

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 200**

51 Int. Cl.:  
**C07D 249/08** (2006.01)  
**A61K 31/4196** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03757385 .4**  
96 Fecha de presentación: **06.06.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1532122**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2005**

54 Título: **Inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 útiles para el tratamiento de diabetes, obesidad y dislipidemia**

30 Prioridad:  
**10.06.2002 US 387385 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.03.2012**

73 Titular/es:  
**MERCK SHARP & DOHME CORP.**  
**126 EAST LINCOLN AVENUE**  
**RAHWAY, NJ 07065, US**

72 Inventor/es:  
**OLSON, Steven, H.;**  
**BALKOVEC, James, M. y**  
**ZHU, Yuping**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 377 200 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 útiles para el tratamiento de diabetes, obesidad y dislipidemia

**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo I (11 $\beta$ -HSD-1 o HSD-1), y describe su uso médico. Los compuestos son útiles para el tratamiento de diabetes, tal como diabetes mellitus tipo 2 no insulino dependiente (NIDDM), resistencia a insulina, obesidad, trastornos lipídicos y otras enfermedades y afecciones.

**Antecedentes de la invención**

- 10 La diabetes está provocada por factores múltiples y está más simplemente caracterizada por altos niveles de glucosa en plasma (hiperglicemia) en el estado de ayunas. Existen dos formas generalmente reconocidas de diabetes: diabetes tipo 1, o diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM), en la cual los pacientes producen poca o nada de insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa, y diabetes tipo 2, diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), en la que los pacientes producen insulina e incluso muestran hiperinsulinemia (niveles de insulina en plasma que son los mismos o incluso elevados en comparación con sujetos no diabéticos), aunque al mismo tiempo muestran hiperglicemia. Diabetes tipo 1 típicamente se trata con insulina administrada mediante inyección. Sin embargo, los diabéticos de tipo 2 a menudo desarrollan "resistencia a insulina", de manera que el efecto de la insulina en la estimulación del metabolismo de glucosa y de lípidos en los principales tejidos sensibles a insulina, a saber, tejidos muscular, hepático y adiposo, disminuye. Pacientes que son resistentes a insulina pero no diabéticos tienen niveles de insulina elevados que compensan su resistencia a insulina, de manera que niveles de glucosa en suero no están elevados. En pacientes con NIDDM, los niveles de insulina en plasma, incluso cuando están elevados, son insuficientes para superar la pronunciada resistencia a insulina, dando como resultado hiperglicemia.

- 20 Resistencia a insulina se debe principalmente a un defecto de unión al receptor que todavía no está completamente entendido. Resistencia a insulina da como resultado una activación insuficiente de la captación de glucosa, oxidación disminuida de glucosa y almacenamiento de glicógeno en músculo, inadecuada represión de lipólisis por la insulina en tejido adiposo e inadecuada producción y secreción de glucosa por el hígado.

- 25 La hiperglicemia persistente o no controlada que se produce en diabéticos está asociada al incremento de la morbilidad y mortalidad prematura. La homeostasis de glucosa anormal también está asociada tanto directa como indirectamente a la obesidad, hipertensión y alteraciones en el metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas. Los diabéticos de tipo 2 están en riesgo creciente de 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, metabolismo de lípidos, obesidad e hipertensión son críticamente importantes en la dirección clínica y tratamiento de diabetes mellitus.

- 35 Muchos pacientes que tienen resistencia a insulina pero que no han desarrollado diabetes de tipo 2 están también en riesgo de desarrollar síntomas denominados "Síndrome X", o el "síndrome metabólico". Síndrome X se caracteriza por resistencia a insulina, junto con obesidad abdominal, hiperinsulinemia, alta presión sanguínea, bajo HDL y alto VLDL. Estos pacientes, tanto si o no desarrollan diabetes mellitus manifiesta, están en riesgo aumentado de desarrollar las complicaciones cardiovasculares enumeradas anteriormente.

- 40 El tratamiento de diabetes de tipo 2 típicamente incluye ejercicio físico y dieta. El incremento del nivel en plasma de insulina mediante la administración de sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida y glipizida) o meglitinida, que estimula las células pancreáticas para secretar más insulina, y / o por inyección de insulina cuando las sulfonilureas o meglitinida se hace ineficaz, puede dar como resultado concentraciones de insulina suficientemente altas para estimular tejidos resistentes a insulina. Sin embargo, los niveles peligrosamente bajos de glucosa en plasma se pueden producir, y por último se puede producir un nivel aumentado de resistencia a insulina.

- 45 Las biguanidas incrementan la sensibilidad de insulina, que dan como resultado alguna corrección de hiperglicemia. Sin embargo, muchas biguanidas, por ejemplo, fenformina y metformina, provocan acidosis láctica, náuseas y diarrea.

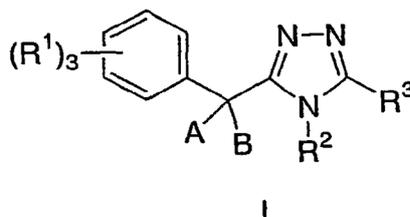
- 50 Las glitazonas (es decir, 5-benciltiazolidina-2,4-dionas) forman una clase más nueva de compuestos con el potencial de mejorar la hiperglicemia y otros síntomas de diabetes tipo 2. Estos agentes incrementan sustancialmente la sensibilidad a insulina en el tejido muscular, hepático y adiposo, dando como resultado una corrección parcial o total de los niveles de glucosa en plasma elevados sustancialmente sin provocar hipoglicemia. Las glitazonas que se comercializan actualmente son agonistas del subtipo gamma del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR). El agonismo de PPAR se cree en general que es responsable de la sensibilización a insulina mejorada que

se observa con las glitazonas. Los más nuevos agonistas de PPAR que se están desarrollando para el tratamiento de Diabetes de tipo 2 y / o dislipidemia son agonistas de uno o más de los subtipos alfa, gamma y delta de PPAR.

Existe una continua necesidad de procedimientos de tratamiento de diabetes y afecciones relacionadas. La presente invención reúne ésta y otras necesidades.

## 5 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula I:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 10 A y B conjuntamente representa (a) alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, y 1-2 grupos R<sup>a</sup> en la que R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub>, Oalquilo C<sub>1-3</sub>, arC<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub> o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, o (b) C<sub>2-5</sub>alcanodiílo de manera que forman un anillo de 3 - 6 miembros con el átomo de carbono al que están unidos, conteniendo opcionalmente dicho anillo 1 doble enlace o 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquileo C<sub>1-4</sub>, oxo, etilendioxi o propilendioxi, y estando además opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
15 acilo C<sub>1-3</sub>, aciloxi C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilC<sub>1-6</sub>OC(O)-, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-3</sub>, fenilo, CN, OH, D, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup> y N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> en la que R<sup>a</sup> es como se ha definido previamente;

- 20 cada R<sup>1</sup> representa H o se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: OH, halo, alquiloC<sub>1-10</sub>, alcoxiC<sub>1-6</sub> y ariloC<sub>6-10</sub>, estando dicho alquiloC<sub>1-10</sub>, ariloC<sub>6-10</sub> y la parte alquilo de alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 halo, OH, OalquiloC<sub>1-3</sub>, grupos fenilo o naftilo, estando dicho fenilo y naftilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> y fenilo, en la que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo,

o dos R<sup>1</sup> grupos tomados conjuntamente representan un anillo alquiloC<sub>5-6</sub> o arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 OH o grupos R<sup>a</sup>, en la que R<sup>a</sup> es como se ha definido anteriormente;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se toman conjuntamente o separadamente;

- 25 cuando se toman conjuntamente, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan (a) un alcanodiílo C<sub>3-8</sub> que forma un anillo fusionado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente interrumpido con 1-2 dobles enlaces, y opcionalmente interrumpido por 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N; o (b) un grupo fusionado de 6-10 miembros, aromático monocíclico o bicíclico, estando dicho grupo alcanodiílo y aromático monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con 1-6 átomos halo, y 1-4 de OH, alquilo C<sub>1-3</sub>, OalquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, y fenilo, estando dicho fenilo  
30 opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquiloC<sub>1-3</sub>, OalquiloC<sub>1-3</sub>, y estando dicho alquiloC<sub>1-3</sub> y la parte alquiloC<sub>1-3</sub> de OalquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos halo;

cuando se toman de manera separada,

- 35 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) alquiloC<sub>1-14</sub> opcionalmente sustituido con 1-6 grupos halo y 1-3 sustituyentes seleccionados entre OH, OalquiloC<sub>1-3</sub>, y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halo, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>, y estando dicha parte alquiloC<sub>1-3</sub> de OalquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituida con 1-3 grupos halo; (b) fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, OH o R<sup>a</sup>, con R<sup>a</sup> como se ha definido previamente; (c) alquenilo C<sub>2-10</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH y OalquiloC<sub>1-3</sub>, estando dicha parte alquiloC<sub>1-3</sub> de OalquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituida con 1-3 grupos halo; (d) CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H; (e) CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>; (f) CH<sub>2</sub>C(O)NHR<sup>a</sup>  
40 en la que R<sup>a</sup> es como se ha definido previamente; (g) NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup> y N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> en la que R<sup>a</sup> es como se ha definido previamente;

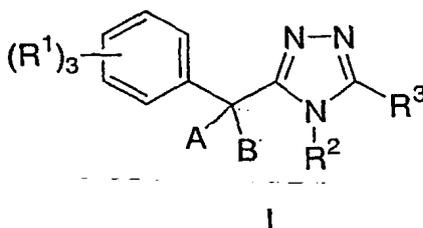
- 45 y R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: alquiloC<sub>1-14</sub>, alqueniloC<sub>2-10</sub>, SalquiloC<sub>1-6</sub>, ariloC<sub>6-10</sub>, heterociclilo y heteroarilo, estando dichos alquilo, alquenilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo y la parte alquilo de SalquiloC<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituidos con (a) R; (b) 1-6 grupos halo y (c) 1-3 grupos seleccionados entre OH, NH<sub>2</sub>, NH alquiloC<sub>1-4</sub>, N(alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>, OalquiloC<sub>1-4</sub>, CN, alquilC<sub>1-4</sub>S(O)<sub>x</sub>- en la que x es 0, 1 ó 2, alquilC<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-,

alquilC<sub>1-4</sub>NHSO<sub>2</sub><sup>-</sup> y (alquilC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidos con fenilo y 1-3 grupos halo, y

R se selecciona entre heterociclilo, heteroarilo y arilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre halo, alquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>S(O)<sub>x</sub><sup>-</sup>, con x como se ha definido previamente, alquilC<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, alquilC<sub>1-4</sub>NHSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, (alquilC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, CN, OH, O alquiloC<sub>1-4</sub>, y, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidos con 1-5 halo y 1 grupo seleccionado entre OH y OalquiloC<sub>1-3</sub>.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula I:



10

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A y B conjuntamente representa (a) alquilenilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, y 1-2 grupos R<sup>a</sup> en la que R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub>, Oalquilo C<sub>1-3</sub>, arC<sub>6-10</sub>alquilenilo C<sub>1-6</sub> o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, o (b) C<sub>2-5</sub>alcanodiilo de manera que se forma un anillo de 3 - 6 miembros con el átomo de carbono al que están unidos, conteniendo opcionalmente dicho anillo 1 doble enlace o 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, estando opcionalmente sustituido dicho anillo de 3-6 miembros con alquilenilo C<sub>1-4</sub>, oxo, etilendioxi o propilendioxi, y estando además opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-3</sub>, aciloxi C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilC<sub>1-6</sub>OC(O)-, alqueniilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-3</sub>, fenilo, CN, OH, D, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup> y N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> en la que R<sup>a</sup> es como se ha definido previamente;

cada R<sup>1</sup> representa H o se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: OH, halo, alquiloC<sub>1-10</sub>, alcoxiC<sub>1-6</sub> y ariloC<sub>6-10</sub>, estando dicho alquiloC<sub>1-10</sub>, ariloC<sub>6-10</sub> y la parte alquilo de alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 halo, OH, OalquiloC<sub>1-3</sub>, grupos fenilo o naftilo, estando dicho fenilo y naftilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> y fenilo, en la que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo,

25

o dos R<sup>1</sup> grupos tomados conjuntamente representan un anillo alquiloC<sub>5-6</sub> o arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 OH o grupos R<sup>a</sup>, en la que R<sup>a</sup> es como se ha definido anteriormente;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se toman conjuntamente o separadamente;

cuando se toman conjuntamente, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan (a) un alcanodiilo C<sub>3-8</sub> que forma un anillo fusionado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente interrumpido con 1-2 dobles enlaces, y opcionalmente interrumpido por 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N; o (b) un grupo fusionado de 6-10 miembros aromático monocíclico o bicíclico, estando dicho grupo alcanodiilo y aromático monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con 1-6 átomos halo, y 1-4 de OH, alquilo C<sub>1-3</sub>, OalquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquiloC<sub>1-3</sub>, OalquiloC<sub>1-3</sub>, y estando dicho alquiloC<sub>1-3</sub> y la parte alquiloC<sub>1-3</sub> de OalquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos halo;

35

cuando se toman de manera separada,

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) alquiloC<sub>1-14</sub> opcionalmente sustituido con 1-6 grupos halo y 1-3 sustituyentes seleccionados entre OH, OalquiloC<sub>1-3</sub>, y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halo, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>, y estando dicha parte alquiloC<sub>1-3</sub> de OalquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituida con 1-3 grupos halo; (b) fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, OH o R<sup>a</sup>, con R<sup>a</sup> como se ha definido previamente; (c) alqueniilo C<sub>2-10</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH y OalquiloC<sub>1-3</sub>, estando dicha parte alquiloC<sub>1-3</sub> de OalquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituida con 1-3 grupos halo; (d) CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H; (e) CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>; (f) CH<sub>2</sub>C(O)NHR<sup>a</sup> en la que R<sup>a</sup> es como se ha definido previamente; (g) NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup> y N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> en la que R<sup>a</sup> es como se ha definido

40

previamente;

y R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: alquiloC<sub>1-14</sub>, alqueniloC<sub>2-10</sub>, SalquiloC<sub>1-6</sub>, ariloC<sub>6-10</sub>, heterociclilo y heteroarilo, estando dichos alquilo, alquenilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo y la parte alquilo de SalquiloC<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituidos con (a) R; (b) 1-6 grupos halo y (c) 1-3 grupos seleccionados entre OH, NH<sub>2</sub>, NH alquiloC<sub>1-4</sub>, N(alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>, OalquiloC<sub>1-4</sub>, CN, alquilC<sub>1-4</sub>S(O)<sub>x</sub><sup>-</sup> en la que x es 0, 1 ó 2, alquilC<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, alquilC<sub>1-4</sub>NHSO<sub>2</sub><sup>-</sup> y (alquilC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidos con fenilo y 1-3 grupos halo, y

R se selecciona entre heterociclilo, heteroarilo y arilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre halo, alquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>S(O)<sub>x</sub><sup>-</sup>, con x como se ha definido previamente, alquilC<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, alquilC<sub>1-4</sub>NHSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, (alquilC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, CN, OH, O alquiloC<sub>1-4</sub>, y, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidos con 1-5 halo y 1 grupo seleccionado entre OH y OalquiloC<sub>1-3</sub>.

Como se usa en el presente documento son aplicables las siguientes definiciones.

"Ac" es acetilo, que es CH<sub>3</sub>C(O)-.

"Alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alq", tal como alcoxi y alcanilo, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificados, y sus combinaciones, salvo que la cadena de carbono se identifique de otra manera. 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 específico de átomos de carbono permite, por ejemplo, entre C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, el término alquilo también incluye grupos cicloalquilo, y combinaciones de cadenas alquilo ramificadas o no ramificadas combinadas con estructuras cicloalquilo. Cuando no se especifica ningún número de átomos de carbono, se piensa C<sub>1-6</sub>.

"Alquenilo" significa cadenas de carbono que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y que puede ser lineal o ramificado o sus combinaciones, salvo que la cadena de carbono se defina de otra manera. Ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y similares. Cuando el número específico de átomos de carbono permite, por ejemplo, entre C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, el término alquenilo también incluye grupos cicloalquenilo, y combinaciones de estructuras lineales, ramificadas y cíclicas. Cuando no se especifica ningún número de átomos de carbono, se entiende C<sub>2-6</sub>.

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

"Alcanodiilo" se refiere a cadenas de carbono que son bifuncionales, tales como -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, y similares.

Los grupos alcanodiilo son lineales o ramificados, salvo que se indique de otra manera. Para comparación, los grupos alquilo son monofuncionales.

"Alquileo" como se usa en el presente documento se refiere a un átomo de carbono o cadena de carbono que está unida mediante un doble enlace.

"Cicloalquilo" es un subconjunto de alquilo y significa un anillo carbocíclico saturado que tiene un número específico de átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Un grupo cicloalquilo en general es monocíclico salvo que se establezca de otra manera. Grupos cicloalquilo son saturados salvo que se defina de otra manera.

"Arilo" significa un sistema de anillo mono- o policíclico aromático que contiene átomos de anillo de carbono. Los arilos preferidos son sistemas de anillo aromático monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros. Fenilo y naftilo son los arilos preferidos. El arilo más preferido es fenilo.

"Heterociclo" y "heterociclilo" se refiere a anillos o sistemas de anillos saturados o no saturados no aromáticos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, que incluyen además las formas oxidadas de azufre, SO y SO<sub>2</sub>). Ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina y similares.

"Heteroarilo" significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un anillo heteroátomo seleccionado entre O, S y N, (que incluye SO). Heteroarilos de este modo incluyen heteroarilos condensados a otros tipos de anillos, tales como arilos, cicloalquilos y heterociclos que no son aromáticos. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo,

5 benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizínilo, quinolizínilo, cinnolinilo, phthalazinilo, quinazolinilo, naphthyridinilo, carbazolilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, isobencilfuranilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo (incluyendo óxido de S), quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo, naphthyridyl y similares. Para grupos heterocíclico y heteroarilo, están incluidos anillos y sistemas de anillo que contienen entre 3-15 átomos, que forman 1-3 anillos.

"Halo" y "Halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo. En general se prefieren cloro y flúor. Flúor es lo más preferido cuando los halógenos están sustituidos sobre un grupo alquilo o alcoxi (por ejemplo,  $\text{CF}_3\text{O}$  y  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ ).

10 El término "composición farmacéutica" abarca un producto que comprende el (los) ingrediente (s) activo (s) y un vehículo, así como cualquier producto que se produce, directa o indirectamente, a partir de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera o más de los ingredientes, o a partir de una disociación u otro tipo de reacción de uno o más de los ingredientes. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen los preparados mediante la mezcla de un compuesto o compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y de este modo se pueden producir en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoisoméricas y diastereómeros individuales. Todas las formas isoméricas están incluidas.

Algunos de los compuestos divulgados en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos. Los isómeros geométricos tanto E como Z están incluidos en la forma pura así como en mezcla.

20 Algunos de los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros, que tienen diferentes puntos de unión de hidrógeno acompañados por uno o más desplazamientos de dobles enlaces. Por ejemplo, una cetona y su forma enol son tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales así como sus mezclas están incluidos.

25 Si se desea, mezclas racémicas de los compuestos de Fórmula I se pueden separar de manera que se aislen isómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tal como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos de Fórmula I a un compuesto enantioméricamente pura para formar una mezcla diastereomérica, que después se separa en diastereómeros individuales mediante procedimientos convencionales, tal como cristalización fraccionada y cromatografía. La reacción de acoplamiento es a menudo la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diastereoméricos se pueden después convertir a enantiómeros sustancialmente puros mediante la escisión del resto quiral añadido del compuesto diastereomérico.

La mezcla racémica de los compuestos de Fórmula I también se pueden separar directamente mediante procedimientos cromatográficos que utilizan fases estacionarias quirales, dichos procedimientos son bien conocidos en la técnica.

35 De manera alternativa, enantiómeros de compuestos de la Fórmula I general se pueden obtener mediante síntesis estereoselectiva usando materiales o reactivos de partida ópticamente puros.

40 Un aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I en la que A y B se toman conjuntamente y representan alcanodiílo  $\text{C}_{2-5}$  de manera que se forma un anillo de 3 - 6 miembros con el átomo de carbono al que están unidos, conteniendo opcionalmente dicho anillo 1 doble enlace o 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquileo  $\text{C}_{1-4}$ , oxo, etilendioxi o propilendioxi, y estando además opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre halo, alquilo $\text{C}_{1-4}$ , halo alquilo $\text{C}_{1-4}$ , acilo  $\text{C}_{1-3}$ , aciloxi  $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi $\text{C}_{1-3}$ , alquil  $\text{C}_{1-6}$   $\text{OC(O)-}$ , alqueno  $\text{C}_{2-4}$ , alquínilo  $\text{C}_{2-4}$ , alcoxi $\text{C}_{1-3}$  alquilo $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi $\text{C}_{1-3}$  alquilo $\text{C}_{1-3}$ , fenilo, CN, OH, D,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}^a$  y  $\text{N(R}^a)_2$  en la que  $\text{R}^a$  representa alquilo $\text{C}_{1-3}$ , Oalquilo $\text{C}_{1-3}$ , ar $\text{C}_{6-10}$  alquileo  $\text{C}_{1-6}$ , o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo. Dentro de este aspecto de la invención, todas las variables son como se definen con respecta a la Fórmula I.

45 Otro aspecto de la invención que es de interés más particular es un compuesto como se ha descrito anteriormente en la que A y B se toman conjuntamente y representan un grupo alcanodiílo de  $\text{C}_{2-4}$  miembros de manera que se forma un anillo de 3 a 5 miembros con el átomo de carbono al que están unidos, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre halo, alquilo $\text{C}_{1-4}$ , halo alquilo $\text{C}_{1-4}$ , alcoxi $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi $\text{C}_{1-3}$  alquilo $\text{C}_{1-3}$ , alcoxi $\text{C}_{1-3}$  alquilo $\text{C}_{1-3}$  y fenilo. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como se han definido con respecto a la Fórmula I.

Incluso más particularmente, un aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto como se ha descrito anteriormente en el que A y B se toman conjuntamente y representan un grupo alcanodiílo de  $\text{C}_{2-4}$  de manera que se forma un anillo de 3 a 5 miembros con el átomo de carbono al que están unidos, estando dicho anillo no sustituido o sustituido con 1-2 grupos halo. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son

como se han definido con respecto a la Fórmula I.

Incluso más particularmente, un aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto como se ha descrito anteriormente en el que 1-2 grupos halo son grupos fluoro. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como se han definido con respecto a la Fórmula I.

- 5 En otro aspecto de la invención que es de interés, se describe un compuesto de Fórmula I en la que dos grupos R<sup>1</sup> representan H y un R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: OH, halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y arilo C<sub>1-6</sub>, estando dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>1-6</sub> y la parte alquilo de alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, OH, OalquiloC<sub>1-3</sub>, fenilo o naftilo, estando dichos fenilo y naftilo opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados entre: halo, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> y fenilo, en la que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con
- 10 1-3 grupos halo. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como se han definido con respecto a la Fórmula I.

- Más particularmente, un aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I en la que un grupo R<sup>1</sup> representa H y dos grupos R<sup>1</sup> se seleccionan entre el grupo que consiste en: OH, halo, alquilo C<sub>1-10</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>, estando dicho alquilo C<sub>1-10</sub> y la parte alquilo de alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo.
- 15 Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como se han definido con respecto a la Fórmula I.

Incluso más particularmente, un aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I en la que dos grupos R<sup>1</sup> representan halo o metilo. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como se han definido con respecto a la Fórmula I.

- 20 En otro aspecto de la invención, se describe un compuesto de Fórmula I en la que R<sup>2</sup> se toma de manera separada entre R<sup>3</sup> y se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) alquiloC<sub>1-14</sub> opcionalmente sustituido con 1-6 grupos halo y 1-3 sustituyentes seleccionados entre OH, OalquiloC<sub>1-3</sub>, y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halo, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>, y estando dicha parte alquiloC<sub>1-3</sub> de OalquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituida con 1-3 grupos halo; (b) fenilo o piridilo opcionalmente sustituidos con 1-3
- 25 grupos halo, OH o R<sup>a</sup>; (c) alqueno C<sub>2-10</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH y OalquiloC<sub>1-3</sub>, estando dicha parte alquiloC<sub>1-3</sub> de OalquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituida con 1-3 grupos halo; (d) CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H; (e) CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>; (f) CH<sub>2</sub>C(O)NHR<sup>a</sup> y (g) NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup> y N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, y

- R<sup>a</sup> representa alquiloC<sub>1-3</sub>, OalquiloC<sub>1-3</sub>, arC<sub>6-10</sub>alquilenorC<sub>1-6</sub> o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originalmente se han definido con respecto a la Fórmula I.
- 30

- Más particularmente, se describe un aspecto de la invención en la que R<sup>2</sup> se toma de manera separada de R<sup>3</sup> y es alquiloC<sub>1-14</sub> opcionalmente sustituido con 1-6 grupos halo y 1-3 sustituyentes seleccionados entre OH, OalquiloC<sub>1-3</sub> y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halo, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>, y estando la parte alquilo de OalquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituida con 1-3 grupos halo.
- 35 Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originalmente se han definido con respecto a la Fórmula I.

Incluso más particularmente, un aspecto de la invención que es de particular interés se refiere a un compuesto de Fórmula I en la que R<sup>2</sup> se toma de manera separada de R<sup>3</sup> y representa metilo o ciclopropilo. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originalmente se han definido con respecto a la Fórmula I.

- 40 En un aspecto diferente de la invención, un compuesto que es de interés se define de acuerdo con la Fórmula I en la que R<sup>3</sup> se toma de manera separada de R<sup>2</sup> y se selecciona entre el grupo que consiste en: alquiloC<sub>1-14</sub>, alquenoC<sub>2-10</sub>, SalquiloC<sub>1-6</sub>, ariloC<sub>6-10</sub>, heterociclilo y heteroarilo, estando dichos alquilo, alqueno, arilo, heterociclilo, heteroarilo y la parte alquilo de SalquiloC<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituidos con (a) R; (b) 1-6 grupos halo y (c) 1-3 grupos seleccionados entre OH, NH<sub>2</sub>, NH alquiloC<sub>1-4</sub>, N (alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>, O alquiloC<sub>1-4</sub>, CN, alquilC<sub>1-4</sub>S(O)<sub>x</sub>- en la que
- 45 x es 0, 1 ó 2, alquilC<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, alquilC<sub>1-4</sub>NHSO<sub>2</sub>- y (alquilC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidos con fenilo y 1-3 grupos halo, y

- R se selecciona entre heterociclilo, heteroarilo y arilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre halo, alquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>S(O)<sub>x</sub>-, con x como se ha definido previamente, alquilC<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, alquilC<sub>1-4</sub>NHSO<sub>2</sub>-, (alquilC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, CN, OH, O alquiloC<sub>1-4</sub>, y, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidos con 1-5 halo y 1 grupo seleccionado entre OH y OalquiloC<sub>1-3</sub>.
- 50 Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originalmente se han definido con respecto a la Fórmula I.

Más particularmente, un compuesto que es de interés se define de acuerdo con la Fórmula I en la que R<sup>3</sup> se toma de manera separada de R<sup>2</sup> y se selecciona entre el grupo que consiste en: alquiloC<sub>1-14</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo y

heteroarilo, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con (a) R; (b) 1-6 grupos halo y (c) 1-3 grupos seleccionados entre OH, NH<sub>2</sub>, NH alquiloC<sub>1-4</sub>, N(alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>, O alquiloC<sub>1-4</sub>, CN, alquiloC<sub>1-4</sub>S(O)<sub>x</sub>- en la que x es 0, 1 ó 2, alquiloC<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, alquiloC<sub>1-4</sub>NHSO<sub>2</sub>-, (alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidos con fenilo y 1-3 grupos halo. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originalmente se han definido con respecto a la Fórmula I.

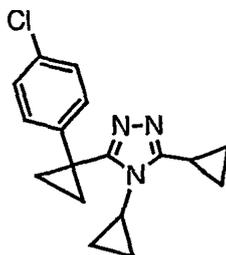
Incluso más particularmente, un compuesto que es de interés se define de acuerdo con la Fórmula I en la que R<sup>3</sup> se toma de manera separada y se selecciona entre el grupo que consiste en: ciclopropilo opcionalmente sustituido con metilo o fenilo; fenilo opcionalmente sustituido con halo, OH, OCH<sub>3</sub> o OCF<sub>3</sub>; heteroarilo seleccionado entre benzimidazolilo, indolilo, benzofuranilo, y dihidrobenzofuranilo, estando dichos grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con: (a) R; (b) 1-6 grupos halo o (c) 1-3 grupos seleccionados entre OH, NH<sub>2</sub>, NH alquiloC<sub>1-4</sub>, N(alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>, O alquiloC<sub>1-4</sub>, CN, alquiloC<sub>1-4</sub>S(O)<sub>x</sub>- en la que x es 0, 1 ó 2, alquiloC<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, alquiloC<sub>1-4</sub>NHSO<sub>2</sub>-, (alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidos con fenilo y 1-3 grupos halo, y

R se selecciona entre heterociclilo, heteroarilo y arilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre halo, alquiloC<sub>1-4</sub>, OH, O alquiloC<sub>1-4</sub>, y, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidas con 1-5 grupos halo y 1 grupo seleccionado entre OH y OalquiloC<sub>1-3</sub>. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originalmente se han definido con respecto a la Fórmula I.

En un aspecto diferente de la invención que es de interés, se describe un compuesto de Fórmula I en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se toma conjuntamente y representan: (a) un alcanodiíloC<sub>3-8</sub> que forma un anillo no aromático de 5-10 miembros opcionalmente interrumpido con 1 doble enlace, y opcionalmente interrumpido por 1 heteroátomo seleccionado entre O, S y N; o (b) un grupo fusionado de 6-10 miembros aromático monocíclico o bicíclico, estando dicho alcanodiílo y grupo aromático monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con 1-3 átomos halo, y 1-2 de OH, alquiloC<sub>1-3</sub>, OalquiloC<sub>1-3</sub>, haloC 1-3alquilo, halo alcoxiC<sub>1-3</sub> y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquiloC<sub>1-3</sub>, OalquiloC<sub>1-3</sub>, y estando dicho alquiloC<sub>1-3</sub> y la parte alquiloC<sub>1-3</sub> de OalquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos halo. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originalmente se han definido con respecto a la Fórmula I.

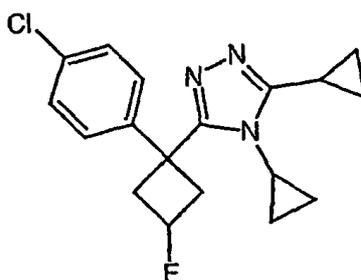
Más particularmente, un aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I en la que R se selecciona entre heterociclilo, heteroarilo y arilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos halo y 1-2 grupos seleccionados entre alquiloC<sub>1-4</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>S(O)<sub>x</sub>-, en la que x es 0, 1 ó 2, alquiloC<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, alquiloC<sub>1-4</sub>NHSO<sub>2</sub>-, (alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, CN, OH y O alquiloC<sub>1-4</sub>, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos halo y 1 grupo seleccionado entre OH y OAlquiloC<sub>1-3</sub>. Dentro de este aspecto de la invención, todas las otras variables son como originalmente se han definido con respecto a la Fórmula I.

Las especies que caen dentro del alcance de la invención incluyen las descritas en los ejemplos. Un compuesto que es de particular interés se define por tener la fórmula estructural:



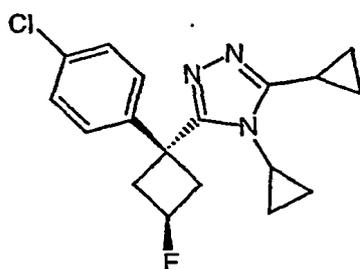
Así como sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Otro compuesto que es de particular interés se define por tener la fórmula estructural:



Así como sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Todavía otro compuesto que es de particular interés se define por tener la fórmula estructural:



5 así como sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto diferente de la invención, se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o una sal o hidrato del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y su uso en un procedimiento de tratamiento de hiperglicemia, diabetes o resistencia a insulina en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o una sal o solvato del mismo; en un procedimiento de tratamiento de diabetes mellitus no insulino dependiente en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz antidiabética de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I; en un procedimiento de tratamiento de obesidad en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento que comprende la administración a dicho paciente de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar obesidad;

en un procedimiento de tratamiento de Síndrome X en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento que comprende la administración a dicho paciente de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar Síndrome X;

en un procedimiento de tratamiento de un trastorno lipídico seleccionado entre el grupo constituido por dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajo HDL y alto LDL en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento que comprende la administración a dicho paciente de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar dicho trastorno lipídico;

en un procedimiento de tratamiento de aterosclerosis en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento que comprende la administración a dicho paciente de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en una cantidad eficaz para tratar aterosclerosis;

en un procedimiento de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en: (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X, y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a insulina es un componente, en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar dicha afección;

en un procedimiento de retraso de la aparición de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad

abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X, y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a insulina es un componente en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en una cantidad que es eficaz para retrasar la aparición de dicha afección;

- 5 en un procedimiento de reducción del riesgo de desarrollar una afección seleccionada entre el grupo que consiste en (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X, y
- 10 otras afecciones y trastornos donde la resistencia a insulina es un componente en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento que comprende la administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en una cantidad que es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar dicha afección;

- en un procedimiento de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X, y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a insulina es un componente, en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto como se define
- 15 en la Fórmula I y un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- (a) inhibidores de DP-IV;
- (b) sensibilizadores de insulina seleccionados entre el grupo que consiste en (i) agonistas de PPAR y (ii) biguanidas;
- (c) insulina y miméticos de insulina;
- (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina;
- 25 (e) inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa;
- (f) antagonistas del receptor de glucagón;
- (g) GLP-1, miméticos de GLP-1, y agonistas del receptor de GLP-1;
- (h) GIP, miméticos de GIP, y agonistas del receptor de GIP;
- (i) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP;
- 30 (j) agentes reductores de colesterol seleccionados entre el grupo que consiste en (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico y sus sales, (iv) agonistas de PPAR $\alpha$ , (v) agonistas duales de PPAR $\alpha/\beta$ , (vi) inhibidores de la absorción de colesterol, (vii) inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, y (viii) antioxidantes;
- (k) agonistas de PPAR $\delta$ ;
- 35 (l) compuestos antiobesidad;
- (m) un inhibidor del transportador de ácido biliar ileal
- (n) agentes antiinflamatorios excluyendo glucocorticoides; y
- (o) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B),

administrándose dichos compuestos al paciente en una cantidad que es eficaz para tratar dicha afección;

- 40 en un procedimiento de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la Fórmula I y un inhibidor de HMG-CoA reductasa;

- 45 más particularmente, en un procedimiento de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, en el que el inhibidor de HMG-CoA

reductasa es una estatina;

5 incluso más particularmente, en un procedimiento de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionado entre el grupo que consiste en lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y rivastatina;

10 en un procedimiento de reducción del riesgo de desarrollar una afección seleccionada entre el grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, y las secuelas de tales afecciones que comprende la administración a un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la Fórmula I y un inhibidor de HMG-CoA reductasa;

en un procedimiento para retrasar la aparición o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano en necesidad de tal tratamiento que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la Fórmula I y un inhibidor de HMG-CoA reductasa;

15 en un procedimiento para retrasar la aparición o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano en necesidad de tal tratamiento, en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina.

20 incluso más particularmente, en un procedimiento para retrasar la aparición o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano en necesidad de tal tratamiento, en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada entre el grupo que consiste en: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y rivastatina;

incluso más particularmente, se describe un procedimiento para retrasar la aparición o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano en necesidad de tal tratamiento, en el que la estatina es simvastatina;

25 en un procedimiento para retrasar la aparición o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano en necesidad de tal tratamiento en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina y que comprende además la administración de un inhibidor de absorción de colesterol; y más particularmente, en un procedimiento para retrasar la aparición o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano en necesidad de tal tratamiento, en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina y el inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimiba.

30 En otro aspecto de la invención, una composición se describe una composición farmacéutica que comprende

(1) un compuesto de acuerdo con la Fórmula I,

(2) un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

(a) inhibidores de DP-IV;

(b) sensibilizadores de insulina seleccionados entre el grupo que consiste en (i) agonistas de PPAR y (ii) biguanidas;

35 (c) insulina y miméticos de insulina;

(d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina;

(e) inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa;

(f) antagonistas del receptor de glucagón;

(g) GLP-1, miméticos de GLP-1, y agonistas del receptor de GLP-1;

40 (h) GIP, miméticos de GIP, y agonistas del receptor de GIP;

(i) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP;

(j) agentes reductores de colesterol seleccionados entre el grupo que consiste en (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico y sus sales, (iv) agonistas de PPAR $\alpha$ , (v) agonistas duales de PPAR $\alpha/\beta$ , (vi) inhibidores de la absorción de colesterol, (vii) inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, y (viii) antioxidantes;

45 (k) agonistas de PPAR $\delta$ ;

- (l) compuestos antiobesidad;
- (m) un inhibidor del transportador de ácido biliar ileal;
- (n) agentes antiinflamatorios diferentes de glucocorticoides; e
- (o) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); y

5 (3) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas y orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, zinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y también pueden estar en la forma de hidratos y polihidratos.

10

Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas naturales de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de arginina, betaína, cafeína, choline, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

15

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Los ácidos farmacéuticamente aceptables particulares preferidos incluyen ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico. En la mayoría de los casos, compuestos de la presente invención son básicos debido a que el anillo triazol es básico. Los compuestos de triazol de esta invención también se pueden preparar y manejar en forma de sales no farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales trifluoroacetato) durante la síntesis antes de que se usen en la producción de compuestos farmacéuticos.

20

Se entenderá que, como se usa en el presente documento, referencias a los compuestos de Fórmula I significa que también se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, y también las sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se usan como precursores a los compuestos libres o sus sales farmacéuticamente aceptables o en manipulaciones de síntesis.

30

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

Metabolitos de los compuestos de esta invención que son terapéuticamente activos y que también están definidos por la Fórmula I también están dentro del alcance de esta invención. Los profármacos son compuestos que se convierten en compuestos terapéuticamente activos a medida que se administran a un paciente o después que se han administrado a un paciente. Profármacos, que por sí mismo no tienen la estructura reivindicada en el presente documento, pero que se convierten en compuestos activos definidos por la Fórmula I durante o después de la administración a un paciente mamífero, son profármacos y son compuestos de esta invención, como son sus metabolitos activos que se definen por la Fórmula I.

35

Los compuestos divulgados en el presente documento son inhibidores selectivos de la enzima 11 $\beta$ -HSD1. De este modo, la presente invención se refiere al uso de la 11 $\beta$ -HSD1 para inhibir la actividad de la reductasa de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, que es responsable de la conversión de cortisona a cortisol. El exceso de cortisol está asociado a numerosos trastornos, incluyendo NIDDM, obesidad, dislipidemia, resistencia a insulina e hipertensión. La administración de los compuestos disminuye el nivel de cortisol y otros 11  $\beta$  -hidroxiesteroides en los tejidos diana, reduciendo por lo tanto los efectos de la cantidad excesiva de cantidades de cortisol y otros 11  $\beta$  -hidroxiesteroides. La inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 se pueden usar para tartar y controlar las enfermedades mediadas por niveles anormalmente altos de cortisol y otros 11  $\beta$ -hidroxiesteroides, tales como NIDDM, obesidad, hipertensión y dislipidemia.

45

La presente invención incluye el uso de un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 para el tratamiento, control, mejora, prevención, retraso de la aparición o reducción del riesgo de desarrollar las enfermedades y afecciones que se describen en el presente documento, mediadas por el exceso de cantidades no controladas de cortisol y / u otros corticosteroides en

50

un paciente mamífero, en particular un ser humano, por la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La inhibición de la enzima 11 $\beta$ -HSD1 limita la conversión de cortisona, que es normalmente inerte, a cortisol, que puede provocar o contribuir a los síntomas de estas enfermedades y afecciones si está presente en cantidades excesivas.

5 NIDDM e Hipertensión

Los compuestos de esta invención son inhibidores selectivos de 11 $\beta$ -HSD1 sobre 11 $\beta$ -HSD2. Mientras la inhibición de 11 $\beta$ -HSD 1 es útil para reducir los niveles de cortisol y tratamiento de afecciones relacionadas con ello, inhibición de 11 $\beta$ -HSD2 está asociada a efectos secundarios graves, tal como hipertensión.

10 Cortisol es una hormona anti-inflamatoria importante y bien reconocida, que también actúa como un antagonista para la acción de insulina en el hígado, de manera que se reduce la sensibilidad a insulina, dando como resultado un aumento en la gluconeogénesis y niveles elevados de glucosa en el hígado. Pacientes que ya tienen tolerancia a la glucosa alterada tienen una gran probabilidad de desarrollar diabetes de tipo 2 en la presencia de niveles altamente anormales de cortisol.

15 Altos niveles de cortisol en tejidos donde el receptor mineralocorticoide está presente a menudo conducen a la hipertensión. La inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 desplaza la relación de cortisol y cortisona en tejidos específicos en favor de cortisona.

La administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 es eficaz en el tratamiento, control y mejora de los síntomas NIDDM, y administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 en base regular retrasa o previene la aparición de NIDDM, particularmente en seres humanos.

20 Síndrome de Cushing

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

Obesidad, Síndrome Metabólico, Dislipidemia

25 Los niveles excesivos de cortisol han estado asociados a obesidad, quizás debido a incremento de gluconeogénesis hepática. La obesidad abdominal está cercanamente asociada a intolerancia a glucosa, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, y otros factores de Síndrome X, tal como alta presión sanguínea, VLDL elevado y HDL reducido. Montague et al., Diabetes, 2000, 49: 883 - 888. De este modo, la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 es útil en el tratamiento o control de obesidad. El tratamiento a largo plazo con un inhibidor de  
30 11 $\beta$ -HSD1 también es útil en el retraso o prevención de la aparición de obesidad, especialmente si el paciente usa un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 en combinación con la dieta controlada y ejercicio.

Mediante la reducción de la resistencia a insulina y mantenimiento de glucosa en suero a concentraciones normales, los compuestos de esta invención también tienen utilidad en el tratamiento y prevención de afecciones que acompañan a diabetes Tipo II y resistencia a insulina, incluyendo el síndrome metabólico ("Síndrome X"), obesidad,  
35 hipoglicemia reactiva y dislipidemia diabética.

Cognición y Demencia

Niveles excesivos de cortisol en el cerebro también pueden dar como resultado la pérdida neuronal o disfunción mediante la potenciación de neurotoxinas. Alteración cognitiva se ha asociado a envejecimiento, y niveles excesivos de cortisol en el cerebro. Véase J. R. Seckl y B. R. Walker, Endocrinology, 2001, 142: 1371 - 1376, y las referencias  
40 citadas en ella. Administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 da como resultado la reducción, mejora, control o prevención de alteración cognitiva asociada al envejecimiento y de disfunción neuronal.

Aterosclerosis

Como se ha descrito anteriormente, la inhibición de la actividad de 11 $\beta$ -HSD1 y una reducción en la cantidad de cortisol son beneficiosas en el tratamiento de o control de la hipertensión. Ya que la hipertensión y dislipidemia  
45 contribuyen al desarrollo de aterosclerosis, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 de esta invención puede ser especialmente beneficiosa en el tratamiento, control, retraso de la aparición de o prevención de aterosclerosis.

Efectos en el Páncreas

La inhibición de la actividad de 11 $\beta$ -HSD1 en células pancreáticas murinas aisladas mejora la secreción de insulina estimulada por glucosa (B. Davani et al., J. Biol. Chem., 2000, 275: 34841 - 34844). Glucocorticoides se ha mostrado que reduce la secreción de insulina in vivo. (B. Billaudel et al., Horm. Metab. Res., 1979, 11: 555 - 560).

Reducción de presión Intraocular

- 5 Los datos recientes sugieren la conexión entre los niveles de receptores diana de glucocorticoides y las enzimas 11 $\beta$ -HSD y la susceptibilidad a glaucoma (J. Stokes et al., Invest. Ophthalmol., 2000, 41: 1629-1638). Por lo tanto, la inhibición de la actividad de 11 $\beta$ -HSD1 es útil en la reducción de la presión intraocular en el tratamiento de glaucoma.

Inmunomodulación

- 10 En ciertos estados patológicos, tales como tuberculosis, psoriasis, e incluso en condiciones de excesivo estrés, alta actividad glucocorticoide desplaza la respuesta inmune a una respuesta humoral, cuando de hecho una respuesta basada en células puede ser más beneficiosa para el paciente. La inhibición de la actividad de 11 $\beta$ -HSD1 y la reducción relacionada en los niveles de glucocorticoides desplaza la respuesta inmune hacia una respuesta basada en células. Véase D. Mason, Immunology Today, 1991, 12: 57 - 60, y G.A.W. Rook, Baillier's Clin, Endocrinol. Metab., 1999, 13: 576 - 581.

15 Osteoporosis

Glucocorticoides pueden inhibir la formación de hueso, que puede dar como resultado una pérdida ósea neta. 11 $\beta$ -HSD1 tiene un papel en la resorción ósea. La inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 es beneficiosa en la prevención de pérdida ósea debido a la osteoporosis. Véase C.H.Kim et al., J. Endocrinol., 1999, 162: 371 - 379; C.G.Bellows et al., Bone, 1998, 23: 119 - 125; y M.S.Cooper et al., Bone, 2000,27: 375 - 381.

20 Otras utilidades

- Las siguientes enfermedades, trastornos y afecciones se pueden tratar, controlar, prevenir o retrasar, mediante tratamiento con los compuestos de esta invención: (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X, y otros trastornos donde la resistencia a insulina es un componente.

- 30 Las enfermedades y afecciones anteriores se pueden tratar usando los compuestos de Fórmula I, o el compuesto se puede administrar para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento. Ya que la inhibición simultánea de 11 $\beta$ -HSD2 puede tener efectos secundarios perjudiciales o pueden realmente incrementar la cantidad de cortisol en el tejido diana donde se desea la reducción de cortisol, los inhibidores selectivos de 11 $\beta$ -HSD con poca o ninguna inhibición de 11 $\beta$ -HSD2 son deseables.

- 35 Los inhibidores de 11 $\beta$ -HSD1 de Fórmula I en general tienen una constante de inhibición de  $CI_{50}$  de menos de aproximadamente 500 nM, y preferiblemente menos de aproximadamente 100 nM. En general, la relación de  $CI_{50}$  para 11 $\beta$ -HSD2 a 11 $\beta$ -HSD1 de un compuesto es al menos aproximadamente dos o más, y preferiblemente aproximadamente diez o más. Incluso se prefieren más compuestos con una relación de  $CI_{50}$  para 11 $\beta$ -HSD2 a 11 $\beta$ -HSD1 de aproximadamente 100 o mayor. Por ejemplo, para los compuestos que tienen una  $CI_{50}$  los compuestos demuestran idealmente una constante de inhibición  $CI_{50}$  contra 11 $\beta$ -HSD2 mayor que aproximadamente 500 nM, y preferiblemente mayor que 1000 nM.

- 40 Compuestos de Fórmula I se pueden usar en combinación con uno o más otros fármacos en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de enfermedades o afecciones para los que los compuestos de Fórmula I o los otros fármacos tienen utilidad. Típicamente la combinación de los fármacos es más segura o más eficaz que cualquier fármaco solo, o la combinación es más segura o más eficaz que sería de esperar basándose en las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Tal (es) fármaco (s) se puede (n) administrar, por una vía y en una cantidad
- 45 usadas de manera común usada de manera simultánea o secuencialmente con un compuesto de Fórmula I. Cuando se usa un compuesto de Fórmula I de manera simultánea con uno o más fármacos diferentes, se prefiere un producto de combinación que contiene tales fármaco (s) diferente (s) y el compuesto de Fórmula I. Sin embargo, la terapia de combinación también incluye terapias en las que el compuesto de Fórmula I y uno o más fármacos diferentes se administran en los diferentes programas de superposición. Se contempla que cuando se usa en
- 50 combinación con otros ingredientes activos, el compuesto de la presente invención o el ingrediente activo o ambos se pueden usar de manera eficaz en dosis menores que cuando se usa cada uno solo. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen uno o más ingredientes activos diferentes,

además de un compuesto de Fórmula I.

Ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden administrar en combinación con un compuesto de Fórmula I, y o bien administrarse de manera separada o en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero no se limitan a:

- (a) inhibidores de la dipeptidil peptidasa N (DP-IV);
- 5 (b) sensibilizadores de insulina incluyendo (i) agonistas de PPAR $\gamma$  tales como las glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, y similares) y otros ligandos de PPAR, incluyendo agonistas duales de PPAR $\alpha/\beta$ , tales como agonistas de KRP-297, y agonistas de PPAR $\alpha$  tales como gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato, y (ii) biguanidas, tales como metformina y fenformina;
- (c) insulina o miméticos de insulina;
- 10 (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina tales como tolbutamida y glipizida, meglitinida y materiales relacionados;
- (e) inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (tal como acarbosa);
- (f) antagonistas del receptor de glucagón tales como los divulgados en los documentos WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 y WO 00/69810;
- 15 (g) GLP-1, miméticos de GLP-1, y agonistas del receptor de GLP-1 tales como los divulgados en los documentos WO00/42026 y WO00/59887;
- (h) GIP, miméticos de GLP-1 tales como los divulgados en el documento WO00/58360, y agonistas del receptor de GIP;
- 20 (i) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP tales como los divulgados en el documento WO01/23420;
- (j) agentes reductores de colesterol tales como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, rosuvastatina, y otras estatinas), (ii) secuestrantes (colestiramina, colestipol, y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal de los mismos, (iv) inhibidores de la absorción de colesterol, tales como por ejemplo ezetimiba y beta-sitosterol, (v) inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, tal como por ejemplo avasimiba, y (vi) anti-oxidantes tal como probucol;
- 25 (k) agonistas de PPAR, tales como los divulgados en el documento WO97/28149;
- (l) compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, inhibidores de neuropéptido Y5, agonistas inversos y antagonistas del receptor de CB1, y agonistas del receptor adrenérgico  $\beta_3$ ;
- 30 (m) un inhibidor del transportador de ácido biliar ileal;
- (n) agentes propuestos para uso en afecciones inflamatorias distintos de glucocorticoides, tales como aspirina, fármacos anti-inflamatorios no esteroides, azulfidina, e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, y
- (o) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B).

35 Las combinaciones anteriores incluyen un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, no solamente con uno o más compuestos activos diferentes. Los ejemplos no limitantes incluyen combinaciones de compuestos de Fórmula I con dos o más compuestos activos seleccionados entre biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de DP-IV y compuestos anti-obesidad.

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

45 La dosis eficaz del ingrediente activo varía dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la afección que se está tratando la gravedad de la afección. Tales dosificaciones se pueden determinar fácilmente por una persona experta en la técnica.

Cuando el tratamiento o prevención de enfermedades y afecciones descritas en el presente documento, para las que

- están indicados los compuestos de Fórmula I, se obtienen resultados satisfactorios cuando se administran los compuestos de la invención a una dosificación diaria de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 miligramos por kilogramo (mpk) de peso corporal, preferiblemente proporcionada como una única dosis diaria en dosis divididas aproximadamente dos a seis veces al día. De este modo la dosificación diaria total varía entre
- 5 aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg, preferiblemente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg. En el caso de un adulto típico de 70 kg, la dosis diaria total variará entre aproximadamente 7 mg y aproximadamente 350 mg. Esta dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.
- Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de
- 10 Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 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 nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de la
- 15 afección que se está tratando y el ingrediente activo. Se pueden presentar de manera conveniente en forma de dosificación unitaria preparada mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia.
- El compuesto de Fórmula I se puede combinar con el vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de combinación farmacéutica. Los vehículos tienen una diversidad de formas. Por ejemplo, vehículos para composiciones líquidas orales incluyen, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes,
- 20 conservantes, agentes colorantes y otros componentes usados en la fabricación de suspensiones líquidas orales, elixires y soluciones. Vehículos tales como almidones, azúcares y celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares se usan para preparar formas de dosificación sólida oral, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos. Se prefieren las preparaciones orales sólidas sobre los líquidos orales.
- Las formas de dosificación sólida oral también puede contener un aglutinante tal como una goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tal como fosfato dicálcico; 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 también pueden contener un vehículo líquido tal como ácido
- 25 graso.
- Pueden estar presentes otros diversos ingredientes para actuar como agentes de recubrimiento o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos se pueden recubrir con goma laca, azúcar o ambos.
- Los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. El porcentaje típico de compuesto activo en estas composiciones puede, de hecho, variarse entre aproximadamente 2 por ciento y
- 35 aproximadamente 60 por ciento en base p/p. De este modo, los comprimidos contienen un compuesto de Fórmula I o una sal o hidrato del mismo en una cantidad que varía entre tan bajo como aproximadamente 0,1 mg y tan alto como aproximadamente 1,5 g, preferiblemente entre tan bajo como aproximadamente 1,0 mg y tan alto como aproximadamente 500 mg, y más preferiblemente entre tan bajo como aproximadamente 10 mg y tan alto como aproximadamente 100 mg.
- Los líquidos orales tales como jarabes o elixires pueden contener, además del ingrediente activo, sacarosa como un agente edulcorante, metil y propil parabenos como conservantes, un tinte y un aromatizante tal como aroma de cereza y de naranja.
- Parenterales están típicamente en la forma de una solución o suspensión, típicamente preparados con agua, e incluyendo opcionalmente un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones se pueden preparar en
- 45 glicerol, polietilén glicoles líquidos y sus mezclas en aceites. Típicamente las preparaciones que se están en forma diluida también contienen un conservante.
- Las formas de dosificación farmacéuticas inyectables, que incluyen soluciones y dispersiones acuosas y polvos para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables, son también estériles y deben ser fluidas hasta el grado de que se puedan inyectar fácilmente; deben ser estables en las condiciones de fabricación y
- 50 almacenamiento y usualmente están conservadas. De este modo el vehículo incluye el medio disolvente o de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilén glicol y polietilén glicol líquido), sus mezclas adecuadas, y aceites vegetales.

## ENSAYOS: MEDICIÓN DE CONSTANTES DE INHIBICIÓN

Se determinó la actividad enzimática *in vitro* para los compuestos de ensayo mediante un Ensayo de proximidad de Centelleo (SPA). En resumen, se incubaron sustrato de cortisona tritiada, cofactor NADPH y compuesto tritiado con la enzima 11 $\beta$ -HSD1 a 37°C para permitir que la conversión a cortisol progrese. Después de esta incubación, una preparación de perlas SPA recubiertas con proteína A, se premezclaron con anticuerpo monoclonal anti-cortisol y un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD no específico, se añadieron a cada pocillo. La mezcla se agitó a 15°C y después se leyó sobre un contador de centelleo líquido adecuado para placas de 96 pocillos. Se calculó el porcentaje de inhibición con relación al pocillo de control no inhibido y se generaron las curvas de CI<sub>50</sub>. Este ensayo se aplicó de manera similar a 11 $\beta$ -HSD2, por lo cual se usaron cortisol tritiado y NAD como el sustrato y cofactor, respectivamente. Para comenzar el ensayo, 40  $\mu$ l de sustrato (25 nM 3H-Cortisona + 1,25 mM de NADPH en 50 mM de tampón HEPES, pH 7.4) se añadió para designar los pocillos sobre una placa de 96 pocillos. El compuesto sólido se disolvió en DMSO a 10 mM seguido de una dilución posterior de 50 veces en DMSO. El material diluido después se tritioó 4 veces, siete veces. Se añadió después 1  $\mu$ l de cada compuesto tritiado por duplicado al sustrato. Para comenzar la reacción, se añadieron 10  $\mu$ l de microsoma 11 $\beta$ -HSD1 de transfectantes CHO a cada pocillo a la concentración apropiada para producir aproximadamente 10% de conversión del material de partida. Para el último cálculo de porcentaje de inhibición, se añadieron una serie de pocillos que representaban el ensayo mínimo y máximo, un conjunto que contenía sustrato sin compuesto o enzima (fondo), y otro conjunto que contenía sustrato y enzima sin ningún compuesto (máxima señal). Las placas se hicieron girar brevemente a baja velocidad en una centrífuga para reunir los reactivos, se sellaron con una tira adhesiva, se mezclan suavemente, y se incuban a 37°C durante 2 horas. Después de la incubación, 45  $\mu$ l de perlas SPA, suspendidas previamente con anticuerpo monoclonal anti-cortisol e inhibidor de 11 $\beta$ -HSD no específico, se añadieron a cada pocillo. Las placas se volvieron a sellar y se agitaron suavemente durante más de 1,5 horas a 15°C. Los datos se recogieron sobre un contador de centelleo líquido basado en placas tal como un Topcount. Para controlar la inhibición de unión de anticuerpo anti-cortisol /cortisol, se añadió sustrato adicionado con 1,25 nM [3]H de cortisol para designar los pocillos individuales. 1  $\mu$ l de 200  $\mu$ M de compuesto a cada uno de estos pocillos, junto con 10  $\mu$ l de tampón en lugar de enzima. Cualquier inhibición calculada se debía al compuesto que interfiere con el cortisol que se une al anticuerpo sobre las perlas de SPA.

ENSAYOS: MEDICIÓN DE LA INHIBICIÓN *IN VIVO*

En términos generales, el compuesto de ensayo se dosificó por vía oral a un mamífero y se dejó un intervalo de tiempo prescrito para que transcurriera, usualmente entre 1 y 24 horas. Se inyectó por vía intravenosa cortisona tritiada, seguido de varios minutos después se recogió sangre. Se extrajeron esteroides del suero separado y se analizó por HPLC. Se determinaron los niveles relativos de <sup>3</sup>H-cortisona y su producto de reducción, <sup>3</sup>H-cortisol, para el compuesto y los grupos de control dosificados con vehículo. A partir de estos valores se calcularon la conversión absoluta, así como el porcentaje de inhibición.

Más específicamente, se prepararon compuestos para la dosificación oral disolviéndolos en vehículo (5% hidroxipropilbeta-ciclodextrina *v/v* H<sub>2</sub>O, o equivalente) a la concentración deseada para dosificación a típicamente 10 miligramos por kilogramo. Después de una noche de ayuno, las soluciones se dosificaron a ratones ICR (obtenidos de Charles River) por sonda oral, 0,5 ml por dosis por animal, con tres animales por grupo de ensayo.

Después que había pasado el tiempo deseado, de manera rutinaria 1 ó 4 horas, 0,2 ml de 3  $\mu$ M 3H-cortisona en dPBS se inyectó por la vena de la cola. El animal se enjauló durante dos minutos seguido de eutanasia en una cámara de CO<sub>2</sub>. Tras la muerte, el ratón se sacó y se recogió sangre por punción cardíaca. La sangre se colocó aparte en un tubo de separación durante no menos de 30 minutos a temperatura ambiente para permitir la coagulación adecuada. Después del período de incubación, se separó la sangre en suero mediante centrifugación a 3000Xg, 4°C, durante 10 minutos.

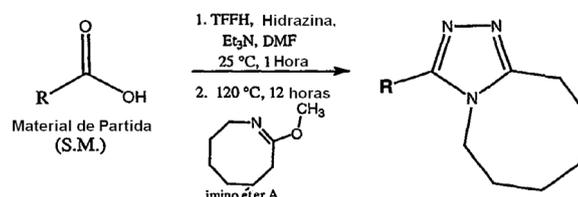
Para analizar los esteroides en el suero primero se extrajeron con disolvente orgánico. Un disolvente de 0,2 ml de suero se transfirió a un tubo de microcentrífuga limpio. A esto se añadió un volumen de 1,0 ml de acetato de etilo, seguido de agitación en Vórtex vigorosa durante 1 minuto. Una rápida centrifugación sobre una microcentrífuga precipitó las proteínas de suero acuosas y se clarificó el sobrenadante orgánico. 0,85 ml de la fase orgánica superior se transfirió a un tubo de microcentrífuga reciente y se secó. La muestra seca se volvió a suspender en 0,250 ml de DMSO que contenía una alta concentración de cortisona y cortisol para análisis por HPLC.

Una muestra de 0,200 ml se inyectó en una columna de cromatografía de Metachem Inertsil C-18 equilibrada en 30% de metanol. Un gradiente lineal lento a 50% de metanol separó los esteroides diana; el control simultáneo por UV a 254 nm de los patrones fríos en la solución de resuspensión actuó como un patrón interno. La señal de tritio se recogió por un detector de radiocromatografía que descargó los datos a software para análisis. El porcentaje de conversión de <sup>3</sup>H-cortisona a <sup>3</sup>H-cortisol se calculó la relación de AUC para cortisol sobre la AUC combinada para cortisona y cortisol.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos solamente y no se deben considerar como limitantes de la invención.

## Ejemplo 1

## Esquema General



Substancia	Cantidad	MW	Conc.	Mmoles	Equiv.
S.M. en DMF	714 $\mu$ l	N/A	0,14 M en DMF	0,1	1
TFFH en DMF	200 $\mu$ l	N/A	0,5 M en DMF	0,1	1
Trietilamina en DMF	400 $\mu$ l	N/A	0,5 M en DMF	0,2	2
Hidrazina en DMF	240 $\mu$ l	N/A	0,5 M en DMF	0,12	1,2
Imino éter A en DMF	600 $\mu$ l	N/A	0,25 M en DMF	0,15	1,5

5

Se realizó la siguiente síntesis de una única biblioteca de compuesto, puro 1-D, sobre un Sistema Myriad Core. Todos los recipientes de reacción se secaron en una corriente de nitrógeno a 120°C durante 12 horas antes de uso. Los disolventes se secaron sobre tamices durante al menos 12 horas antes de uso. Los reactivos y subunidades (ácidos carboxílicos y 8-metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidroazocina (imino éter A)) se disolvieron en disolventes apropiados inmediatamente antes de uso.

10

## Síntesis

Los ácidos carboxílicos mostrados en la tabla más abajo como materiales de partida se añadieron para secar, recipientes de reacción Myriad de material sintetizado de 10 ml bajo nitrógeno (714  $\mu$ l, 0,1 mmoles, 0,14 M en N,N-dimetilformamida (DMF)). Hexafluorofosfato de fluoro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio (TFFH) (200  $\mu$ l, 0,1 mmoles, 0,5 M en DMF) seguido de trietilamina (400  $\mu$ l, 0,2 mmoles, 0,5 M en DMF) e hidrazina (240  $\mu$ l, 0,12 mmoles, 0,5 M en DMF) se añadió a cada uno de los recipientes de reacción bajo nitrógeno. Las reacciones se envejecieron 1 hora a 25°C; las reacciones se agitaron con gas (1 pulso de 1 segundo cada 5 minutos) durante el envejecimiento. 8-Metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidroazocina (imino éter A, 600  $\mu$ l, 0,15 mmoles, 0,25 M en DMF) se añadió a cada uno de los recipientes de reacción bajo nitrógeno. Las reacciones se envejecieron 12 horas a 120°C mientras se agitaba con gas (pulsos de 1 segundo cada 5 minutos) y después se enfriaron hasta temperatura ambiente. Después de enfriamiento, las mezclas de reacción brutas se analizaron por LC-MS (Procedimiento 1). Todas las 180 reacciones brutas se purificaron por HPLC preparativa usando detección basada en masa (Procedimiento 2). Las fracciones recogidas después de analizaron para determinar la pureza por LC-MS (Procedimiento 1); las fracciones encontradas que eran mayores de 90% de pureza se combinaron en viales EPA de 40 ml tarados y se liofilizaron.

15

20

## 25 Condiciones de HPLC

## Procedimiento 1 de LC analítica:

Columna: MetaChem Polaris C-18A, 30 mm X 4,6 mm, 5,0  $\mu$ m

Eluyente A: 0,1 % de Ácido trifluoroacético (TFA) en Agua

Eluyente B: 0,1 % de TFA en Acetonitrilo -

30 Gradiente: 5 % B a 95 % B en 3,3 minutos, del mismo modo rampa a 5 % B en 0,3 min

Flujo: 2,5 ml/min.

## ES 2 377 200 T3

Temperatura de la columna: 50°C

Cantidad de inyección: 5 µl de mezcla de reacción bruta no diluida o fracción purificada.

Detección: UV a 220 y 254 nm.

MS: modo de ionización API-ES, intervalo de barrido de masa (100-600amu) ELSD: Detector de  
5 Dispersión de luz

Procedimiento 2 de LC preparativa:

Columna: MetaChem Polaris C-18A, 100 mm X 21,2 mm, 10 mm

Eluyente A: 0,1% TFA en agua

10 Eluyente B: 0,1 % TFA en Acetonitrilo

Equilibrio preinyectado: 1,0 min

Retención postinyectada: 1,0 min

Gradiente: 10% B a 100% B en 6,0 minutos, retención en 100% B durante 2,0 minutos adicionales,  
De nuevo rampa desde 100% B a 10% B en 1,5 minutos.

15 Flujo: 20 ml/min.

Temperatura de la columna: ambiente

Cantidad de inyección: 1,5 ml de mezcla de reacción bruta sin diluir.

Detección: MS: recogida desencadenada por modo de ionización API-ES, intervalo de barrido de  
masa (100-600amu), detección de fracción de M+1

20 Parámetros de liofilización

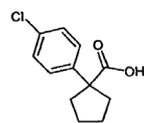
Punto final de congelación inicial: 1 hora a -70°C

Punto final de condensador de la fase de secado: -50°C

Tabla de la fase de secado:

Temperatura propia °C	Duración (minutos)	Punto final de vacío (m Torr)
-60	240	25
-40	240	25
5	480	25
20	1000	25

25

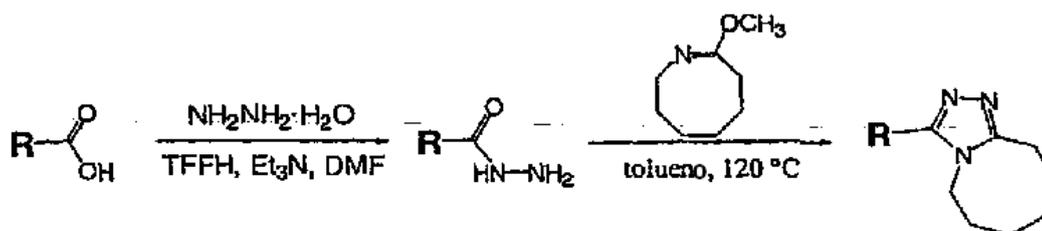
S. M. para	Material de partida R-COOH
1-5	

Cpd	Estructura (precursor)	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
1-5		3-[1-(4-clorofenil)ciclo pental]-5,6,7,8,9,10-hexahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina sal trifluoroacetato	1,77	329,87

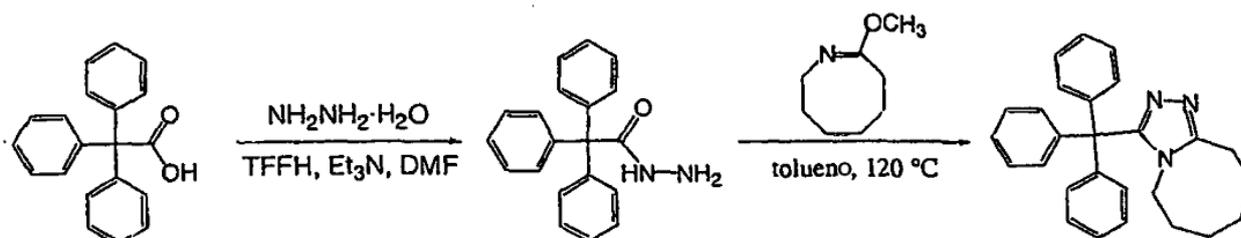
### Ejemplo 2

Procedimiento 2A

#### 5 Esquema General



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

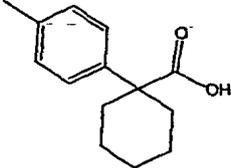
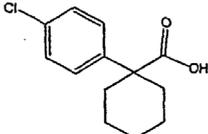
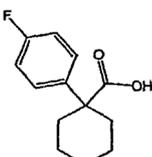


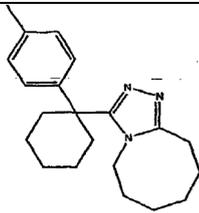
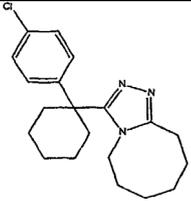
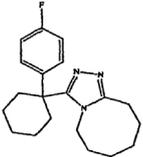
- 10 Ácido trifenílacético (499,6 mg, 1,73 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (DMF, 3,46 ml). Se añadieron hexafluorofosfato de fluoro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio (TFFH, 460,1 mg, 1,742 mmol) y trietilamina anhidra (480  $\mu$ l, 3,44 mmol) y la solución se enfrió hasta 0°C. Después de 10 minutos se añadió monohidrato de hidrazina (168  $\mu$ l, 3,46 mmol). La reacción se dejó calentar, y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se trató por adición de agua y filtrando el precipitado resultante. El precipitado se secó a vacío proporcionando 2,2,2-trifenílaceto-hidrazida (340,1 mg).

- 2,2,2-Trifenílaceto-hidrazida (48,2 mg, 0,159 mmol) se disolvió en tolueno anhidro (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añadió 8-Metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidroazocina (24,7 mg, 0,175 mmoles) y la solución se agitó a 120°C durante toda una noche y 200°C durante dos días. Después de enfriamiento, se retiró el tolueno por evaporación y el producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (100% acetato de etilo  $\rightarrow$  5% metanol en acetato de etilo  $\rightarrow$  10% metanol en acetato de etilo) proporcionando el producto (2-1) en forma de un sólido de color blanco (12,4 mg).

Compuestos 2-2, 2-3, 2-4 y 2-5 se prepararon mediante esencialmente el mismo procedimiento usando el ácido carboxílico apropiado, excepto que la reacción de formación final de triazol estaba usualmente completa después de

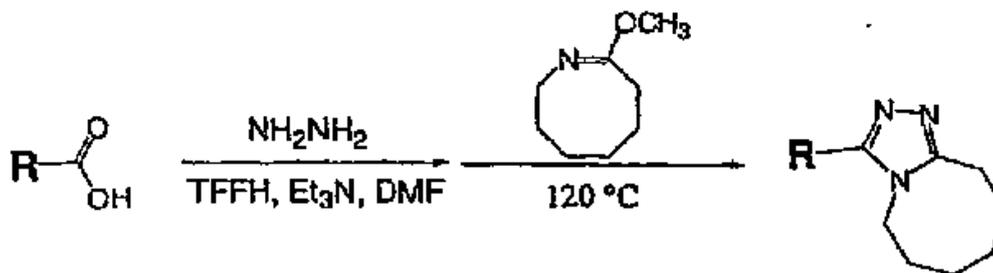
agitar a 120 °C durante toda una noche (se controló por HPLC/MS). La acil hidrazida del compuesto 2-5 no precipitó, de manera que la DMF y agua se retiraron a vacío.

S. M. para	Material de partida R-COOH	S. M. para	Material de partida R-COOH
		2-2	
2-3			
2-5			

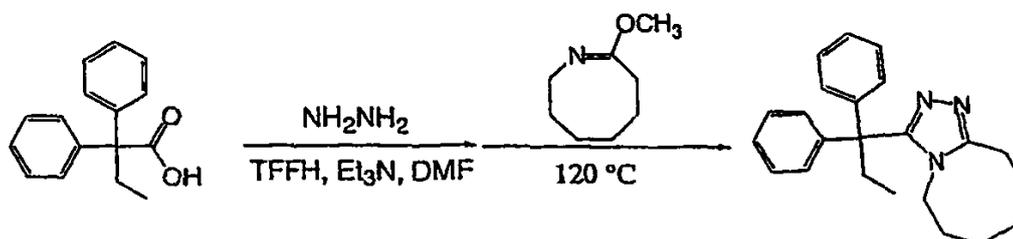
Cpd	Estructura (precursor)	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
2-2		3-[1-(4-metilfenil)ciclohexil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,68	324,4
2-3		3-[1-(4-clorofenil)ciclohexil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,71	344,2
2-5		3-[1-(4-fluorofenil)ciclohexil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,54	328,3

Procedimiento 2B

Esquema general



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



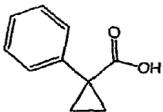
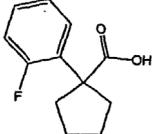
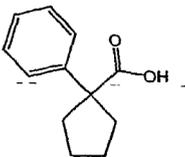
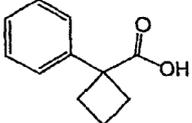
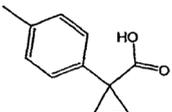
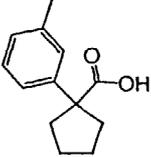
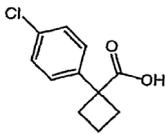
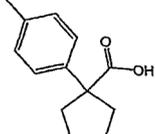
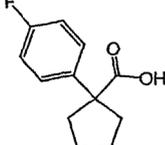
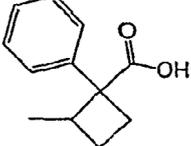
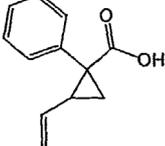
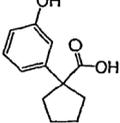
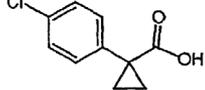
- 5 Ácido 2,2-Difenilbutanoico (39,6 mg, 0,166 mmol) se disolvió en DMF (0,33 ml). Se añadieron hexafluorofosfato de fluoro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio (TFFH, 43,6 mg) y trietilamina anhidra (46,4  $\mu$ l) y la solución se enfrió hasta 0°C. Después de 10 minutos, se añadió monohidrato de hidrazina (6,5  $\mu$ l). Después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, HPLC/MS mostró la conversión completa a 2,2- difenilbutanohidrazida. Se añadió 8-Metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidroazocina (38 ml, 0,249 mmoles, 1,6 eq.), y la solución se agitó a 120°C durante toda una noche.
- 10 Después de calentar hasta temperatura ambiente, el producto se purificó por HPLC preparativa y se aisló en forma sal trifluoroacetato. La sal se añadió a una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo proporcionando la base libre. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró proporcionando el triazol purificado (2-6) en forma de un sólido de color blanco (29,5 mg).

- Compuestos 2-7 a 2-33, 2-49 y 2-50 se prepararon mediante esencialmente el mismo procedimiento usando el ácido carboxílico apropiado S.M. El producto de formación se controló por HPLC/MS. La duración de la reacción de formación de hidrazida se cambió para 2-11 (1 hora), 2-13 (durante toda una noche), 2-14 (2 horas). La duración de la reacción de formación de triazol se cambió para 2-22 (2 horas), 2-25 (3 horas), 2-31 (durante toda una noche a 120°C y 4 horas a 180°C), 2-33 (3 horas), y 2-49 (1,5 horas).

S. M. para	Material de partida R-COOH	S. M. para	Material de partida R-COOH
2-9			
2-11		2-12	

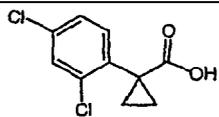
ES 2 377 200 T3

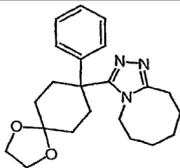
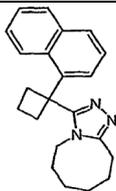
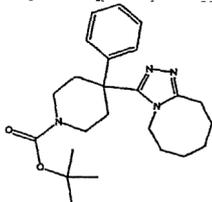
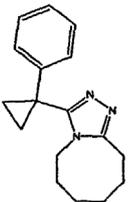
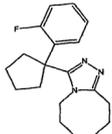
(continuación)

S. M. para	Material de partida R-COOH	S. M. para	Material de partida R-COOH
2-13		2-14	
2-15			
2-19			
2-21			
2-25		2-26	
2-27		2-28	
2-29		2-30	
2-31			
		2-49	

ES 2 377 200 T3

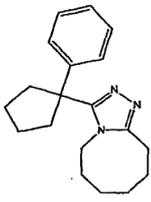
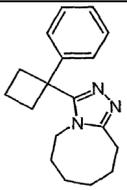
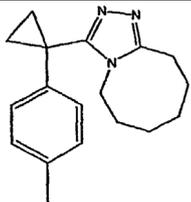
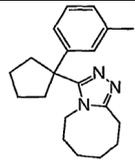
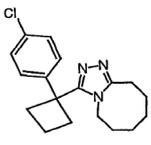
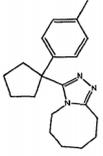
(continuación)

S. M. para	Material de partida R-COOH	S. M. para	Material de partida R-COOH
2-50			

Cpd	Estructura (precursor)	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
2-9		3-(8-fenil-1,4-dioxaspiro [4.5]dec -8-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo [4,3-a]azocina	2,22	368,2
2-11		3-[1-(1-naftil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,51	332,3
2-12		terc-butil 4-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo [4,3-a]azocin-3-il)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato	2,58	355,2
2-13		3-(1-fenilciclopropil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	1,91	268,2
2-14		3-[1-(2-fluorofenil)ciclo pentil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo [4,3-a]azocina	2,15	314,2

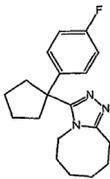
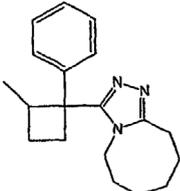
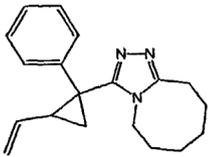
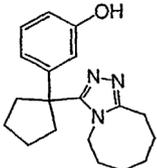
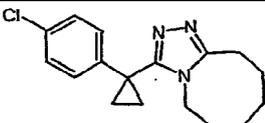
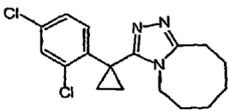
ES 2 377 200 T3

(continuación)

Cpd	Estructura (precursor)	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
2-15		3-(1-fenilciclopentil)- -5,6,7,8,9,10-hexahidro [1,2,4]triazolo[4,3- a]azocina	2,29	296,3
2-19		3-(1-fenilciclobutil)-  5,6,7,8,9,10-hexahidro  [1,2,4]triazolo[4,3- a]azocina	2,13	282,3
2-21		3-[1-(4-metilfenil)cicl opropil]-5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4]triazolo [4,3-a]azocina	2,21	282,2
2-25		3-[1-(3-metilfenil)ciclo pentil]-5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4]triazolo [4,3-a]azocina	2,53	310,2
2-26		3-[1-(4-clorofenil)ciclo butil]-5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4]triazolo [4,3-a]azocina	2,47	316,2
2-27		3-[1-(4-metilfenil)cicl opentil]-5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4]triazolo [4,3-a]azocina	2,53	310,2

ES 2 377 200 T3

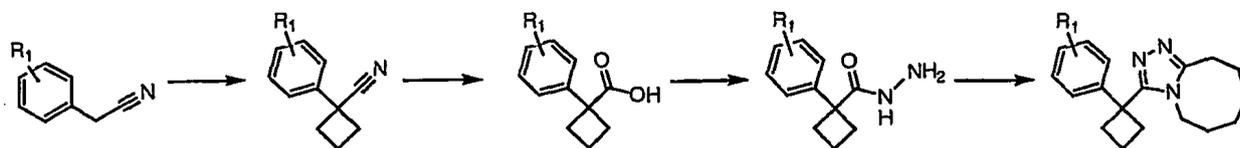
(continuación)

Cpd	Estructura (precursor)	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
2-28		3-[1-(4-fluorofenil)ciclopentil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,45	314,2
2-29		3-(2-metil-1-fenilciclobutil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,27	296,2
2-30		3-(1-fenil-2-vinylciclopropil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,25	294,2
2-31		3-[1-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-il)ciclopentil]fenol	1,91	312,2
2-49		3-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,25	302,2
2-50		3-[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,32	336,2

(continuación)

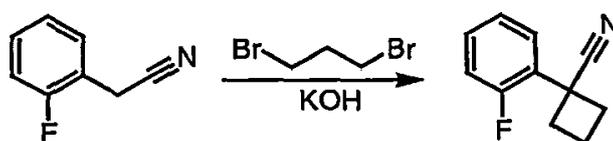
Procedimiento 2C

Esquema general



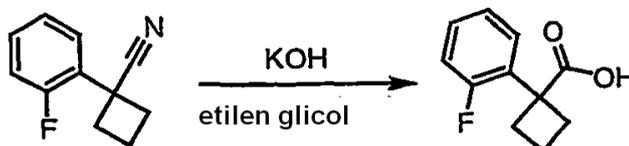
Preparación de 3-[1-(2-fluorofenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (2-34)

5 Parte 1



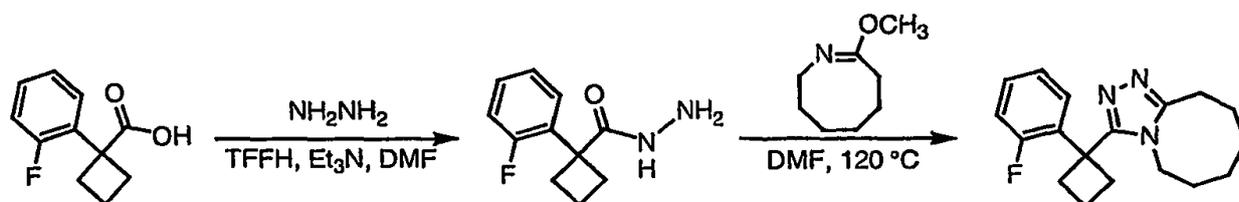
Hidróxido de potasio (1,78 g) se disolvió en dimetil sulfóxido (5,8 ml) [1]. (2-Fluorofenil)acetonitrilo (0,97 g, 7,2 mmol) y 1,3-dibromopropano (0,95 ml, 9,3 mmol) se disolvieron e etil éter (2 ml), y esta mezcla se añadió gota a gota a la solución de hidróxido de potasio mientras se agitaba de manera vigorosa a temperatura ambiente. Se observó el cambio de color de la reacción (incolore a amarillo a naranja). Después se agitó a temperatura ambiente durante una hora, la reacción se inactivó mediante la adición de agua enfriada por hielo (3,8 ml). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite que se lavó con éter (20 ml). El filtrado se añadió a un embudo de separación, y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x10 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron proporcionando un aceite de color amarillo claro (1,0 g). Se obtuvo 1-(2-Fluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo puro (0,45 g) después de cromatografía de gel de sílice.

Parte 2



1-(2-Fluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo (0,21g, 1,15 mmoles, 1 eq.) e hidróxido de potasio (0,194 g, 3 eq.) se disolvieron en etilen glicol (2 ml). Después de calentar a reflujo durante tres horas a 198°C, la mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con éter (2 x 5 ml). La solución acuosa se acidificó con HCl y se extrajo con éter (3 x 5 ml). Se combinaron los extractos, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron proporcionando el ácido carboxílico bruto.

Parte 3



Ácido 1-(2-Fluorofenil)ciclobutanocarboxílico (51,3 mg, 0,264 mmol) se disolvió en DMF (0,52 ml). se añadieron hexafluorofosfato de Fluoro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio (TFFH, 74,6 mg, 0,282 mmol) y trietilamina anhidra (71,0 µl, 0,509 mmol) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se añadió hidrazina anhidra (10 µl, 0,319 mmol). Después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, HPLC-MS mostró la formación de 1-(2-fluorofenil)ciclobutanocarbohidrazida con un buen rendimiento.

Se añadió 8-metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidroazocina (47 µl, 0.412 mmol) a la solución de 1-(2-fluorofenil)

5 ciclobutanocarbohidrazida, y la reacción se agitó a 120°C durante toda una noche. Después de enfriamiento, la solución se concentró, y el producto se purificó por HPLC preparativa en forma de la sal trifluoroacetato. La sal se añadió a una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo proporcionando la base libre. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó proporcionando el triazol purificado (2-34) en forma de un sólido (12,5 mg).

Los compuestos 2-35 a 2-42 se prepararon mediante esencialmente el mismo procedimiento usando el fenil acetronitrilo apropiado. El producto de formación se controló por HPLC/MS. La duración de la reacción de formación de triazol se cambió para 2-42 (3 horas).

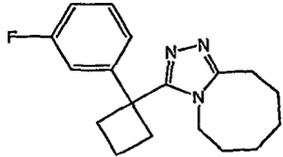
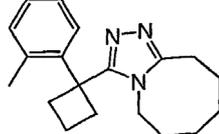
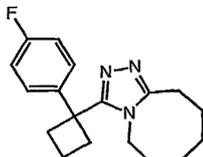
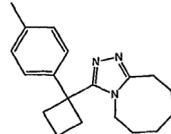
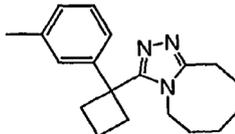
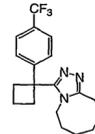
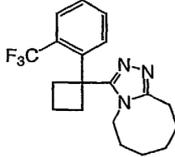
S.M.para Cpd.:	Material de partida	S.M.para Cpd.:	Material de partida
2-34		2-35	
2-36		2-37	
2-38		2-39	
2-40		2-41	
2-42			

10

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
2-34		3-[1-(2-fluorofenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-, hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2.10	300.2

ES 2 377 200 T3

(continuación)

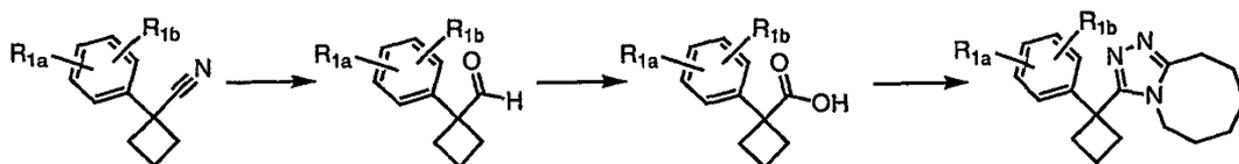
Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
2-35		3-[1-(3-fluorofenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,24	300,2
2-36		3-[1-(2-metilfenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,32	296,2
2-37		3-[1-(4-fluorofenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,26	300,2
2-38		3-[1-(4-metilfenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,44	296,2
2-39		3-[1-(3-metilfenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,45	296,2
2-40		3-[1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,62	350,3
2-41		3-[1-[2-(trifluorometil)fenil]ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,29	350,3

(continuación)

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
2-42		3-[1-(4-bromofenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,50	360,2

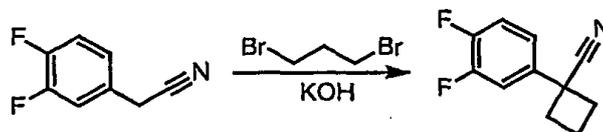
## Procedimiento 2D

## Esquema general



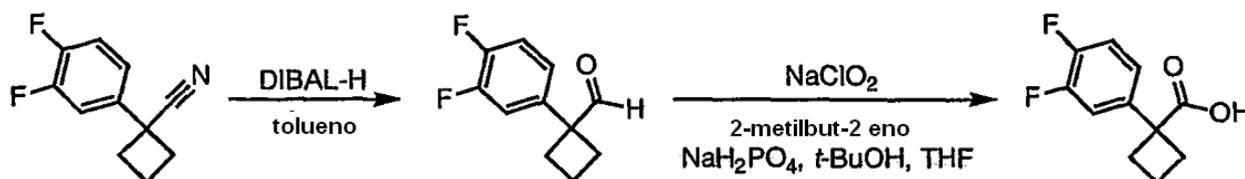
## 5 Preparación de 3-[1-(3,4-difluorofenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina(2-43)

## Parte 1



(3,4-Difluorofenil)acetonitrilo se convirtió en 1-(3,4-Difluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo siguiendo el procedimiento descrito en el Procedimiento 2C, Parte 1.

## 10 Parte 2

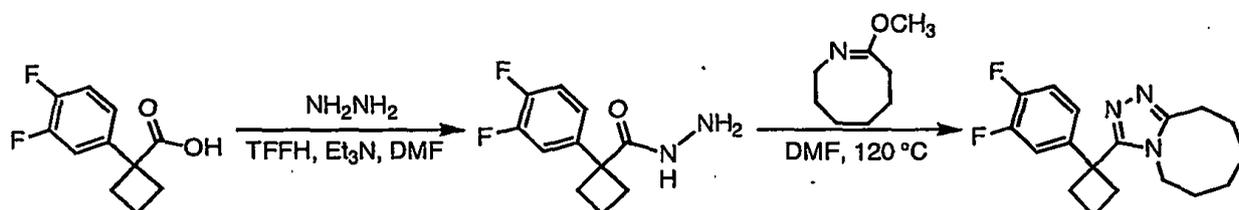


- 1-(3,4-Difluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo (384,5 mg, 1,99 mmol) se disolvió en tolueno (30 ml), y se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota hidruro de isobutilaluminio (DIBAL-H) (solución 1,0 M en hexanos) (3,98 ml, 3,98 mmol). La reacción se controló por TLC (hexanos:acetato de etilo, 9:1). Después se agitó a -78°C durante 30 minutos, se añadió ácido sulfúrico al 5% (2 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 20 minutos, y se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla se lavó con acetato de etilo, y el filtrado entero se añadió a un embudo de separación. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró proporcionando el aldehído deseado.
- 1-(3,4-Difluorofenil)ciclobutanocarbaldehído (240,0 mg, 1,22 mmol) se disolvió en terc-butanol/tetrahidrofuran/2-metilbut-2-eno (3,0 ml/1,0 ml/1,0 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Se disolvieron en agua (1,2 ml) clorito de sodio (243,4 mg, 2,69 mmol) y fosfato ácido de sodio (370,4 mg, 2,68 mmol) y se añadieron gota a gota a la solución anterior. Después se agitó durante una hora, TLC mostró que la reacción estaba completa. Los disolventes volátiles se retiraron a vacío y el producto se diluyó con agua después se lavó con hexano (3 ml). La

solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 6 N hasta pH 2. Después de extracción con acetato de etilo (3 x 20 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron proporcionando el ácido carboxílico deseado (125 mg).

Parte 3

5



Ácido 1-(3,4-Difluorofenil)ciclobutanocarboxílico se convirtió de 3-[1-(3,4-difluorofenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (2-43) siguiendo el procedimiento descrito en el Procedimiento 2C, Parte 3.

Compuestos 2-44 a 2-48 se prepararon mediante esencialmente el mismo procedimiento usando el fenilacetronitrilo disustituido apropiado. El producto de formación se controló por HPLC/MS.

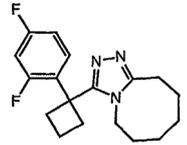
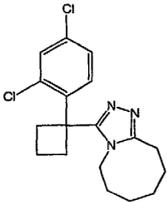
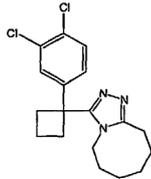
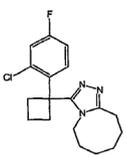
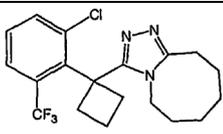
S.M. para	Material de partida	S.M. para	Material de partida
2-43		2-44	
2-45		2-46	
2-47		2-48	

10

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
2-43		3-[1-(3,4-difluorofenil)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,31	318,2

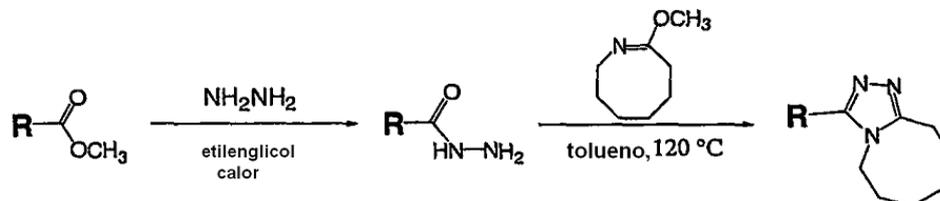
ES 2 377 200 T3

(continuación)

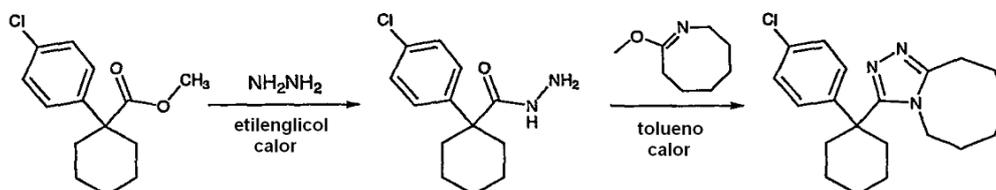
Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
2-44		3-[1-(2,4-difluorofenil)ciclobutil]- 5,6,7,8,9,10-hexahidro [1,2,4]triazolo[4,3- a]azocina	2,16	318,2
2-45		3-[1-(2,4-diclorofenil)ciclo butil]-5,6,7,8,9,10- hexahidro [1,2,4]triazolo[4,3- a]azocina	2,51	350,1
2-46		3-[1-(3,4-diclorofenil)ciclo butil]-5,6,7,8,9,10- hexahidro [1,2,4]triazolo[4,3- a]azocina	2,65	350,1
2-47		3-[1-(2-cloro-4-fluorofenil) ciclobutil]-5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3- a] azocina	2,29	334,2
2-48		3-[1-[2-cloro-6- (trifluorometil) fenil]ciclobutil]- 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4]tri azolo[4,3-a] azocina	2,56	384,2

## Procedimiento 2E

## Esquema general



## Preparación de 3-(1-fenilciclohexil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (3-51)



5

1-(4-clorofenil)ciclohexanocarboxilato de metilo (277 mg) e hidrato de hidrazina (0,30 ml) se disolvieron en etilen glicol (5 ml) y se calentaron hasta 150°C durante 15 horas. La solución se enfrió y se añadió agua (5 ml). Se recogió el precipitado resultante por filtración y se secó a vacío proporcionando la acil hidrazida (108 mg) en forma de un sólido de color blanco.

10 Tolueno anhidro se añadió a una mezcla de 1-(4-clorofenil)ciclohexanocarbohidrazida (62 mg) y 8-metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidroazocina (40,1 mg). El recipiente de reacción se calentó hasta 120°C durante toda una noche, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna proporcionando 3-(1-fenilciclohexil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (2-51) en forma de un sólido de color blanco.

15 3-Bencidril-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepina (2-52) se prepara esencialmente mediante el mismo procedimiento partiendo de metilo difenilacetato.

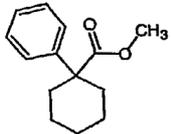
## Procedimiento de LC preparativa para el ejemplo 2:

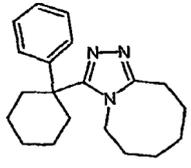
Columna:	YMC - PACK ODS, 100 mm X 20 mm, 5,0 µm
20 Eluyente A:	0,05 % TFA en agua
Eluyente B:	0,05 % TFA en Acetonitrilo
Equilibrio preinyectado:	1,0 min
Retención postinyectado:	1,0 min
25 Gradiente:	10 % B a 100 % B : Entre 1 y 16 minutos rampa a 50 % B; entre 16 y 21 minutos rampa a 100 % B y retención a 100 % B durante 2 minutos; de nuevo rampa desde 100 % B a 10 % B durante 1minute.
Flujo:	20 ml/min.
Temperatura de la columna:	ambiente
Cantidad de inyección:	5,0 ml
30 Detección:	disposición de fotodiiodo

## ES 2 377 200 T3

Procedimiento de LC analítica para el ejemplo 2:

Columna:	Waters- XTerra C18, 5µm, 4.6 x 50 mm
Eluyente A:	0,60 % TFA en agua
5 Eluyente B:	0,50 % TFA en Acetonitrilo
Gradiente:	10% B a 90%Bin 4,5 minutos, retención durante 0,5 minutos, de nuevo rampa a 10% B en 0,5 min
Flujo:	2,5 ml/min (entrando en el MS = 250µl)
Temperatura de la columna:	30°C
10 Cantidad de inyección:	10 µl de mezcla de reacción bruta sin diluir.
Detección:	DAD: 190-600 nm.
MS:	API-ES modo de ionización positiva, intervalo de barrido de masa variable: LC1-XLo = 50-500 amu
15	LC1-bajo= 150-750 amu  LC1-Med= 300-1000 amu LC1-Alto=500-2000 amu

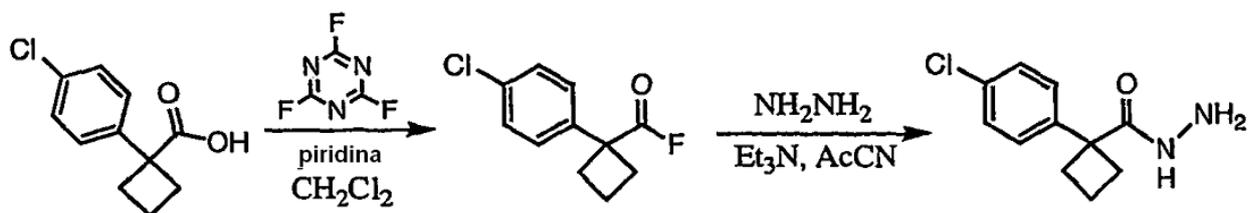
S.M. para Cpg	Material de partida R-CO <sub>2</sub> Me	S.M. para	Material de partida R-CO <sub>2</sub> Me
2-51			

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
2-51		3-(1-fenilciclohexil)- 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4]tri- azolo[4,3-a]azocina	2,53	310,2

### 20 Ejemplo 3

Procedimiento 3A

Preparación de 1-(4-clorofenil)ciclobutanocarbohidrazida

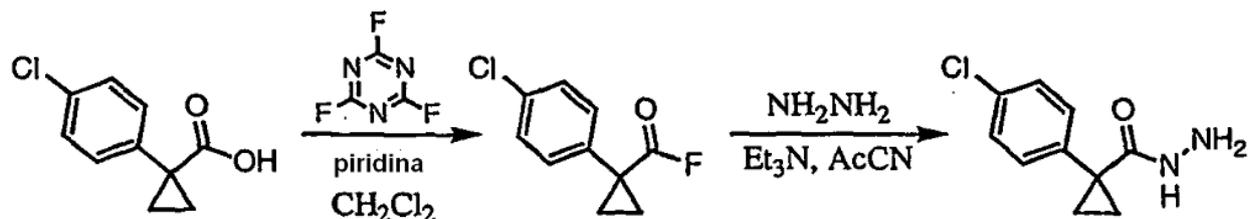


Ácido 1-(4-Clorofenil)ciclobutano carboxílico (10,0 g) se disolvió en diclorometano (150 ml) y se enfrió hasta  $-10^{\circ}\text{C}$  en un baño hielo/salmuera. Se añadió piridina (3,84 ml) seguido de fluoruro cianúrico (8,9 ml en 25 ml de diclorometano). Después se agitó a temperatura ambiente durante una hora, TLC mostró que la reacción estaba completa. La solución se añadió a un embudo de separación que contenía hielo (150 ml). Después de agitación vigorosa, se retiró la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró proporcionando el fluoruro de carbonilo.

Se disolvió hidrazina anhidra (2,02 ml, 1,4 eq) en acetonitrilo (100 ml) y se enfrió hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . Se añadió trietilamina (12,8 ml, 2,0 eq.) seguido de fluoruro de 1-(4-clorofenil)ciclobutanocarboxílico (10 g, 1,0 eq) en Acetonitrilo (25 ml). Después se agitó a temperatura ambiente durante una hora se retiró el acetonitrilo por evaporación. El producto se obtuvo después cromatografía de gel de sílice.

#### Procedimiento 3B

Preparación de 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarbohidrazida

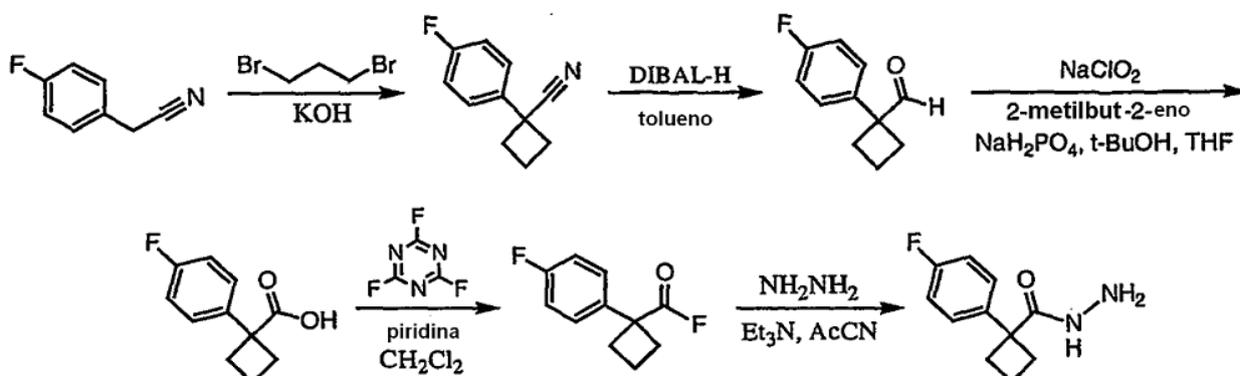


1-(4-Clorofenil)ciclopropanocarbohidrazida se preparó siguiendo el Procedimiento 3A, usando ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico.

#### Procedimiento 3C

Preparación de 1-(4-fluorofenil)ciclobutanocarbohidrazida

Parte 1



20

Hidróxido de potasio (8,2 g, 146,1 mmol) se disolvió en dimetil sulfóxido (100 ml) [1]. (4-Fluorofenil) acetoniitrilo (6,87 g, 50,8 mmol) y 1,3-dibromopropano (5,4 ml, 53,3 mmol) se disolvieron en etil éter (10 ml), y esta mezcla se añadió gota a gota a la solución de hidróxido de potasio agitada vigorosamente a temperatura ambiente. Se observó el cambio de color de la reacción (sin color a amarillo a naranja). Después se agitó durante dos horas, la reacción se inactivó mediante la adición de agua enfriada por hielo (10 ml). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de

25

celite que se lavó con éter (100 ml). El filtrado se añadió a un embudo de separación, y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron proporcionando el producto (8,85 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

#### Parte 2

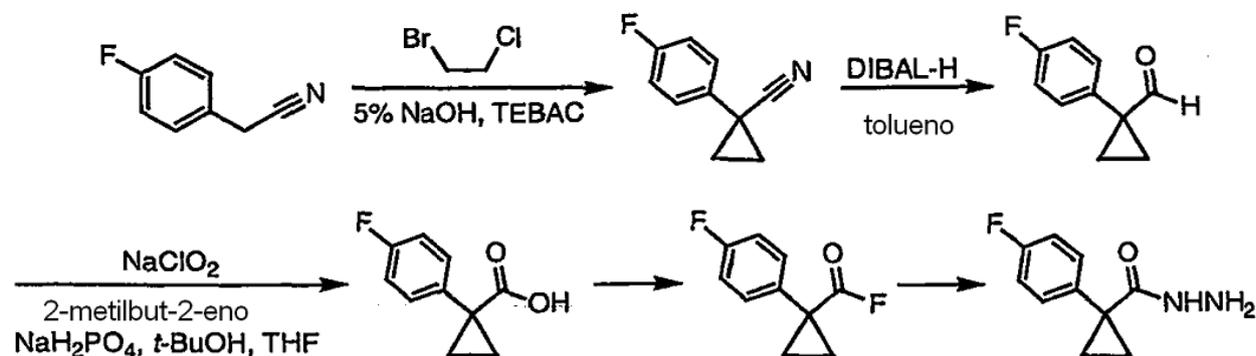
- 5 1-(4-Fluorofenil)ciclobutanocarbonitrilo bruto (8,85 g, 50,5 mmol) se disolvió en tolueno anhidro (100 ml), y se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) (solución 1,0 M en hexanos, 60,6 ml) se añadió gota a gota. La reacción se controló por TLC (Hexano : Acetato de etilo 9 : 1). Después se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante una hora, se añadió 5 % de ácido sulfúrico (20 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 20 minutos, y se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla se lavó con acetato de etilo, y el filtrado entero se añadió a un embudo de separación y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad proporcionando el aldehído deseado.

- 10 1-(4-Difluorofenil)ciclobutanocarbaldehído (8.8 g, 49.4 mmol) se disolvió en *tert*-butanol (90 ml), tetrahidrofurano (30 ml) y 2-metilbut-2-eno (30 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Clorito de sodio (9,8 g, 108,7 mmol) y fosfato ácido de sodio (15.0 g, 108.7 mmol) se disolvieron en agua (54 ml) y se añadieron gota a gota a la solución anterior. Después se agitó durante una hora, TLC mostró que la reