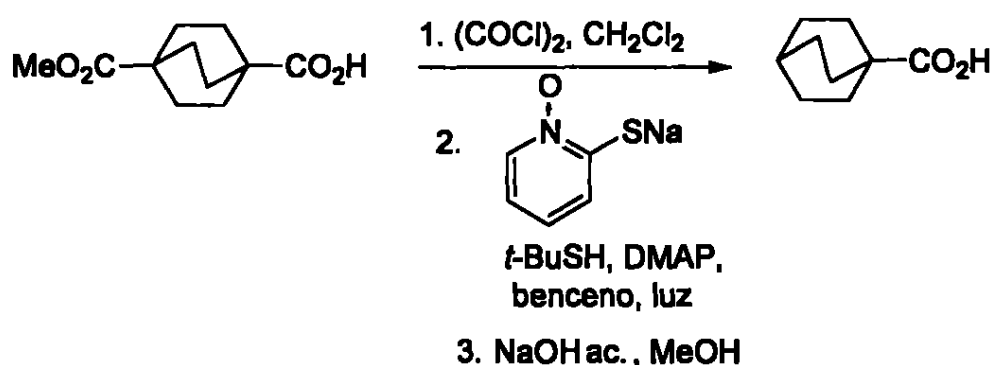
ESQUEMA INTERMEDIO 3:ESQUEMA INTERMEDIO 4:



El esquema intermedio 5 muestra un procedimiento preferido para la síntesis de ácido biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico.

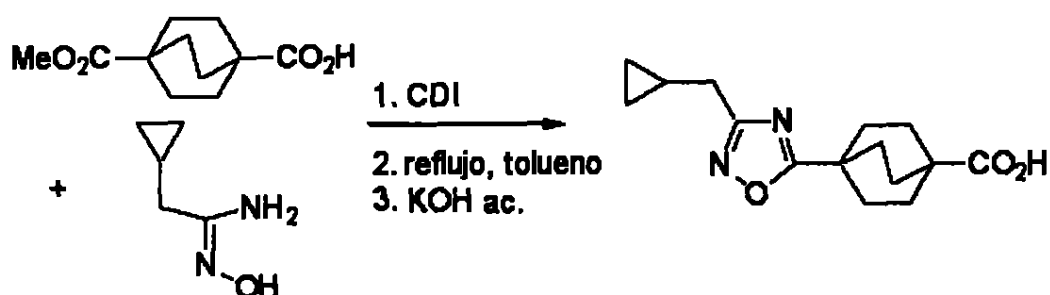
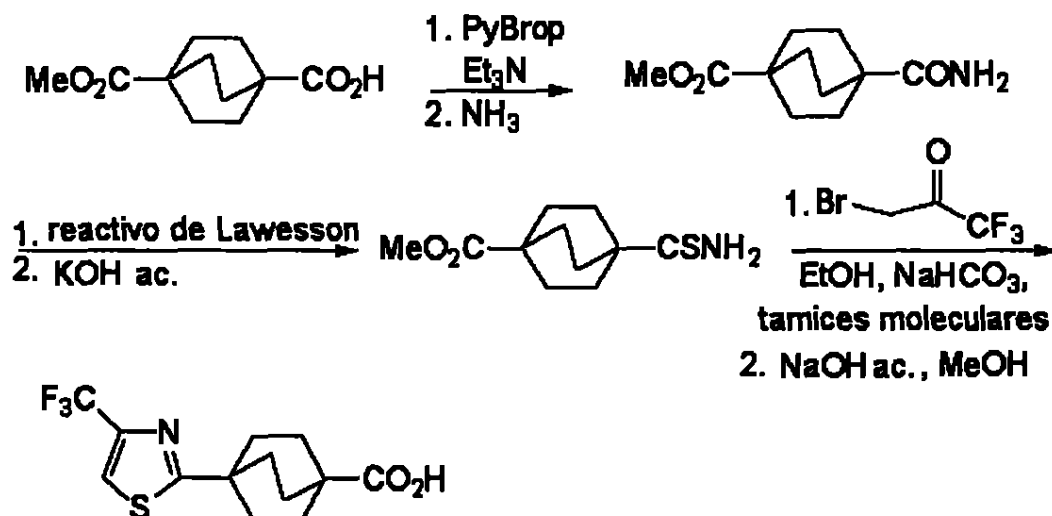
5

ESQUEMA INTERMEDIO 5:



- Los esquemas intermedios 6 y 7 muestran los procedimientos preferidos para la preparación de ácidos biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílicos con un grupo heteroarilo en la posición R³ como los dados por la fórmula estructural I. Los oxadiazoles en la posición R³ pueden prepararse mediante la condensación de un ácido biciclo[2.2.2]octil-1-carboxílico con una amidoxima como se muestra en el esquema intermedio 6. DCI es un reactivo útil para este acoplamiento.
- Como alternativa, pueden emplearse otros reactivos útiles para la deshidratación de reacciones de acoplamiento peptídico. El esquema intermedio 7 ilustra un procedimiento preferido para la síntesis de un intermedio de fórmula estructural I que porta un grupo tiazol en la posición R³.

20

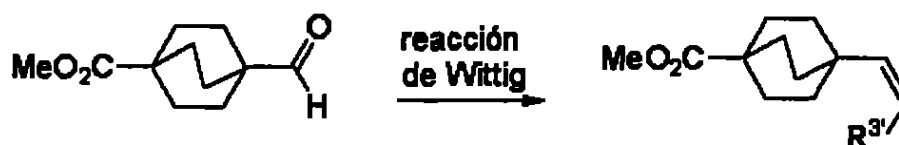
ESQUEMA INTERMEDIO 6:ESQUEMA INTERMEDIO 7:

- 5 Los esquemas intermedios 8-14 muestran los procedimientos preferidos para la preparación de intermedios ácidos biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílicos en la síntesis de compuestos de fórmula estructural I con diversos grupos alquilo o alquenilo o alquilo sustituidos en la posición R³. Es una reacción clave la reacción de Wittig realizada en un biciclo[2.2.2]octano-1-carboxaldehído, como
- 10 se muestra en el esquema intermedio 8. El doble enlace en el producto de esta reacción puede hidrogenarse para generar un grupo alquilo de longitud y carácter variables (que se convertirá en el sustituyente R³ en la fórmula estructural I), dependiendo del reactivo de Wittig, como se muestra en el esquema intermedio 9. Como alternativa, el doble enlace puede utilizarse para
- 15 introducir otra funcionalidad, tal como el grupo hidroxilo o fluoro, como se muestra en el esquema intermedio 10. El aldehído mismo puede utilizarse para proporcionar el grupo difluorometilo en la posición R³, como se muestra en el

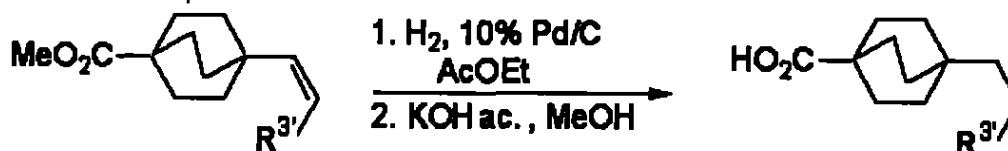
62

- esquema intermedio 11. El producto alqueno de la reacción de Wittig puede experimentar otras numerosas transformaciones, por ejemplo ciclopropanación, como se ilustra en el esquema intermedio 12. Como alternativa, el reactivo de Wittig puede contener un grupo funcional remoto, por ejemplo un cetal, como se ilustra en el esquema intermedio 13. Este grupo funcional puede experimentar transformaciones funcionales características después de la secuencia Wittig/reducción, por ejemplo, la hidrólisis de un cetal a una cetona, como se ilustra en el esquema intermedio 13, o la reducción de un cetal a un alcohol como se ilustra en el esquema intermedio 14. De esta manera, pueden obtenerse compuestos de fórmula estructural I con una variedad de diferentes sustituyentes R^3 . Los ejemplos específicos dados se pretende que expresen principios generales y no se pretende que limiten el alcance de los sustituyentes R^3 .

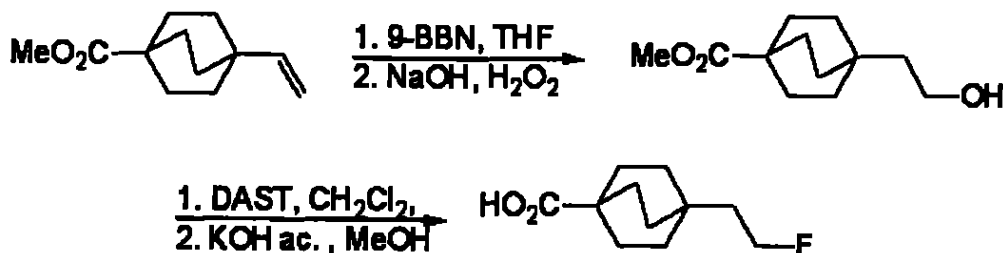
15 ESQUEMA INTERMEDIO 8:

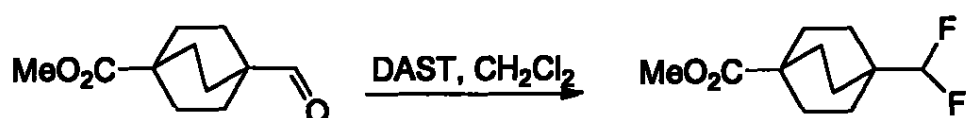
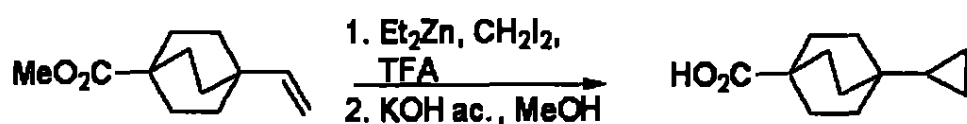
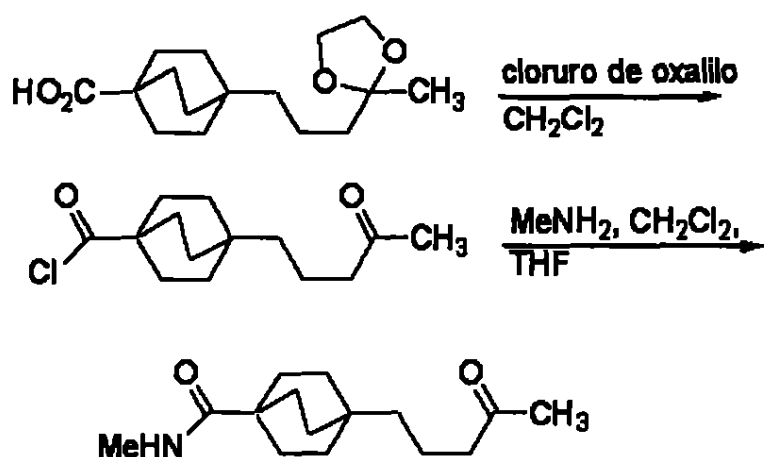
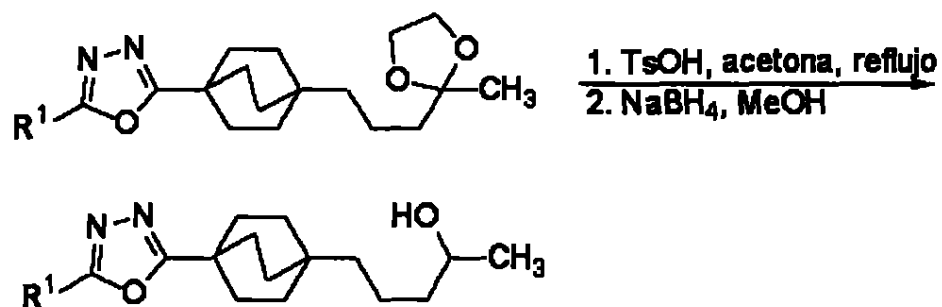


ESQUEMA INTERMEDIO 9:



20 ESQUEMA INTERMEDIO 10:

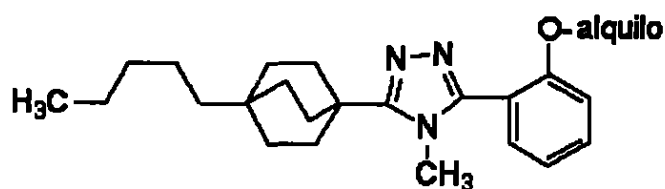
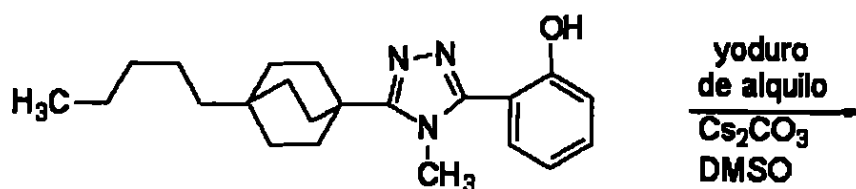
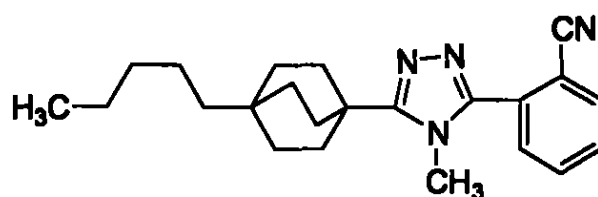
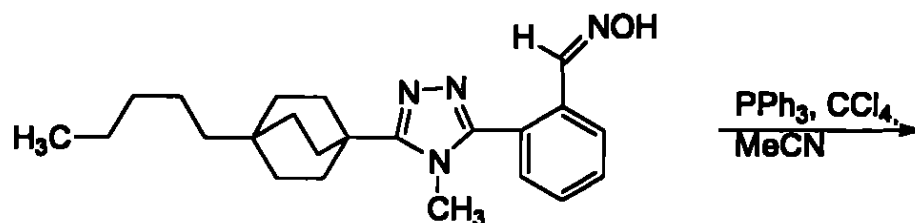
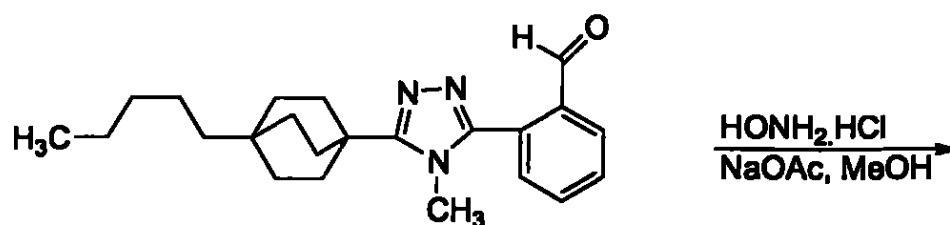


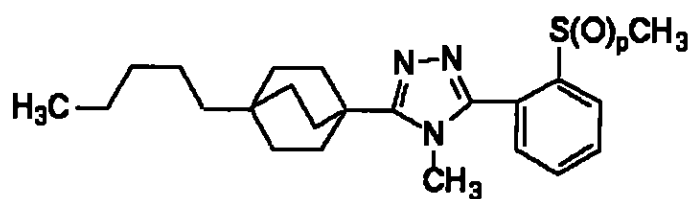
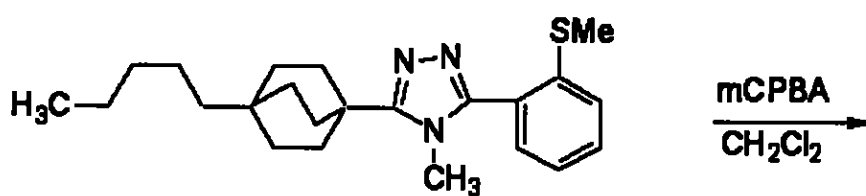
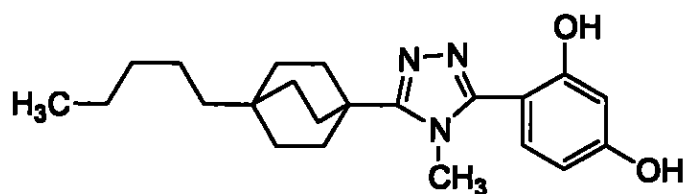
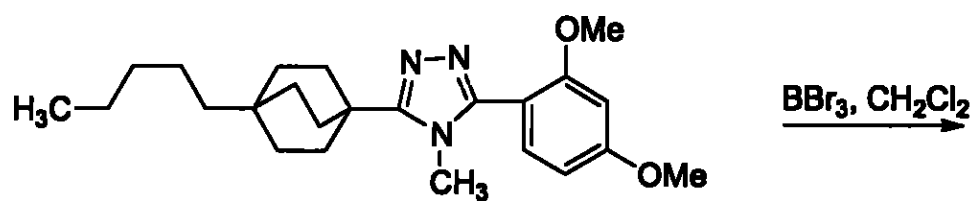
ESQUEMA INTERMEDIO 11:ESQUEMA INTERMEDIO 12:5 ESQUEMA INTERMEDIO 13:ESQUEMA INTERMEDIO 14:

10

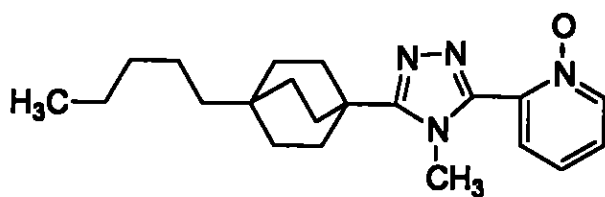
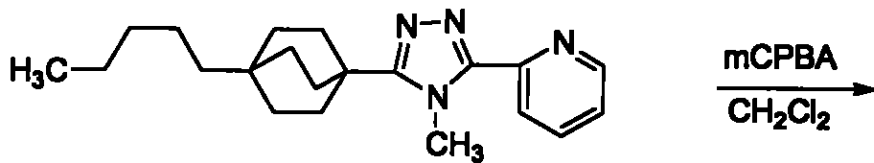
Las transformaciones químicas generales del grupo funcional utilizadas para preparar compuestos de la presente invención se ilustran a continuación en la preparación de compuestos específicos de la presente invención.

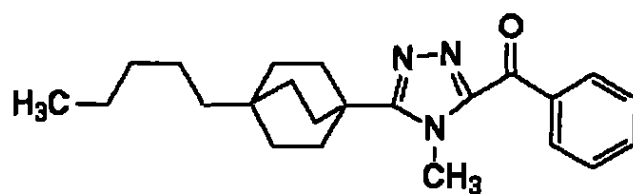
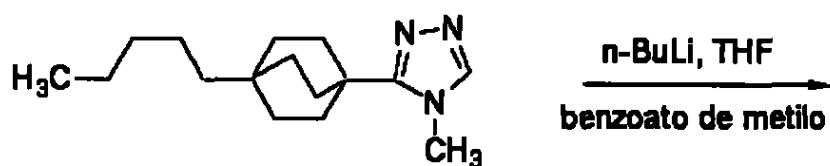
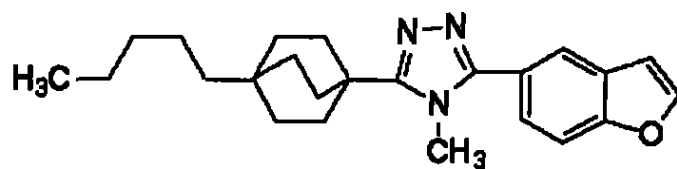
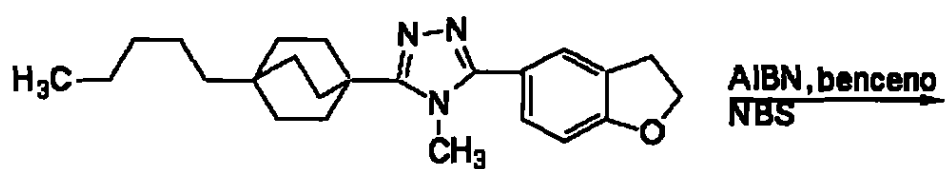
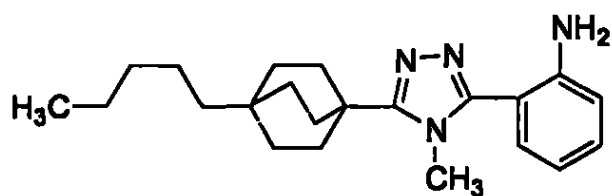
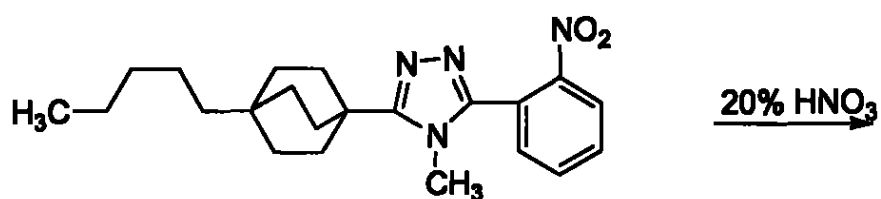
Estas transformaciones de grupo funcional son de una variedad generalmente bien entendida por los expertos en la técnica.

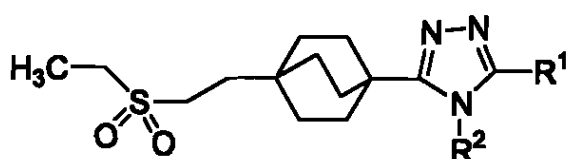
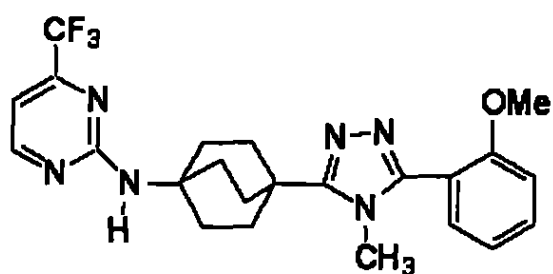
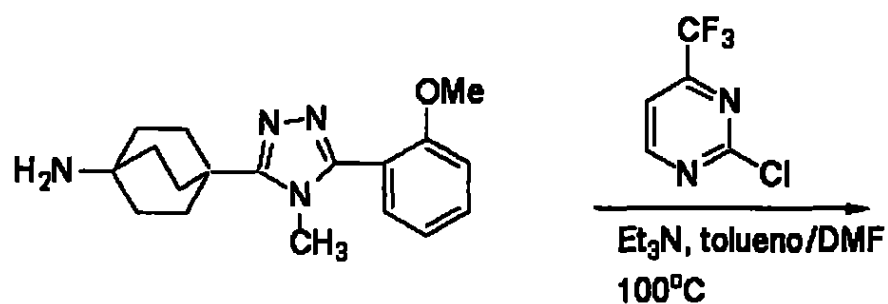
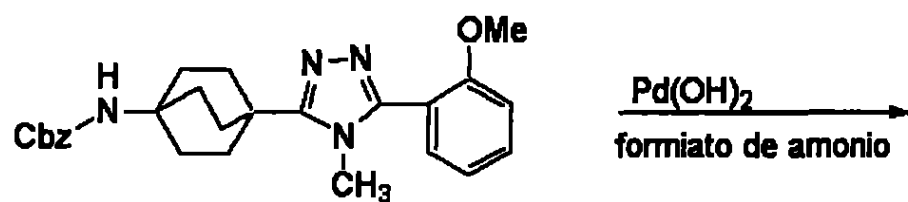


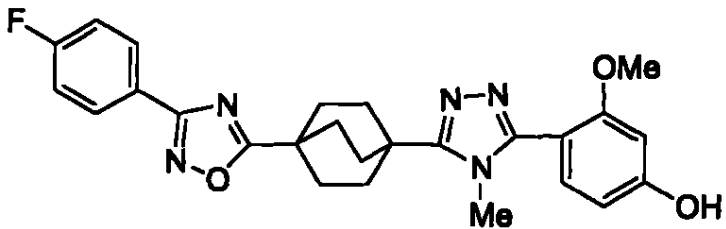
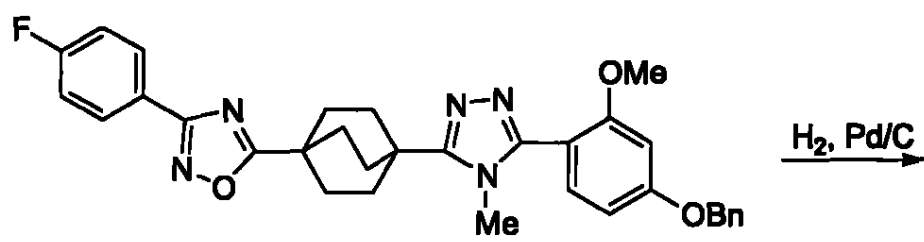
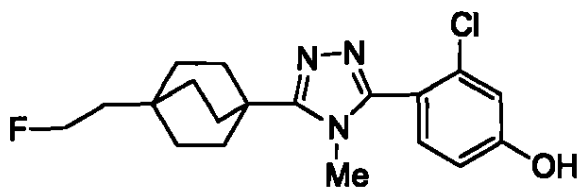
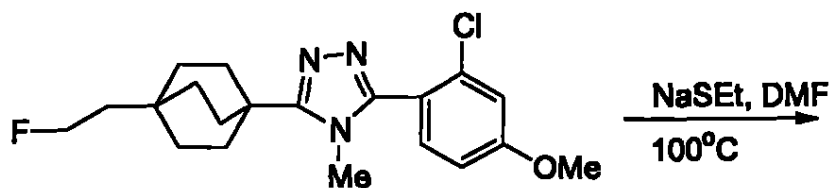


$p = 1 \text{ ó } 2$





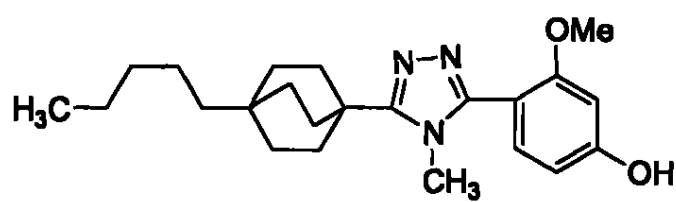




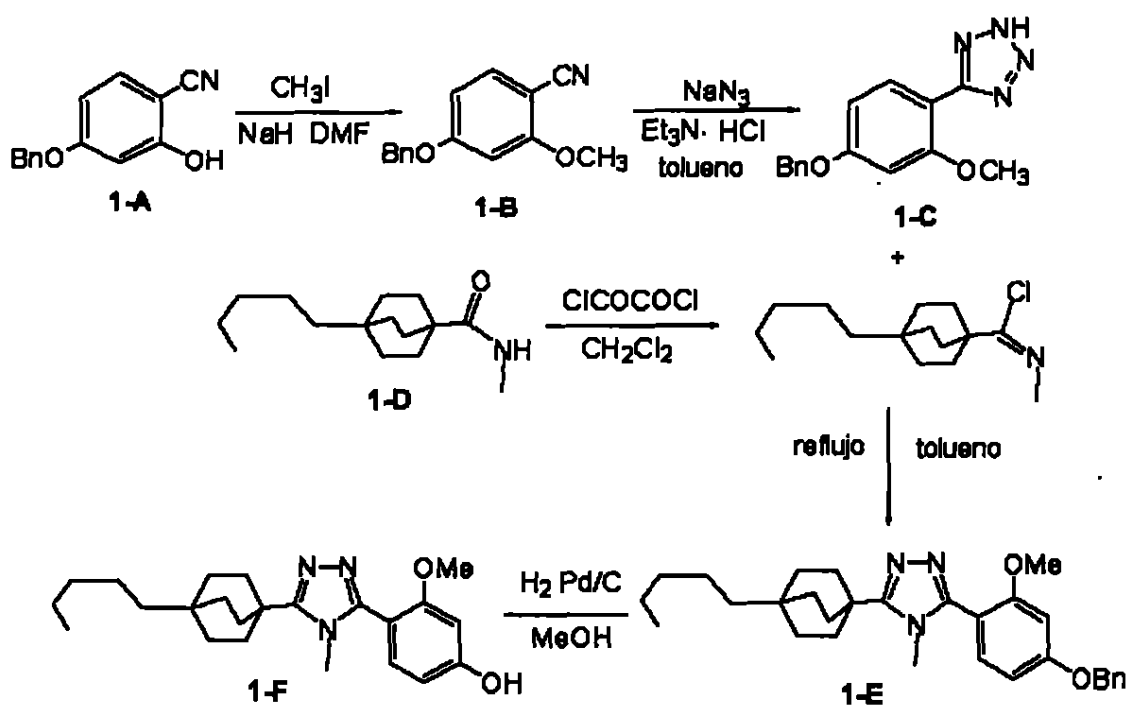
Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención, y no se considera que limiten el alcance de la invención en modo alguno.

5

EJEMPLO 1



3-Metoxi-4-[4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol (1-F)



Etapa A:

Se añadió de una vez hidruro de sodio (dispersión al 60%, 2,17 g, 54,2 mmol) a una solución agitada magnéticamente de 4-benciloxi-2-hidroxibenzonitrilo (1-A, documento WO 00/69841) (7,95 g, 35,3 mmol) y yodometano (5,43 ml, 87,2 mmol) en DMF (90 ml) enfriada a -5°C . La mezcla se agitó durante 30 min, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales. La mayoría de la DMF se retiró a vacío, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada y se secaron (MgSO_4). Después de la retirada del disolvente a vacío, el residuo se trituró con hexano y se cromatografió en gel de sílice con hexanos- CH_2Cl_2 (2:3), proporcionando 4-benciloxi-2-metoxibenzonitrilo (1-B).

EM: m/z 240 ($\text{M}+1$); RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,47 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,36-7,45 (m, 5H), 6,58 (dd, 1H, $J = 2,3, 8,4$ Hz), 6,57 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 5,10 (s, 2H), 3,88 (s, 3H) ppm.

Etapa B:

Se calentó a 110°C durante 48 h una suspensión vigorosamente agitada de 4-benciloxi-2-metoxibenzonitrilo (1-B) (1,20 g, 5,0 mmol), azida de sodio (732 mg, 11,3 mmol), y clorhidrato de trietilamina (1,54 g, 11,3 mmol) en tolueno (6 ml) a 110°C durante 48 h. La suspensión marrón se enfrió, se añadió

agua (15 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó y se extrajo con agua (5 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron aproximadamente a pH 1 con HCl concentrado. La goma que precipitó inicialmente solidificó tras agitación durante 30 min. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando 5-[4-(benciloxi)-2-metoxifenil]-2*H*-tetrazol (1-C). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 12,0 (s m a, 1H), 7,37 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,34-7,48 (m, 5H), 6,78 (dd, 1H, *J* = 2,3, 8,7 Hz), 6,70 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz), 5,15 (s, 2H), 4,05 (s, 3H) ppm.

Etapa C:

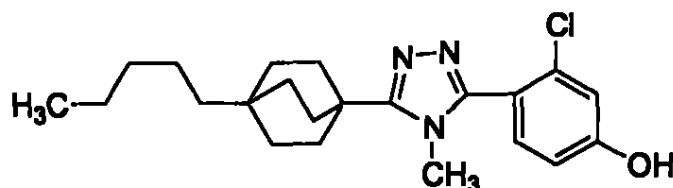
Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (3,49 ml, 40 mmol) a una solución de *N*-metil-4-pentilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida (1-D) (952 mg, 4,0 mmol) en CH₂Cl₂ seco a temperatura ambiente. Después de cesar el vigoroso desprendimiento de gas, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El CH₂Cl₂ se retiró a vacío a temperatura ambiente y después a 50°C. El residuo espeso transparente se disolvió en tolueno (8 ml) y se añadió 5-[4-(benciloxi)-2-metoxifenil]-2*H*-tetrazol (1-C) (1,13 g, 4,0 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante 9 h. La mezcla se enfrió, y el precipitado sólido se filtró, se lavó con tolueno y se secó, proporcionando la sal clorhidrato de triazol. La sal se repartió entre CH₂Cl₂ y K₂CO₃ acuoso al 10%. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos combinados de CH₂Cl₂ se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice con 5% de MeOH/CH₂Cl₂, proporcionando 3-[4-(benciloxi)-2-metoxifenil]-4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol (1-E). EM: *m/z* 474 (*M*+1); RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,33-7,47 (m, 6H), 6,65 (dd, 1H, *J* = 2,3, 8,5 Hz), 6,60 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz), 5,10 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,08 (m, 6H), 1,51 (m, 6H), 1,00-1,35 (m, 8H), 0,89 (t, 3H, *J* = 7,2) ppm.

Etapa D:

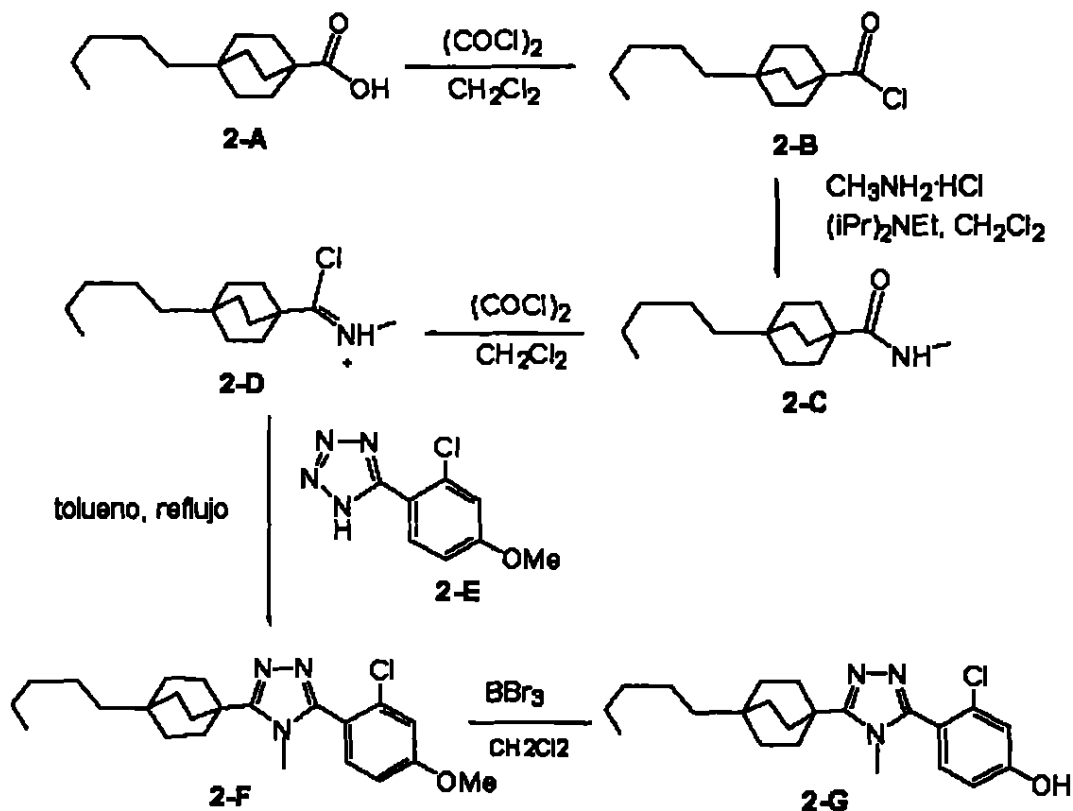
Se hidrogenó durante 19 h una solución de 3-[4-(benciloxi)-2-metoxifenil]-4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol (1-E) (272 mg, 0,572 mmol) en MeOH (8 ml) con catalizador Pd/C al 10% (27 mg) a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se filtró y se lavó con MeOH. El MeOH se retiró a vacío, proporcionando 3-metoxi-4-[4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]fenol (1-F). EM: *m/z* 384 (*M*+1); RMN-¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 9,94 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, *J* = 8,3), 6,53 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 6,46 (dd, 1H, *J* = 2,2, 8,2 Hz), 3,72 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 1,95 (m,

6H), 1,44 (m, 6H), 1,07-1,33 (m, 8H), 0,86 (t, 3H, $J = 7,2$).

EJEMPLO 2



3-Cloro-4-[4-metil-5-(4-pentilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol (2-G)



5

Etapas A:

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (505 μ l, 5,79 mmol) a una mezcla de ácido 4-pentilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (2-A) en cloruro de metileno (10 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró a vacío, proporcionando cloruro de 4-pentilbiciclo[2.2.2]octano-1-carbonilo (2-B). RMN- ^{1} H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (t, 3H); 1,21 (m, 8H); 1,45 (m, 6H); 1,88 (m, 6H) ppm.

10

Etapas B:

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,44 ml, 11,1 mmol) a una mezcla de ácido 4-pentilbicio[2.2.2]octano-1-carboxílico (2-A) (1,09 g, 4,45 mmol) y clorhidrato de metilamina (1,5 g, 22,3 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), y la
 5 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de diluir con cloruro de metileno, la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando *N*-metil-4-pentilbicio[2.2.2]octano-1-carboxamida (2-C). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (t, 3H); 1,22 (m, 8H); 1,43 (m, 6H); 1,77 (m, 6H); 2,82 (d, 3H) ppm.

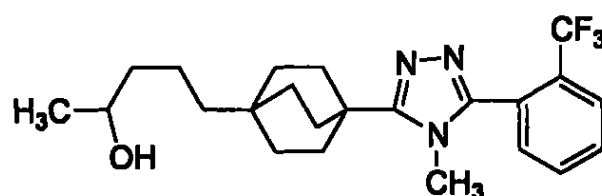
10 Etapas C:

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (846 µl, 9,7 mmol) a una solución de *N*-metil-4-pentilbicio[2.2.2]octano-1-carboxamida (2-C) (230 mg, 0,97 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente y el reactivo en exceso se retiraron a vacío,
 15 proporcionando cloruro de *N*-metil-4-pentilbicio[2.2.2]octano-1-carboximidol (2-D). Se añadió tolueno (1,5 ml) seguido de 5-(2-cloro-4-metoxifenil)-1*H*-tetrazol (2-E) (204 mg, 0,97 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se filtró, se lavó con tolueno frío, hexano, se disolvió en cloruro de metileno, se secó
 20 (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando 3-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-5-(4-pentilbicio[2.2.2]oct-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol (2-F). Espectro de masas: 402 (M + 1); RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,94 (t, 3H); 1,27 (m, 8H); 1,56 (m, 6H); 2,13 (m, 6H); 3,56 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 6,95 (dd, 1H); 7,07 (d, 1H); 7,43 (d, 1H).

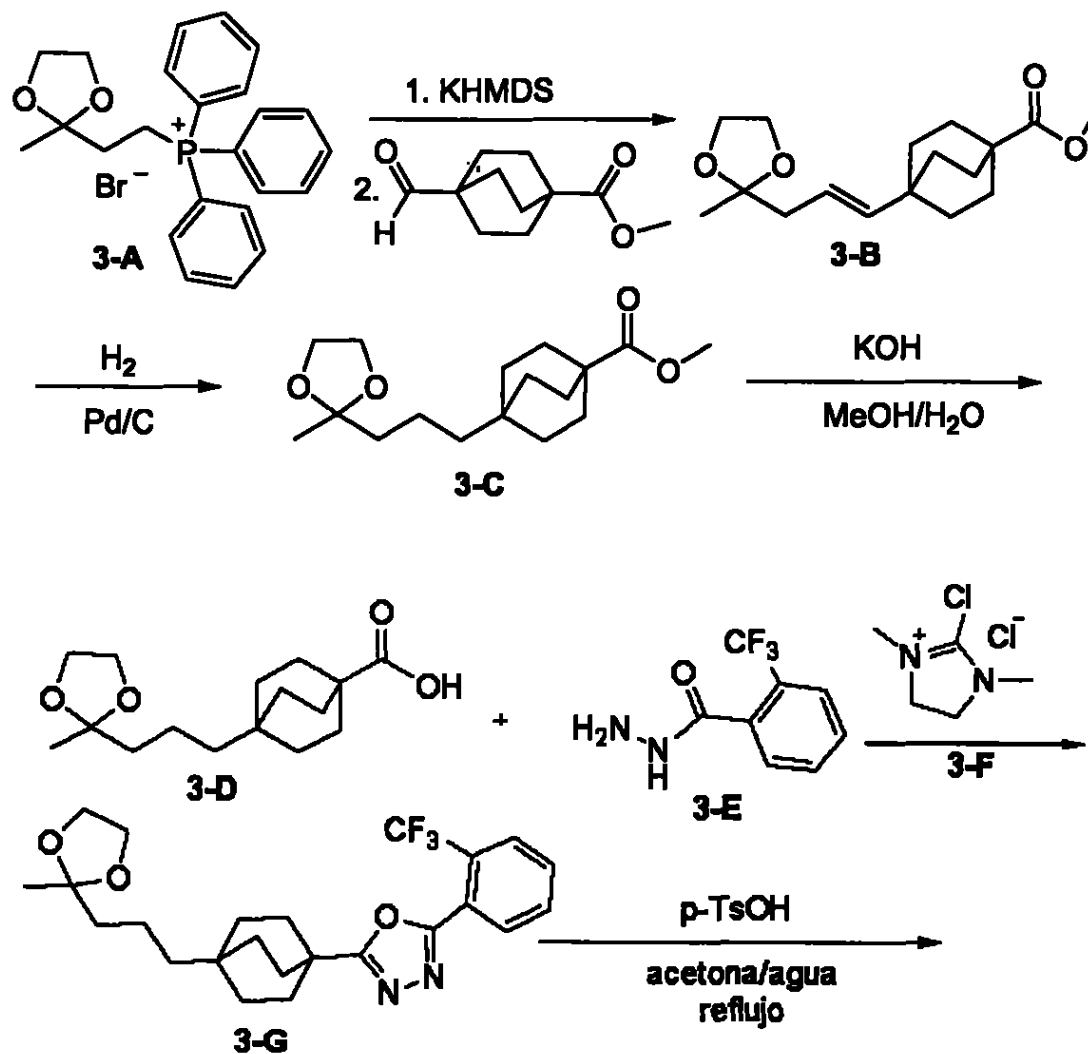
25 Step D:

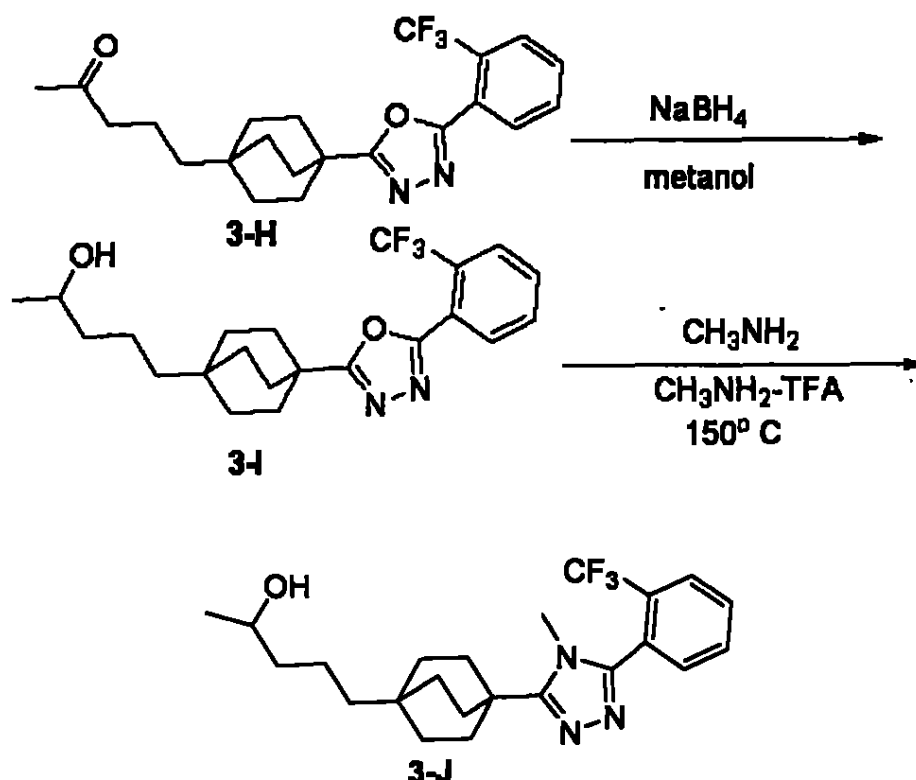
Se añadió gota a gota tribromuro de boro (135 µl, 1,43 mmol) a una solución de 3-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-5-(4-pentilbicio[2.2.2]oct-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol (2-F) (287 mg, 0,714 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La solución se lavó
 30 con agua, 10% de NaHCO₃, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 5% de MeOH/cloruro de metileno), proporcionando 3-cloro-4-[4-metil-5-(4-pentilbicio[2.2.2]oct-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]fenol (2-G). Espectro de masas: 388 (M + 1); RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (t, 3H); 1,26 (m, 8H); 1,56 (m, 6H); 2,13 (m, 6H); 3,58 (s, 3H); 6,69 (dd, 1H); 6,92 (d, 1H); 7,09 (d, 1H) ppm.
 35

EJEMPLO 3



5 5-(4-(1-Metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1-H-1,2,4-triazol-3-il)biciclo[2.2.2]oct-1-il)pentan-2-ol (3-J)





Etapas A:

- Se agitó bromuro de [2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)etil](trifenil)fosfonio (3-A, Synthesis: 532 (1986)) (5,99g , 12,7 mmol) en THF seco (200 ml). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (20,4 ml, solución 2 M en tolueno, 10,2 mmol). La reacción se permitió agitar durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C. Se añadió 4-formilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo a -78°C mediante una cánula. La reacción se permitió calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. El volumen se redujo mediante evaporación del THF a vacío. Se añadieron 100 ml de agua. La mezcla se recubrió después con 100 ml de dietiléter. El éter se extrajo y se secó (MgSO₄). El producto (4-[(1E)-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)prop-1-enil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (3-B)) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con 10/90 de mezcla acetato de etilo-hexano.

Etapas B:

- Se agitó 4-[(1E)-3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)prop-1-enil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (3-B) (1,1 g) en etanol (75 ml). Se añadió una punta de espátula de Pd sobre carbón al 10% (150 mg). Se añadió un balón de hidrógeno y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 h. El

paladio sobre carbón se filtró y el etanol se retiró a vacío, proporcionando 4-[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (3-C).

Etapas C:

- 5 Se agitó 4-[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (3-C) (1,0 g, 3,38 mmol) en una solución de 90% de metanol y 10% de agua (50 ml). Se añadió hidróxido de potasio en exceso (2,0 g). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla enfriada se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (100 ml) y después se lavó dos veces con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄). Se retiró el acetato de etilo a vacío, proporcionando ácido 4-[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (3-D) puro.

Etapas D:

- 15 Se combinó ácido 4-[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (3-D) (0,200 g, 0,708 mmol) con hidrazida 2-(trifluorometil)benzoica (3-E) (0,173 g, 0,847 mmol) y se destilaron azeotrópicamente dos veces con tolueno. La mezcla se agitó después en cloruro de metileno seco (10 ml). Se añadió cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (3-F) (0,718 g, 4,25 mmol) seguido de 1,184 ml de trietilamina. La reacción se permitió agitar durante 2 h. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua. El oxadiazol resultante, 2-{4-[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol (3-G) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con una mezcla 50-50 de acetato de etilo-hexano.

Etapas E:

- 25 Se agitó 2-{4-[3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)propil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol (3-G) (0,158 g) en una mezcla de 90% de acetona/10% de agua (20 ml). Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (10 mg) a la solución. La reacción se calentó a reflujo durante 1 h. El volumen se redujo mediante la evaporación de acetona a vacío. La mezcla se recubrió después con acetato de etilo (25 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml). La fase de acetato de etilo se extrajo y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío, proporcionando 5-(4-{5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[2.2.2]oct-1-il)pentan-2-ona (3-H) pura.

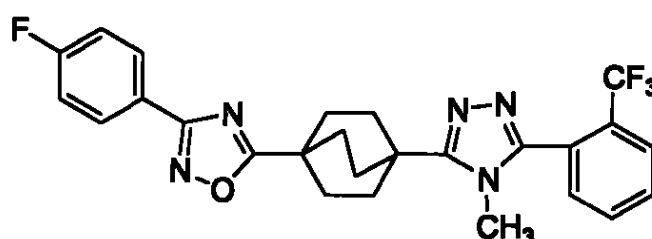
Etapas F:

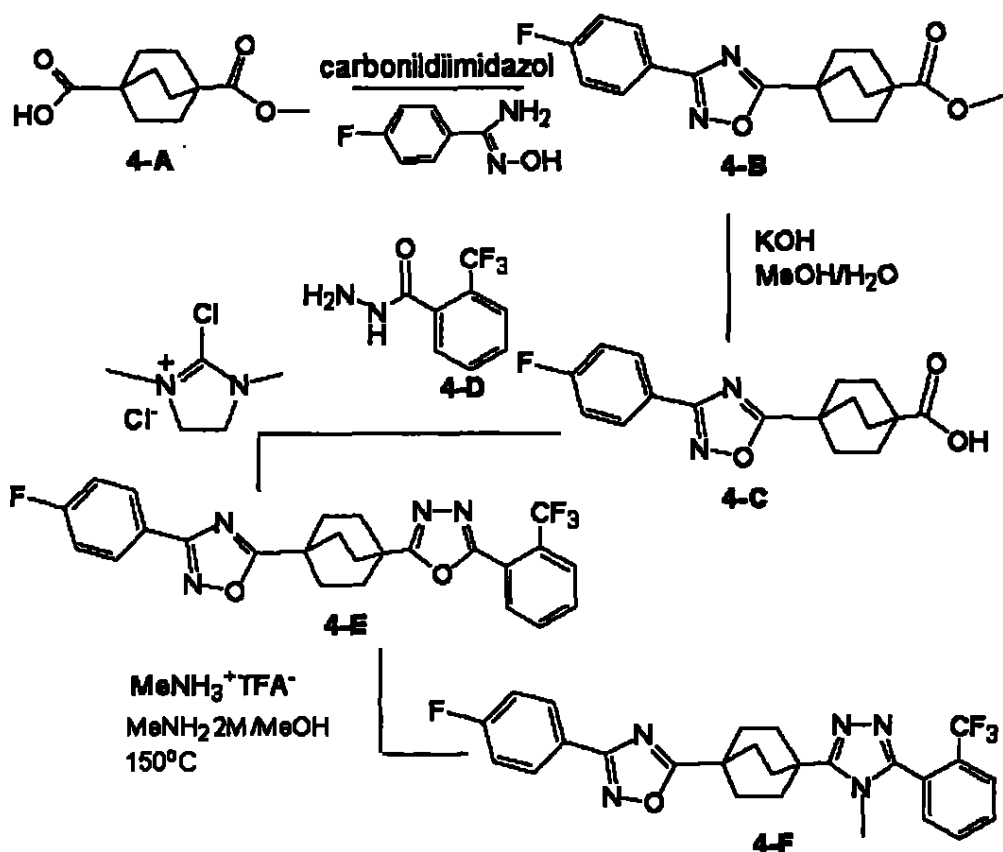
Se agitó 5-(4-{5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[2.2.2]-oct-1-il)pentan-2-ona (3-H) (0,072 g) en metanol (2 ml) a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (20 mg). La reacción se permitió agitar a temperatura ambiente. La mezcla se recubrió después con acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). La fase de acetato de etilo se extrajo y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró a vacío, proporcionando 5-(4-{5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[2.2.2]oct-1-il)pentan-2-ol (3-I) puro.

Etapas G:

Se dispuso 5-(4-{5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[2.2.2]oct-1-il)pentan-2-ol (3-I) (50 mg) en un vial sellado en una solución de metilamina 2 M en metanol (2,5 ml). Se añadió una pequeña punta de espátula de sal TFA de metilamina y el vial se selló. El vial sellado se calentó a 150°C durante 3 d. La reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL), se lavó con agua (15 mL), y se secó (MgSO₄). El acetato de etilo se retiró a vacío. El producto, 5-(4-{1-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1-*H*-1,2,4-triazol-3-il}biciclo[2.2.2]oct-1-il)pentan-2-ol (3-J), se purificó mediante HPLC en fase inversa en una columna de sílice C-18 utilizando un gradiente de acetonitrilo-agua tamponado con 0,1% de ácido trifluoroacético. El efluente que contiene el triazol puro se alcalinizó con 10% NaHCO₃, se evaporó a vacío para retirar la mayoría del acetonitrilo y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y se evaporó, y el residuo se secó a vacío, proporcionando el compuesto deseado. EM (ISE⁺) = 422,5 (M+1); RMN-1H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,21 (2H, m), 1,23 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,29 (2H, m), 1,57 (6H, m), 2,13 (6H, m), 3,47 (3H, s), 3,85 (1H, m), 7,51 (1H, m), 7,70 (2H, m), 7,85 (1H, m) ppm.

EJEMPLO 4





Etapa A:

- Se añadió 1,1'-carbonylimidazol (1,04 g, 6,41 mmol) a una suspensión de ácido 4-(metoxycarbonyl)bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (4-A) (0,906 g, 4,27 mmol) en diclorometano (20 ml). La reacción se volvió instantáneamente una solución transparente con desprendimiento de gas. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió 4-fluorobenzamidoxima (1,98 g, 12,8 mmol). Se continuó la agitación durante una noche. La mezcla se concentró después y el residuo se calentó a reflujo en tolueno durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó utilizando hexano/acetato de etilo como eluyente (7/1), proporcionando 4-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (4-B) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,96-1,99 (m, 6H), 2,08-2,14 (m, 6H), 3,71 (s, 3H), 7,16-7,20 (m, 2H), 8,08-8,10 (m, 2H) ppm. EM-ISE *m/z* (M + H) 349,2.

Etapa B:

Se trató el éster (4-B) (1,01 g, 3,06 mmol) con KOH (0,52 g, 9,18 mmol) en metanol/agua (95/5, 20 ml). Después, se calentó a 60°C durante 12 h, se

concentró la mezcla de reacción, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl 1 N y precipitó un sólido blanco. Se recogió el sólido ácido 4-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (4-C) y se secó
 5 adicionalmente mediante coevaporación con tolueno. EM-ISE m/z (M + H) 317,2.

Etapas C:

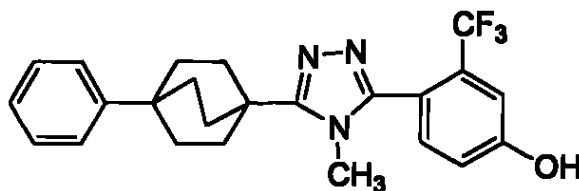
Se coevaporó en primer lugar una mezcla del ácido (4-C) (138,9 mg, 0,439 mmol) e hidrazida 2-(trifluorometil)benzoica (4-D) (89,7 mg, 0,439 mmol)
 10 tres veces con tolueno. Se añadió diclorometano (7 ml) a la mezcla como disolvente. Se añadió a la suspensión resultante cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (743 mg, 4,39 mmol) seguido de trietilamina (1,2 ml, 8,78 mmol). La mezcla se permitió agitar a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 48 h para asegurar la terminación de la reacción. La mezcla
 15 de reacción se diluyó después con diclorometano, se lavó con agua, HCl 1 N, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y finalmente salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (3/1) como eluyente, proporcionando 3-(4-fluorofenil)-5-(4-{5-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1,2,4-oxadiazol (4-E) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2,25 (s, 12H), 7,21 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,11-8,15 (m, 3H) ppm. EM-ISE m/z (M + H) 485,2.

Etapas D:

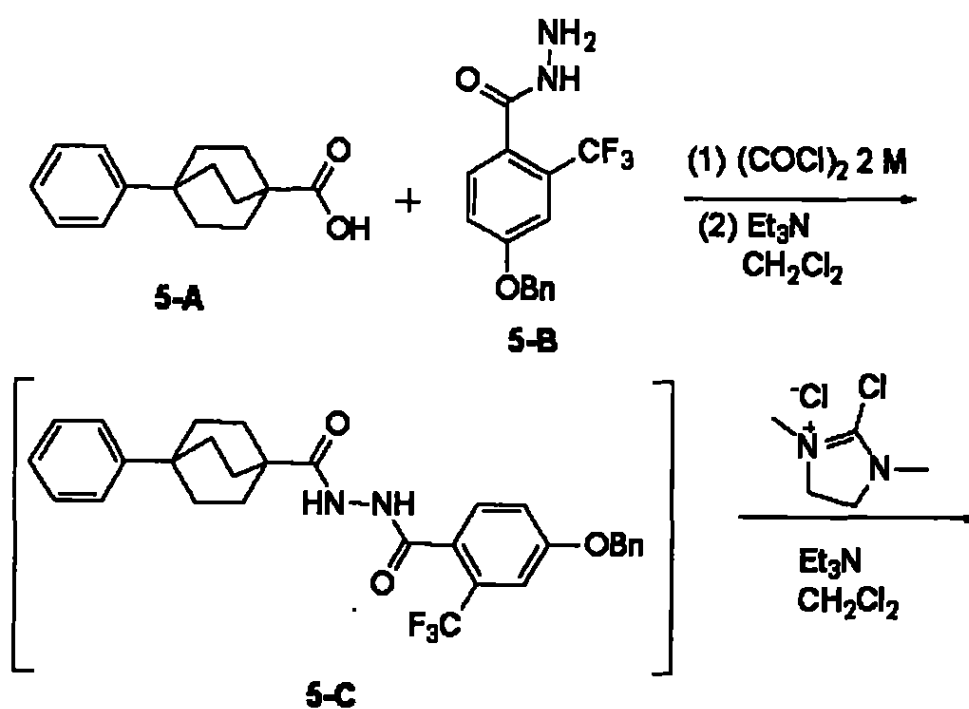
Se calentó a 150°C una mezcla del 1,2,4-oxadiazol anterior (4-E) (115,2 mg, 0,238 mmol) y la sal de ácido trifluoroacético de metilamina (1,73 g, 11,9 mmol) en una solución 2 M de metilamina en metanol (4 ml) en un tubo sellado durante 48 h. Después se concentró la mezcla, y el residuo se suspendió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Los extractos orgánicos se concentraron y el residuo se purificó
 30 utilizando HPLC en fase inversa con acetonitrilo/agua (40-80%) tamponado con TFA. Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se neutralizaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se liofilizaron con acetonitrilo/agua, proporcionando 3-(4-fluorofenil)-5-(4-{4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1,2,4-oxadiazol (4-
 35

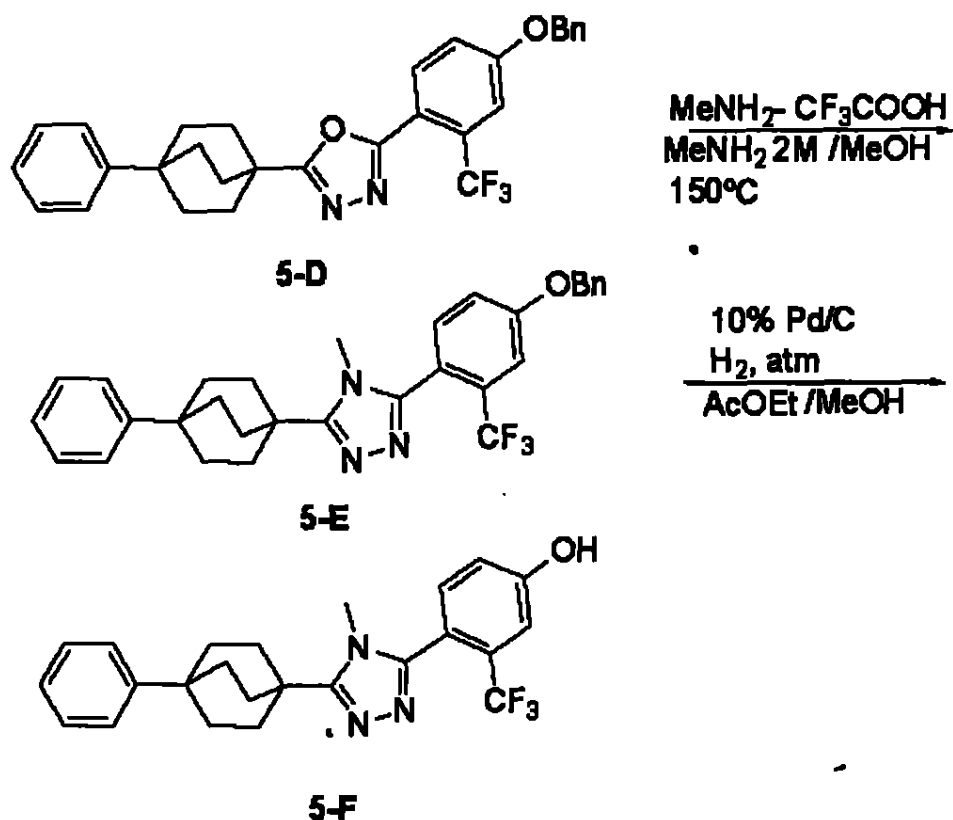
F). RMN- ^1H (CDCl_3) δ 2,25-2,35 (m, 12H), 3,53 (s, 3H), 7,21 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 8,13 (m, 2H). EM-ISE m/z ($M + H$) 498,2.

5

EJEMPLO 5

4-[4-Metil-5-(4-fenilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-3-(trifluorometil)-fenol (5-F)





Preparación de ácido 4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (5-A)

Referencia bibliográfica:

Chapman, N.B, Sotheeswaran, S., y Toyne, K.J, J.Org.Chem, 35: 917-923
5 (1970)

Etapas A:

Se añadió cloruro de oxalilo 2 M en cloruro de metileno (0,61 ml, 1,22 mmol) a una solución agitada magnéticamente de ácido 4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (5-A) (70 mg, 0,30 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron dos gotas de DMF catalítica para catalizar la reacción. La reacción se agitó durante 30 min y se retiraron disolvente y reactivo a vacío. Se añadió cloruro de metileno (1 ml) al residuo, seguido de hidrazida 4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)benzoica (5-B) (141 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,46 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, proporcionando el intermedio 5-C, *N*-[4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-4-fenilbiciclo[2.2.2]octano-1-carbohidrazida, que no se aisló. Se añadieron después al producto bruto (5-C) cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (257 mg, 1,52 mmol), más trietilamina

(0,42 ml, 3,04 mmol), y cloruro de metileno (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó después con cloruro de metileno (30 ml) y se lavó con agua (30 ml) dos veces y con salmuera (30 ml) una vez. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con cloruro de metileno (25 ml) una vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se cromatografió en sílice con 10% de acetato de etilo en hexanos como eluyente, proporcionando 2-[4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-fenilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-1,3,4-oxadiazol (5-D). EM: m/z 505 ($M+1$).

10 Etapa B:

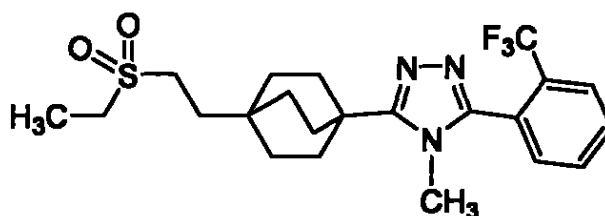
Se suspendieron la sal trifluoroacetato de metilamina (380 mg, 2,61 mmol) y 2-[4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-fenilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-1,3,4-oxadiazol (5-D) en una solución 2 M de metilamina en metanol (1,3 ml, 2,61 mmol), y se calentó a 150°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se disolvió después en metanol (8 ml) y se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando un gradiente de elución con 10% de acetonitrilo (0,1% de TFA)/agua (0,1% de TFA) a 100% de acetonitrilo (0,1% de TFA) durante 10 min (20 ml/min). Las fracciones que contenían producto se repartieron entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml) y cloruro de metileno (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (15 ml) tres veces, se secó (MgSO_4), y el disolvente se retiró a vacío, proporcionando 3-[4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-5-(4-fenilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol (5-E). EM: m/z 518 ($M+1$).

Etapa C:

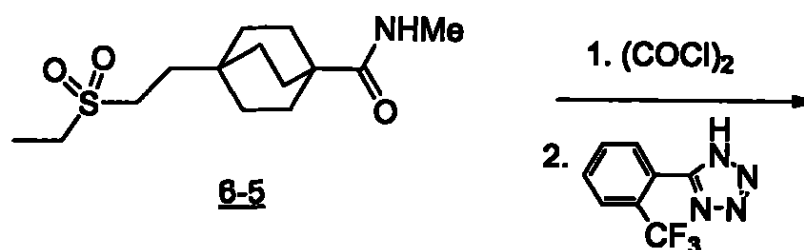
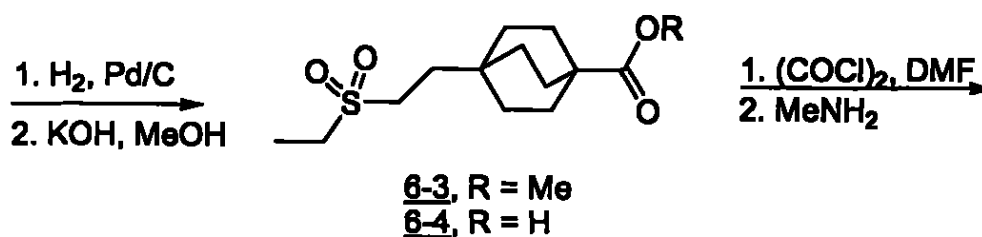
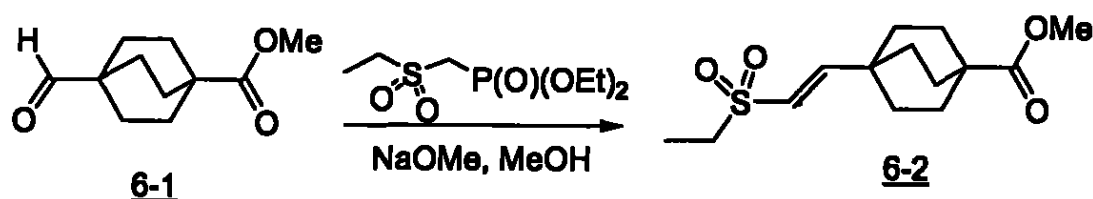
Se disolvió el 3-[4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)fenil]-4-metil-5-(4-fenilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol (5-E) (27 mg, 0,05 mmol) en acetato de etilo/metanol (1:1, 4 ml), al que se añadió paladio sobre carbón al 10% (4 mg). La reacción se dispuso en atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 3 h a temperatura y presión ambientales. Después de una evacuación apropiada de la atmósfera de hidrógeno, el paladio se filtró a través de un auxiliar de

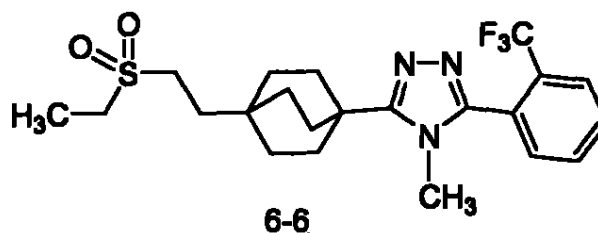
filtración con metanol (40 ml). El filtrado se recogió y el disolvente se retiró a vacío, proporcionando 4-[4-metil-5-(4-fenilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-3-(trifluorometil)fenol (5-F). EM: m/z 428 (M+1); RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,92 (6H, m), 2,11 (6H, m), 3,41 (3H, s), 7,17 (2H, m), 7,24 (1H, m), 7,31 (2H, m), 7,38 (3H, m) ppm.

EJEMPLO 6



10 3-(4-[2-(Etilsulfonil)etil]biciclo[2.2.2]oct-1-il)-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol (6-6)





Etapas A:

Se disolvieron (etilsulfonometano)fosfonato de dietilo (1,12 g, 4,6 mmol) (Popoff, I. C. *et al.* J. Org. Chem. 34: 1128-30 (1969)) y 4-carbometoxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxaldehído (**6-1**) (0,82 g, 4,2 mmol) (Adcock, W., Kok, G. B. J. Org. Chem. 50: 1079-1087 (1985)) en 8 ml de metanol absoluto. La mezcla se dispuso en atmósfera de nitrógeno, se enfrió en un baño de hielo y se trató con una solución 0,5 M de metóxido de sodio en metanol (8,8 mL, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 4 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se trató después con 2 ml de agua y se permitió reposar en el refrigerador durante una noche. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con una pequeña cantidad de MeOH/agua 1:1. El sólido blanco resultante se recogió y secó a vacío, proporcionando la sulfona insaturada **6-2**. EM (ISEI⁺) = 287 (M+1).

Etapas B:

Se disolvió la sulfona **6-2** (880 mg, 3,08 mmol) en una mezcla 1:2 de acetato de etilo/metanol (30 ml), se dispuso en atmósfera de nitrógeno, después se trató con Pd/C al 10% (800 mg). La reacción se dispuso en atmósfera de hidrógeno y se agitó vigorosamente durante 90 min. La solución resultante se filtró a través de celite, se lavó con metanol y acetato de etilo y se evaporó, proporcionando 4-[2-(etilsulfonil)etil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (**6-3**) en forma de un sólido blanco.

Etapas C:

Se disolvió el éster **6-3** (880 mg, 3 mmol) en una solución de 10% de agua/metanol (100 ml) y se trató con 1 g de hidróxido de potasio. La reacción se calentó a 60°C durante 1 h, después a 45°C durante una noche. La mezcla se concentró a vacío y después se acidificó a pH 2 con HCl 1 M y se extrajo con tres partes de cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron, proporcionando ácido

4-[2-(etilsulfonil)etil]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (6-4).

Etapas D:

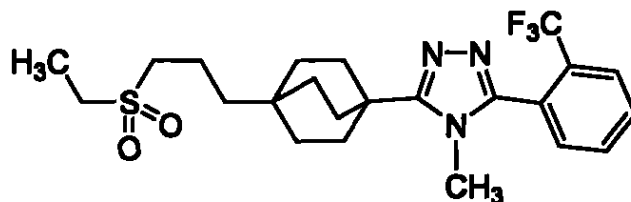
Se disolvió el ácido carboxílico 6-4 (810 mg, 2,96 mmol) en 12 ml de cloruro de metileno anhidro en atmósfera de nitrógeno, se trató con cloruro de oxalilo (2M en cloruro de metileno, 4,4 ml, 8,8 mmol) y posteriormente con 5 gotas de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 90 min, después se evaporó y se dispuso a vacío durante 20 min. El cloruro de ácido se disolvió en cloruro de metileno anhidro (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y después se trató gota a gota con una solución de metilamina (2 M en THF, 8,9 mL, 17,8 mmol). Tras la adición de la amina, se retiró el baño de refrigeración y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó después con 200 ml de cloruro de metileno y se lavó con HCl 1 N, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 3,5% de metanol en cloruro de metileno, proporcionando 4-[2-(etilsulfonil)etil]-N-metilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida 6-5 en forma de un polvo blanco. EM (ISE⁺) = 288 (M+1).

Etapas E:

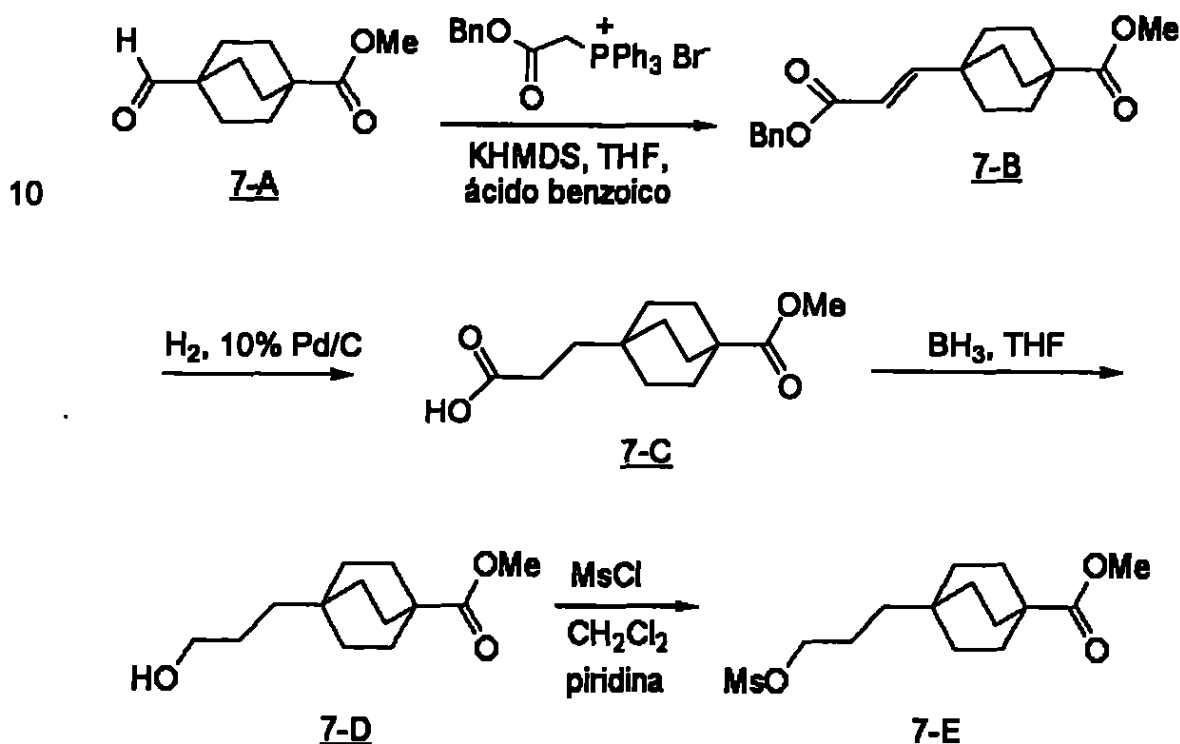
Se disolvió la metilamida 6-5 (220 mg, 0,77 mmol) en cloruro de metileno anhidro (2 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (2 M en cloruro de metileno, 0,77 ml, 1,54 mmol) y DMF (2 gotas). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después el disolvente se retiró mediante evaporación a presión reducida. El residuo se redisolvió en tolueno anhidro (2 ml) y se trató con 5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-tetrazol (214 mg, 1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado de color crema se filtró y lavó, proporcionando 300 mg de producto bruto en forma de la sal HCl. La sal se suspendió en cloruro de metileno/HCl 1 N y la fase acuosa se lavó con dos partes adicionales de cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron y evaporaron, y el residuo se cromatografió mediante cromatografía de gel de sílice ultrarrápida. La elución se llevó a cabo con un gradiente en el intervalo de 0 a 5% de metanol/cloruro de metileno. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron, proporcionando 3-{4-[2-(etilsulfonil)etil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol (6-6) en forma de un polvo blanco.

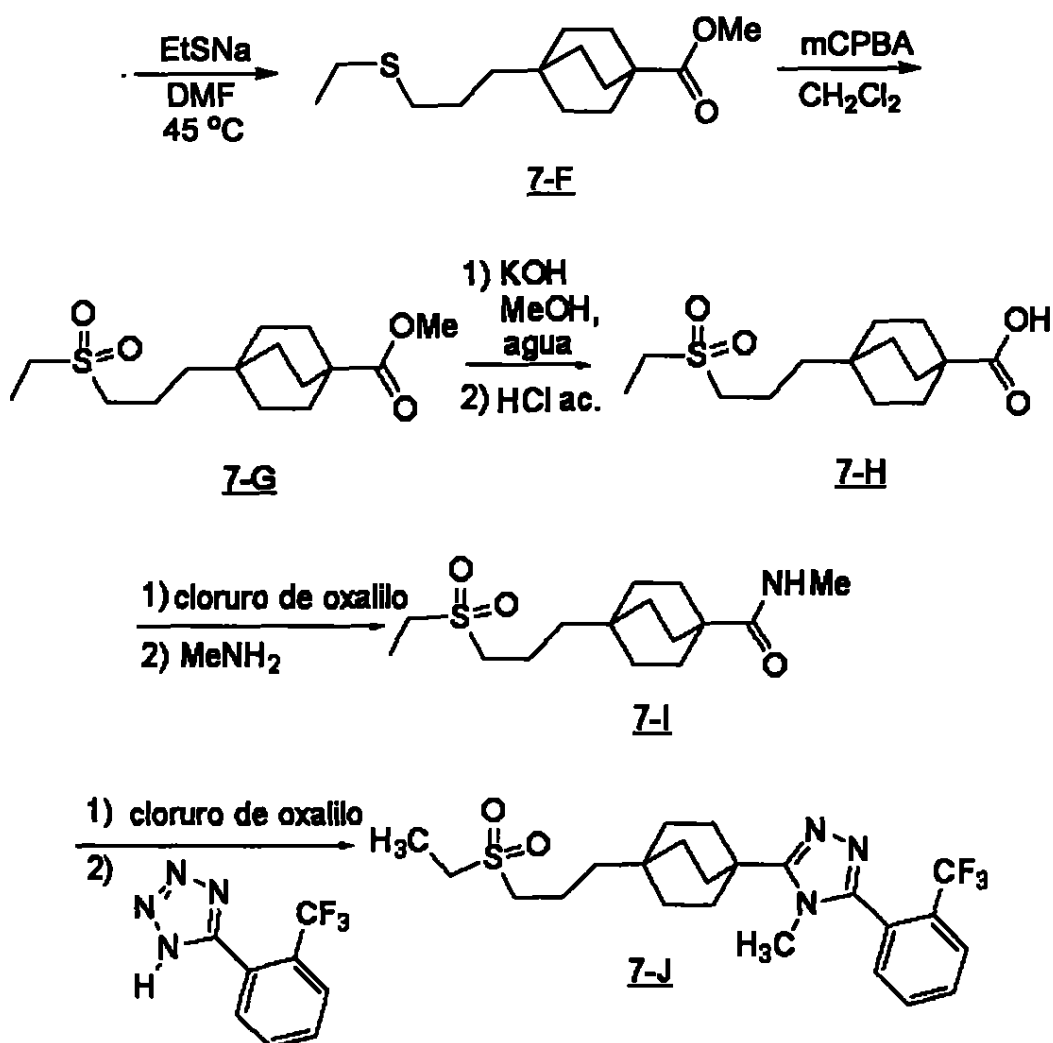
EM (ISE⁺) = 456,2 (M+1); RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,63 (6H, m), 1,78 (2H, m), 2,19 (6H, m), 2,96 (2H, m), 3,05 (2H, c, J=7,2 Hz), 3,50 (3H, s), 7,56 (1H, m), 7,72 (2H, m), 7,87 (1H, m) ppm.

5

EJEMPLO 7

3-[4-[3-(Etilsulfonil)propil]biciclo[2.2.2]oct-1-il]-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol (7-J)





5

Etapas A:

- Se destiló azeotrópicamente bromuro de (benciloxycarbonilmetil)-trifenilfosfonio (4,6 g, 9,4 mmol) dos veces con tolueno y después se suspendió en 30 ml de THF seco. Se añadió gota a gota hexametildisilazida de potasio (0,5 M en tolueno, 16,8 ml, 8,4 mmol) a temperatura ambiente y la solución amarilla se permitió agitar durante 1 h, después de lo cual se volvió blanca lechosa. Se preparó una solución de 4-carbometoxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxaldehído (**7-A**) (0,50 g, 2,55 mmol) (Adcock, W., Kok, G. B. *J. Org. Chem.* 50: 1079-1087 (1985)) y ácido benzoico (0,015 g, 0,13 mmol) en 2 ml de THF seco, y se añadió gota a gota mediante jeringuilla a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 90°C y se permitió agitar a temperatura de reflujo, después de lo cual la mezcla se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y se lavó

consecutivamente con partes de 50 ml de HCl 1 N (dos veces), bicarbonato de sodio ac. saturado y salmuera. La fase orgánica se secó utilizando sulfato de magnesio, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se cromatografió en sílice, eluyendo con un gradiente de 5% a 10% de acetato de etilo en hexano, proporcionando 4-[(1E)-3-(benciloxi)-3-oxoprop-1-en-1-il]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (7-B) en forma de un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,4 (5H, m), 6,94 (1H, d, J = 17 Hz), 5,77 (1H, d, J = 17 Hz), 5,21 (2H, s), 3,69 (3H, s), 1,86 (6H, m), 1,63 (6H, m) ppm.

10 Etapa B:

Se disolvió el diéster 7-B (0,625 g, 1,90 mmol) en una mezcla 1:1 de acetato de etilo/metanol (30 ml), se dispuso en atmósfera de nitrógeno, después se trató con Pd/C al 10% (500 mg) y 0,1 ml de ácido acético. La reacción se dispuso en atmósfera de hidrógeno y se agitó vigorosamente durante 2 h. La solución resultante se filtró a través de celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de una solución 1 N de NaOH. La fase acuosa se separó y se neutralizó, después se extrajo tres veces con 50 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida, proporcionando ácido 3-[4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.2]oct-1-il]propanoico (7-C). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,62 (3H, s), 2,20 (2H, t ancho, J = 9 Hz), 1,75 (6H, m), 1,47 (2H, t ancho, J = 9 Hz), 1,38 (6H, m) ppm.

Etapa C:

Se disolvió el ácido carboxílico 7-C (400 mg, 1,67 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió gota a gota borano (solución 1 M en THF, 2,17 ml, 1,3 eq.) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se añadió a 50 ml de HCl 1 N y después se extrajo tres veces con 50 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida, proporcionando 4-(3-hidroxipropil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (7-D) bruto, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 3,66 (3H, s), 3,62 (2H, t, J = 6,5 Hz), 1,78 (6H, m), 1,50 (2H, m), 1,41 (2H, m), 1,17 (2H, m) ppm.

35 Etapa D:

Se disolvió el hidroxíster 7-D (430 mg, 1,9 mmol) en 2,5 ml de cloruro de metileno en atmósfera de nitrógeno, se trató con piridina (0,5 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,368 ml, 4,8 mmol) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con HCl acuoso 1 N, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se utilizó el 4-{3-[(metilsulfonil)oxi]propil}biciclo-[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (7-E) bruto así proporcionado sin purificación en la siguiente reacción. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,22 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,68 (3H, s), 3,04 (3H, s), 1,82 (6H, m), 1,70 (2H, m), 1,44 (6H, m), 1,24 (2H, m) ppm.

Etapas E:

Se disolvió el mesilato 7-E (3,30 g, 10,9 mmol) en DMF (20 ml) y se trató con etanotiolato de sodio (1,82 g, 2,17 mmol). La solución se agitó a 45°C durante 3 h, después la mezcla se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó dos veces con HCl 1 N, después con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó, proporcionando 4-[3-(etiltio)propil]-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (7-F) en forma de un aceite bruto que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,68 ppm (3H, s), 2,56 (2H, c, J = 7 Hz), 2,51 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,80 (6H, m), 1,52 (2H, m), 1,42 (6H, m), 1,28 (2H, t, J = 7 Hz), 1,02 (2H, m).

Etapas F:

Se disolvió el sulfuro 7-F (3,0 g, 11 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) y se trató con ácido *m*-cloroperbenzoico (75%, 6,2 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después la mezcla se diluyó con 100 ml de cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, después dos veces con bisulfito de sodio acuoso saturado, después dos veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó, proporcionando 4-[3-(etilsulfonil)propil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (7-G) en forma de un aceite bruto que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,68 ppm (3H, s), 2,56 (2H, c, J = 7 Hz), 2,51 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,80 (6H, m), 1,52 (2H, m), 1,42 (6H, m), 1,28 (2H, t, J = 7 Hz), 1,02 (2H, m) ppm.

Etapa G:

Se disolvió la sulfona 7-G (3,1 g, 10 mmol) en MeOH/agua 9:1 (50 ml) y se trató con hidróxido de potasio (3 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después la mezcla se acidificó con HCl 1 N y se extrajo cuatro veces con 50 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó, proporcionando ácido 4-[3-(etilsulfonil)propil]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (7-H), que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,03 (2H, c, J = 7 Hz), 2,94 (2H, dd, J = 7,5 Hz), 1,84 (8H, m), 1,45 (8H, m), 1,30 (2H, m) ppm.

Etapa H:

Se disolvió el ácido carboxílico 7-H (3,0 g, 11 mmol) en 50 ml de cloruro de metileno anhidro en atmósfera de nitrógeno, se trató con cloruro de oxalilo (2 M en cloruro de metileno, 16,2 ml, 32,4 mmol) y posteriormente con 5 gotas de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 90 min, después se evaporó y se dispuso a vacío durante 20 min. El cloruro de ácido se disolvió en cloruro de metileno anhidro (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y después se trató gota a gota con una solución de metilamina (2 M en THF, 27 mL, 54 mmol). Tras la adición de la metilamina, se retiró el baño de refrigeración y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con 200 ml de cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 3% de metanol en acetato de etilo, proporcionando 4-[3-(etilsulfonil)propil]-N-metilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida 7-I en forma de un polvo blanco. EM (ISE⁺) = 302 (M+1).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 5,56 (1H, s a), 3,02 (2H, c, J = 7 Hz), 2,94 (2H, dd, J = 7,5 Hz), 2,82 (3H, d, J = 4 Hz), 1,80 (8H, m), 1,45 (9H, m), 1,28 (2H, m) ppm.

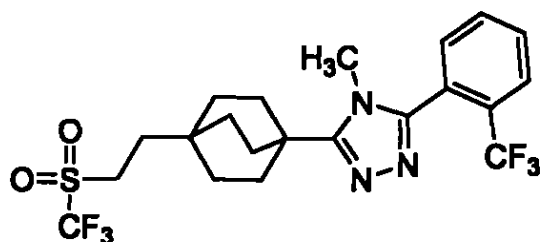
Etapa I:

Se disolvió la metilamida 7-I (0,470 g, 1,56 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (2 M en cloruro de metileno, 1,56 ml, 3,12 mmol) y DMF (2 gotas). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se retiró el disolvente mediante evaporación a presión

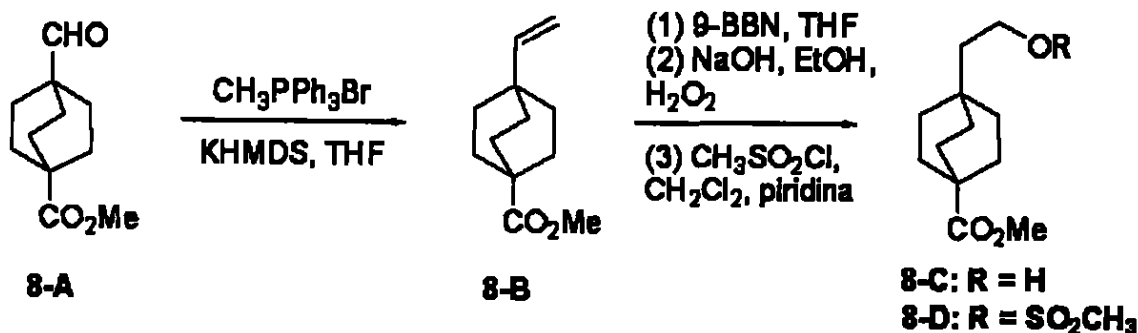
- reducida. El residuo se redisolvió en tolueno anhidro (7 ml) y se trató con 5-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-tetrazol (368 mg, 1,72 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó, proporcionando 300 mg de producto bruto en forma de la sal HCl. La sal se suspendió en cloruro de metileno/HCl 1 N y la fase acuosa se lavó con dos partes adicionales de cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron y evaporaron y el residuo se cromatografió mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápido. La elución se llevó a cabo con un gradiente en el intervalo de 0 a 5% de metanol/cloruro de metileno. Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron, proporcionando 3-{4-[3-(etilsulfonyl)propil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol (**7-J**) en forma de un polvo blanco.

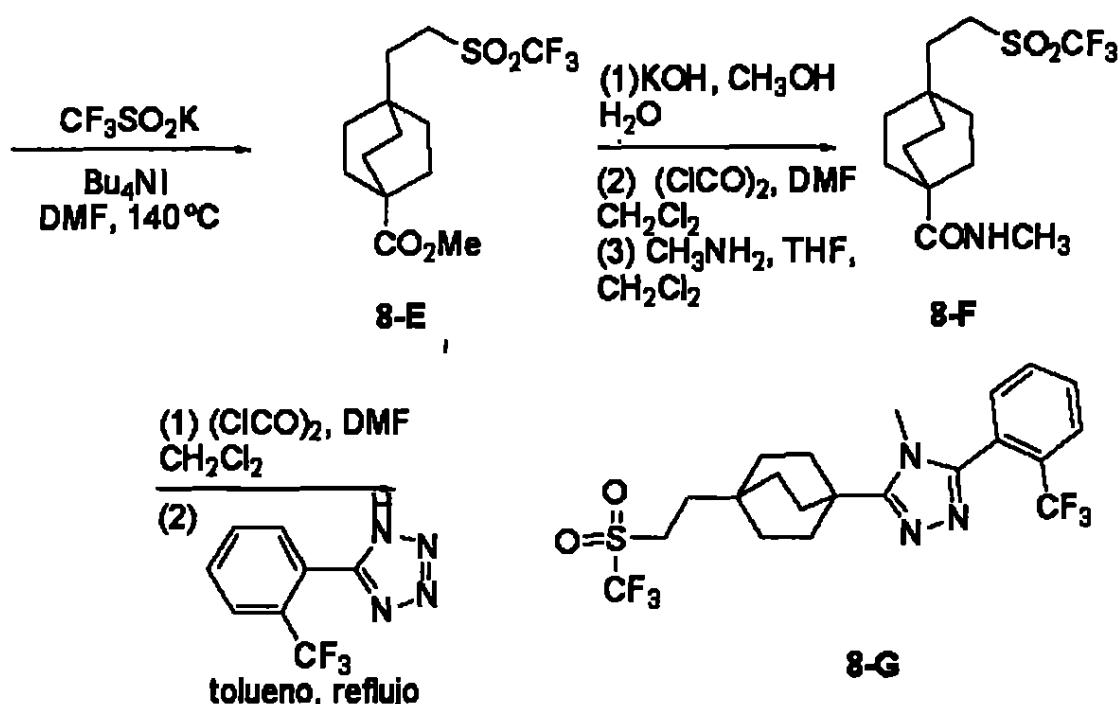
- EM (ISE⁺) = 470,4 (M+1). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,87 (1H, m), 7,72 (2H, m), 7,56 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,05 (2H, c, J=7,2 Hz), 2,96 (2H, m), 2,18 (6H, m), 1,86 (2H, m), 1,62 (6H, m), 1,46 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,36 (2H, m) ppm.

EJEMPLO 8



- 20 4-Metil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-[2-[(trifluorometil)sulfonyl]etil]biciclo[2.2.2]oct-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol (**8-G**)





Etapa A:

Se añadió hexametildisilazida de potasio (0,5 M en tolueno, 48,6 ml) gota a gota durante 5 minutos a una solución agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (9,1 g, 12,8 mmol) en THF (50 ml) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se permitió calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h, después se enfrió de nuevo a 0°C y se trató con 4-formilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo 8-A (Chapman, N. B. *et al.* J. Org. Chem., 1970, **35**, 917) (2,5 g, 12,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se diluyó con AcOEt (350 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso (1 N), bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápido, eluyendo con un gradiente 0-4% de AcOEt/hexanos. El 4-vinilbiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (8-B) resultante se aisló en forma de un aceite transparente incoloro.

Etapa B:

Se añadió gota a gota 9-BBN (0,5 M en THF, 49 ml) a una solución agitada de la olefina 8-B (1,6 g, 8,3 mmol) en THF (20 ml). La solución se permitió agitar a temperatura ambiente durante 18 h, después se trató secuencialmente con etanol (14,5 ml), NaOH acuoso (5 N, 5 ml) y peróxido de

hidrógeno (acuoso al 30%, 9,7 ml). La reacción se acidificó a pH= 2 con HCl acuoso (1 N) y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se destilaron. El alcohol 8-C resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente 30-50% de AcOEt/hexanos y se aisló en forma de un aceite transparente incoloro.

Etapas C:

Se enfrió a 0°C una solución del alcohol 8-C (1,5 g, 7,1 mmol) en CH₂Cl₂ (7,5 ml), piridina (1,5 ml) y se trató gota a gota durante 5 min con cloruro de metanosulfonilo (1,65 ml, 21,3 mmol). La mezcla de reacción se permitió calentar a temperatura ambiente, después se agitó durante 3 h. Se añadió AcOEt (300 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl acuoso (1 N) tres veces, con bicarbonato de sodio acuoso saturado dos veces y con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se destiló, proporcionando 4-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo 8-D en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,52 (6H, m), 1,66 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,84 (6H, m), 3,04 (3H, s), 3,69 (3H, s), 4,29 (2H, t, J = 7,2 Hz) ppm.

Etapas D:

Se calentó a 140°C durante 4 h en atmósfera de nitrógeno una solución de 8-D (0,25 g, 0,86 mmol), trifluorometanosulfonato de potasio (0,3 g, 1,72 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,15 g, 0,4 mmol) en DMF (5 ml). La solución se enfrió después a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt (100 ml) y se lavó con HCl acuoso (1 N) dos veces y salmuera. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se destiló y se cromatografió en gel de sílice ultrarrápido, eluyendo con un gradiente 5-20% de AcOEt/ hexanos. El trifluorometilsulfonato 8-E resultante se aisló en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,50 (6H, m), 1,78 (2H, m), 1,82 (6H, m), 3,17 (2H, m), 3,67 (3H, s) ppm.

Etapas E:

Se convirtió el éster metílico 8-E (0,035 g, 0,11 mmol) en la metilamida 8-F utilizando los procedimientos descritos en el ejemplo 6, etapas C y D. La *N*-metil-4-{2-[(trifluorometil)sulfonil]etil}biciclo[2.2.2]octano-1-carboxamida se aisló en forma de un sólido blanco; EM (ISEI⁺) = 328,2 (M+1).

Etapas F:

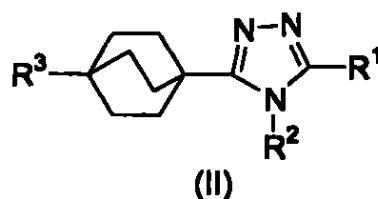
Se convirtió la metilamida 8-F (0,030g, 0,092 mmol) en el triazol 8-G

utilizando los procedimientos descritos en el ejemplo 6, etapa E. Se aisló 4-metil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-5-(4-{2-[(trifluorometil)sulfonyl]etil}bicyclo[2.2.2]oct-1-il)-4H-1,2,4-triazol (8-G) en forma de un polvo blanco; EM (ISEI⁺) = 496,4 (M+1).

5

EJEMPLOS 9-102

Siguiendo procedimientos similares a los descritos anteriormente, se prepararon también los siguientes compuestos de fórmula II:



Nº Ej.	R ₃	R ₂	R ₁	Ión original m/z
9		CH ₃		406
10		CH ₃		352
11		CH ₃		372
12		CH ₃		356
13		CH ₃		368
14		CH ₃		384

15		CH3		416
16		CH3		422
17		CH3		354
18		CH3		382
19		CH3		422
20		CH3		368
21		CH3		354
22		CH3		372
23		CH3		352
24		CH3		398
25		CH3		382
26		CH3		400
27		CH3		398

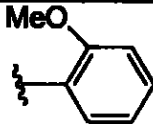
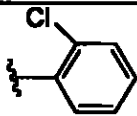
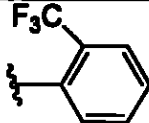
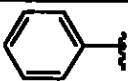
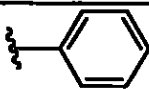
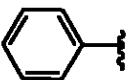
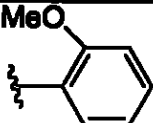
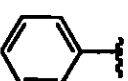
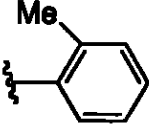
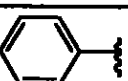
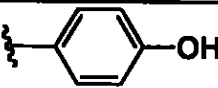
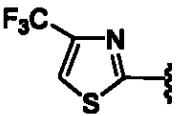
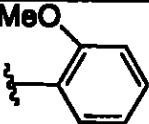
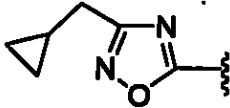
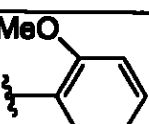
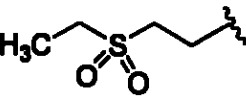
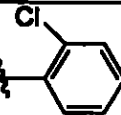
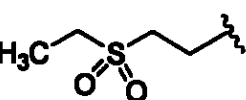
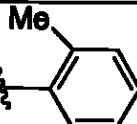
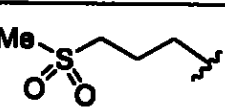
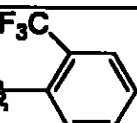
28		CH3		374
29		CH3		374
30		CH3		372
31		CH3		402
32		CH3		436
33		CH3		370
34		CH3		422
35		CH3		382
36		CH3		418
37		CH3		474
38		CH3		363

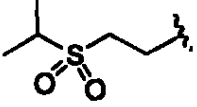
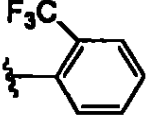
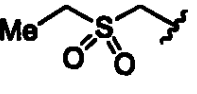
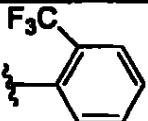
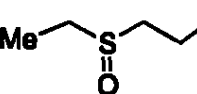
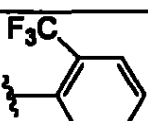
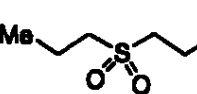
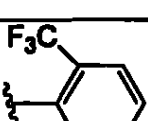
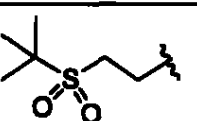
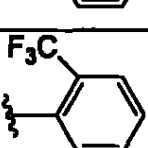
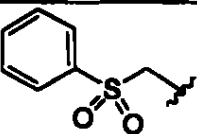
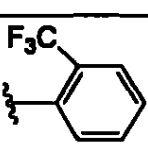
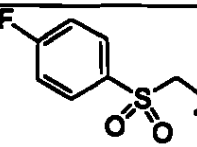
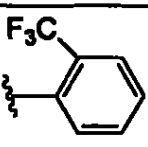
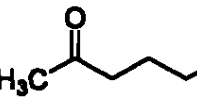
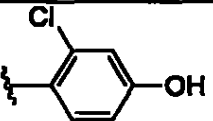
39		CH3		366
40		CH3		339
41		CH3		339
42		CH3		355
43		CH3		340
44		CH3		388
45		CH3		388
46		CH3		378
47		CH3		377
48		CH3		389
49		CH3		377

50		CH ₃		378
51		CH ₂ CH ₃		382
52		CH ₂ CH ₃		366
53				364
54		CH ₃		373
55		CH ₃		389
56				365
57		CH ₃		340
58		CH ₃		378
59		CH ₃		345
60		CH ₃		354

61		CH3		361
62		CH3		356
63		CH3		340
64		CH3		343
65		CH3		338
66		CH3		364
67		CH3		326
68		CH3		312
69		CH3		331
70		CH3		342
71		CH3		326

72		CH ₃		340
73		CH ₃		361
74		CH ₃		356
75		CH ₃		365
76		CH ₃		382
77		CH ₃		358
78		CH ₃		379
79		CH ₃		407
80		CH ₃		438
81	CH ₃	CH ₃		282
82		CH ₃		348

83	H	CH ₃		298
84	H	CH ₃		302
85	H	CH ₃		336
86		CH ₃		344
87		CH ₃		374
88		CH ₃		358
89		CH ₃		360
90		CH ₃		450
91		CH ₃		421
92		CH ₃		422
93		CH ₃		402
94		CH ₃		456

95		CH3		470
96		CH3		442
97		CH3		440
98		CH3		470
99		CH3		484
100		CH3		490
101		CH3		508
102		CH3		402

EJEMPLO DE UNA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA

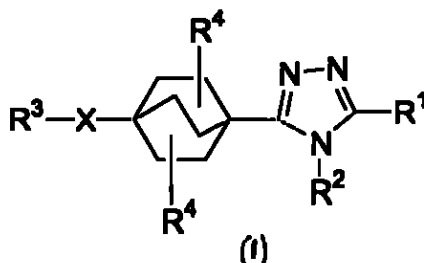
Como realización específica de una composición oral de un compuesto de la presente invención, se formulan 50 mg de cualquiera de los ejemplos 1-8
5 con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para rellenar una cápsula de gelatina dura de tamaño O.

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a realizaciones específicas de la misma, los expertos en la técnica apreciarán
10 que pueden realizarse diversos cambios, modificaciones y sustituciones en la

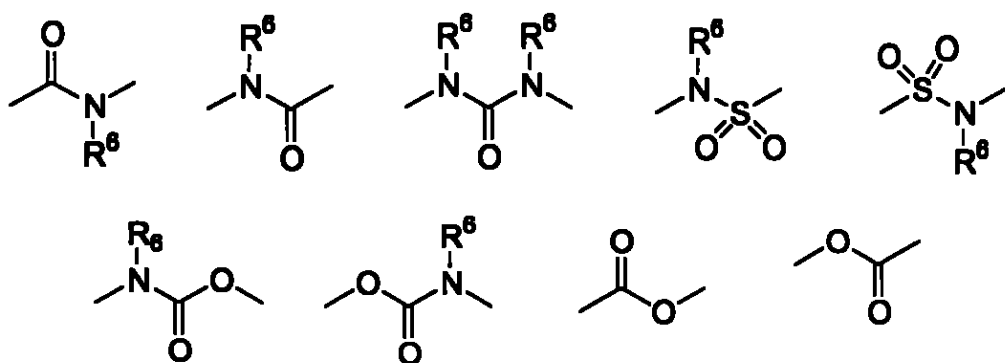
misma sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención. Por ejemplo, pueden ser aplicables dosificaciones eficaces distintas de las dosis preferidas como se indican anteriormente en la presente memoria como consecuencia de variaciones en la sensibilidad del ser humano tratado por una afección particular. Igualmente, la respuesta farmacológica observada puede variar según y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o de si están presentes vehículos farmacéuticos, así como del tipo de formulación y del modo de administración empleado, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados están contempladas según los objetos y prácticas de la presente invención. Se pretende por tanto que la invención esté limitada sólo por el alcance de las reivindicaciones siguientes y que dichas reivindicaciones se interpreten tan ampliamente como sea razonable.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que
 cada p es independientemente 0, 1 ó 2;
 cada n es independientemente 0, 1 ó 2;
 X se selecciona del grupo constituido por un enlace sencillo, O, S(O)_p, NR⁶,



- 10 R¹ se selecciona del grupo constituido por
 arilcarbonilo,
 (CH₂)_n-arilo, y
 (CH₂)_n-heteroarilo;
 estando arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con uno a tres
 15 sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵;
 R² se selecciona del grupo constituido por:
 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₈,
 alquenilo C₂₋₆, y
 20 (CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆,
 estando alquilo, alquenilo y cicloalquilo no sustituidos o sustituidos con uno a

tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^8 y oxo;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo constituido por

- 5 hidrógeno,
 hálgeno,
 hidroxi,
 oxo,
 alquilo C1-3, y
 alcoxi C1-3;

R^3 se selecciona del grupo constituido por

- 10 hidrógeno,
 alquilo C1-10,
 alquenilo C2-10,
 $(CH_2)_n$ -cicloalquilo C3-6,
 $(CH_2)_n$ -arilo,
15 $(CH_2)_n$ -heteroarilo, y
 $(CH_2)_n$ -heterociclilo;

estando arilo, heteroarilo y heterociclilo no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^5 ; y estando alquilo, alquenilo y cicloalquilo no sustituidos o sustituidos con uno a cinco grupos

- 20 independientemente seleccionados de R^8 y oxo;

R^5 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por

- hidrógeno,
 formilo,
25 alquilo C1-6,
 $(CH_2)_n$ -arilo,
 $(CH_2)_n$ -heteroarilo,
 $(CH_2)_n$ -heterociclilo,
 $(CH_2)_n$ -cicloalquilo C3-7,
30 halógeno,
 OR⁷,
 $(CH_2)_nN(R^7)_2$,
 ciano,
 $(CH_2)_nCO_2R^7$,
35 NO₂.

- $(CH_2)_nNR^7SO_2R^6$,
 $(CH_2)_nSO_2N(R^7)_2$,
 $(CH_2)_nS(O)_pR^6$,
 $(CH_2)_nSO_2OR^7$,
5 $(CH_2)_nNR^7C(O)N(R^7)_2$,
 $(CH_2)_nC(O)N(R^7)_2$,
 $(CH_2)_nNR^6C(O)R^6$,
 $(CH_2)_nNR^6CO_2R^7$,
 $O(CH_2)_nC(O)N(R^7)_2$,
10 CF_3 ,
 CH_2CF_3 ,
 OCF_3 ,
 $OCHCF_2$, y
 OCH_2CF_3 ;
- 15 estando ariilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicilo no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxí, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi y alcoxi C₁₋₄; y estando cualquier átomo de carbono de metileno (CH_2) en R⁵ y R⁸ no sustituido o sustituido con uno a dos grupos independientemente seleccionados de
- 20 halógeno, hidroxí y alquilo C₁₋₄; o tomándose conjuntamente dos sustituyentes cuando están en el mismo átomo de carbono de metileno (CH_2) con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo ciclopropilo; cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo constituido por
- 25 alquilo C₁₋₈,
 $(CH_2)_n$ -arilo,
 $(CH_2)_n$ -heteroarilo, y
 $(CH_2)_n$ -cicloalquilo C₃₋₇;
- estando alquilo y cicloalquilo no sustituidos o sustituidos con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, alcoxi C₁₋₄, alquil (C₁₋₄)tio, hidroxí, amino; y estando ariilo y heteroarilo no sustituidos o
- 30 sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, halógeno, hidroxí, amino, carboxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;
- o dos grupos R⁶ conjuntamente con el átomo al que están unidos forman un
- 35 sistema de anillo mono- o bicclico de 5 a 8 miembros que contiene

opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y N-alquilo C₁₋₄; y
cada R⁷ es hidrógeno o R⁶.

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es ciclopropilo, alquilo C₁₋₃, o alquenilo C₂₋₃ y R¹ es fenilo o naftilo, estando fenilo y naftilo no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵.
- 10 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R⁵ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxil, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquil (C₁₋₃)tio y alquil (C₁₋₃)sulfonilo.
- 15 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que
X es un enlace sencillo;
R¹ es fenilo o naftilo, estando fenilo y naftilo no sustituidos o sustituidos con
20 uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵;
R² es ciclopropilo, alquilo C₁₋₃ o alquenilo C₂₋₃; y
R³ es alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁸ y oxo.
- 25 6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R⁵ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxil, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquil (C₁₋₃)tio y alquil (C₁₋₃)sulfonilo.
- 30 7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.
8. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R⁸ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxil, oxo, alcoxi C₁₋₄, alquil (C₁₋₄)tio, alquil (C₁₋₄)sulfinilo, alquil (C₁₋₄)sulfonilo y fenilo no sustituido o sustituido con
35 uno a tres grupos independientemente seleccionados de halógeno y

trifluorometilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.

5

10. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R⁵ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxil, trifluorometilo, trifluorometoxil, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquil (C₁₋₃)tio y alquil (C₁₋₃)sulfonilo; y R⁸ se selecciona del grupo constituido por halógen, hidroxil, oxo, alcoxi C₁₋₄, alquil (C₁₋₄)tio, alquil (C₁₋₄)sulfonilo y fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de halógeno y trifluorometilo.

10

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.

15

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es un enlace sencillo;

R¹ es fenilo o naftilo, estando fenilo y naftilo no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵;

20 R² es ciclopropilo, alquilo C₁₋₃ o alquenilo C₂₋₃; y

R³ es fenilo o heteroarilo, estando fenilo o heteroarilo no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵.

25 13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.

14. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R³ es fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵.

30

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R⁵ se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxil, trifluorometilo, trifluorometoxil, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquil (C₁₋₃)tio y alquil (C₁₋₃)sulfonilo.

35

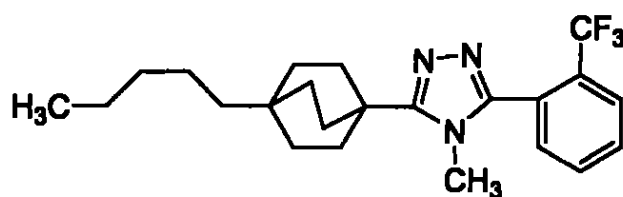
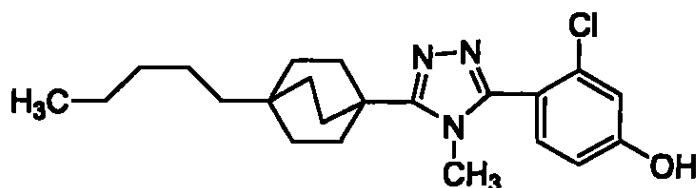
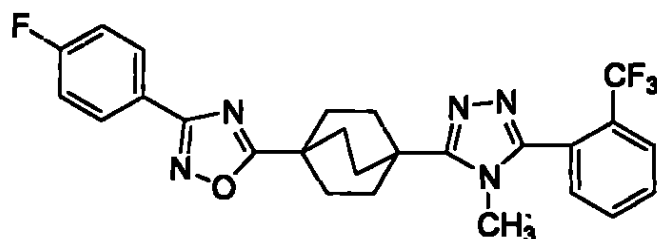
16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.

17. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R³ es oxadiazolilo, no sustituido o sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de R⁵.

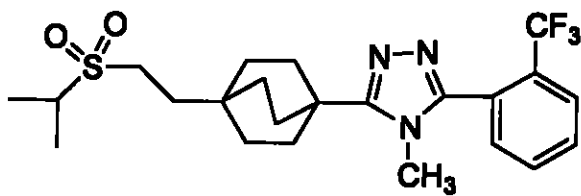
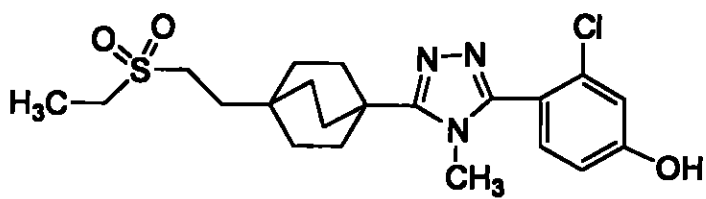
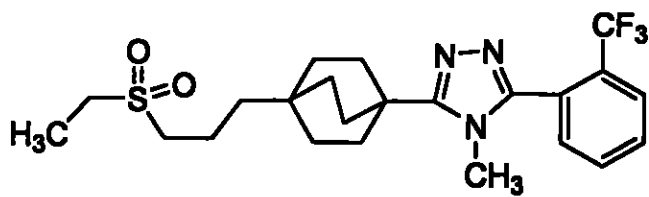
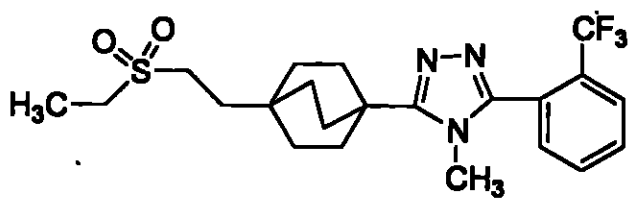
18. El compuesto de la reivindicación 17, en el que R⁵ es fenilo no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxi y alcoxi C₁₋₄.

19. El compuesto de la reivindicación 18, en el que R² es metilo y R⁴ es hidrógeno.

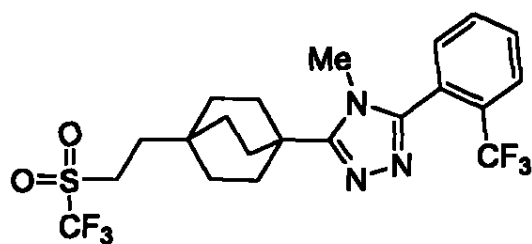
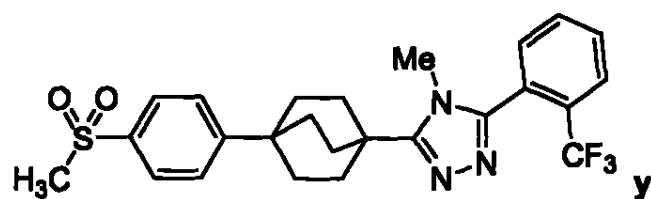
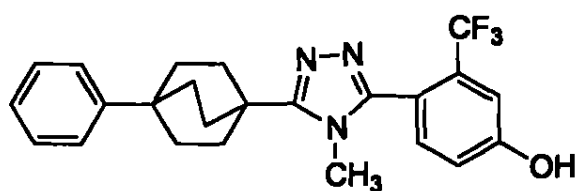
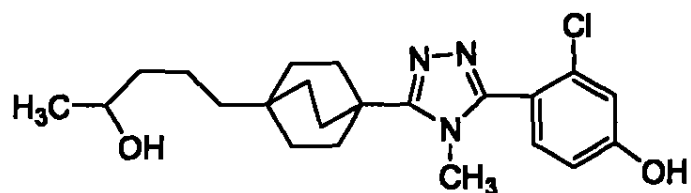
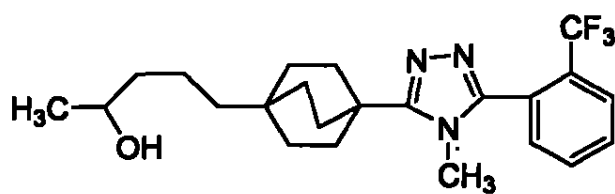
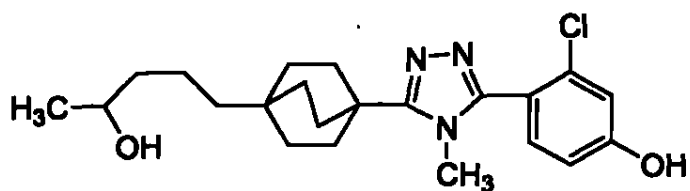
20. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:



(11)

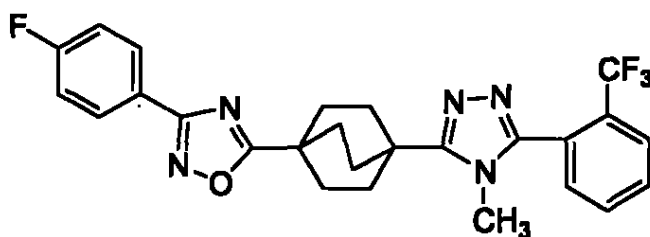


AAK



5 o una sal farmacéuticamente estable de los mismos.

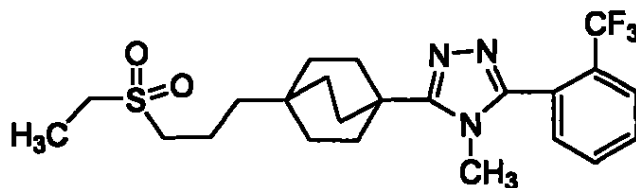
21. El compuesto de la reivindicación 20, que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

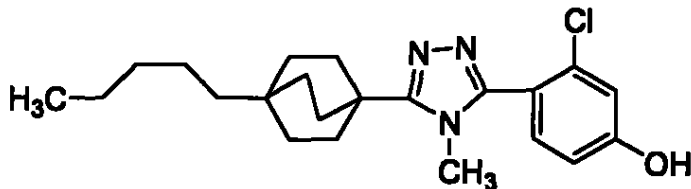
22. El compuesto de la reivindicación 20, que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

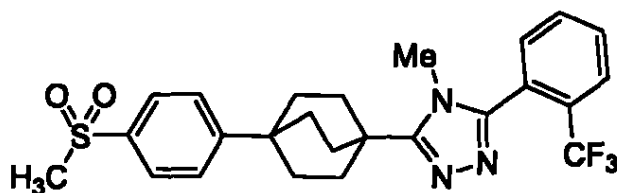
10

23. El compuesto de la reivindicación 20, que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 20, que es

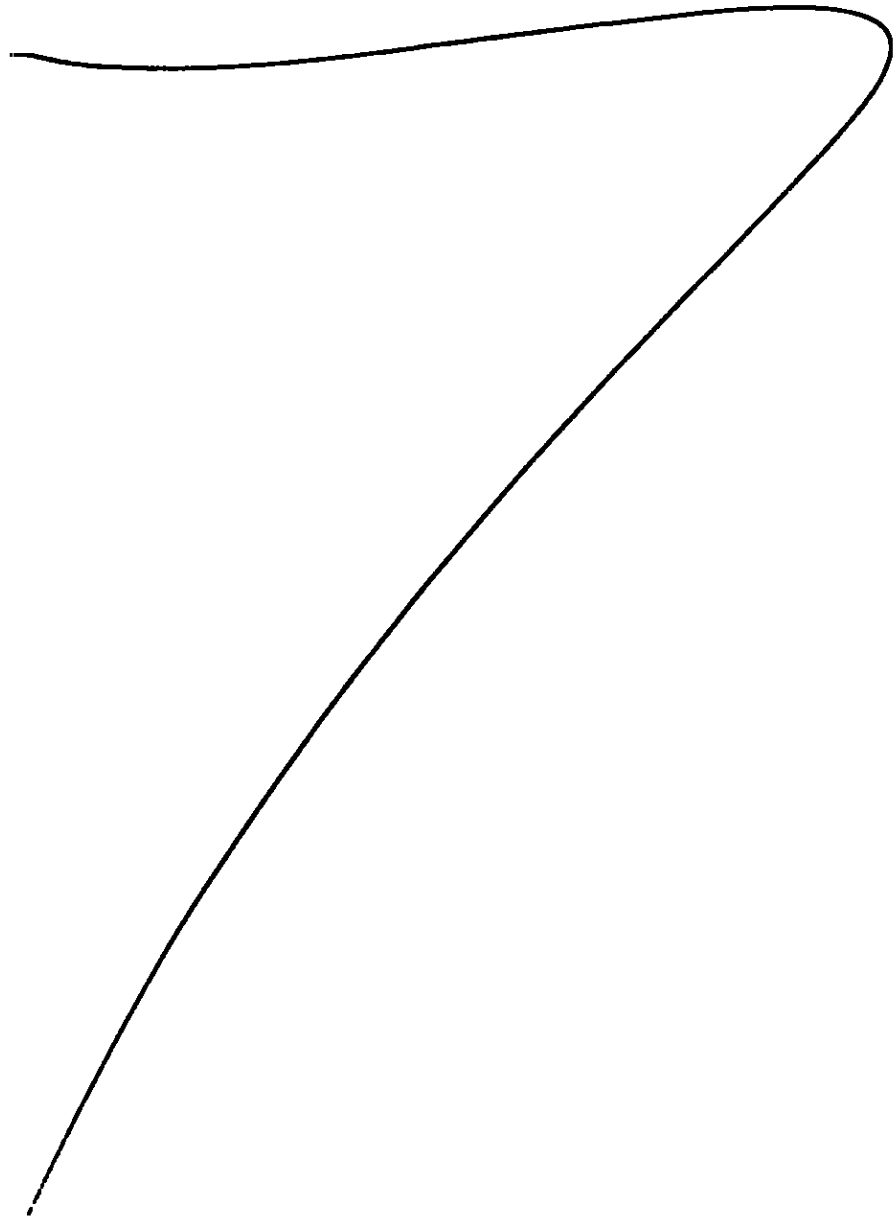


15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 26. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo constituido por hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, trastornos lipídicos, obesidad, aterosclerosis y síndrome metabólico.



115
419

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] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 35
- ◆ 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 Junio 15 de 2005

Camara 13 No. 27-00 Piso 5, 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



116

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 120

2020
Bogotá, D.C.,Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a) y/o Representante
MERCK & CO. INC.

Oficio N° 06599

ASUNTO:	Radicación N°	05-58246
	Solicitud internacional	PCT/US2003/040128
	Fecha límite inicio fase nacional	20/07/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 05 ABO. 2005.

202027

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Commutador: 534 12 21-2-3-4
Fax: 261 51 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia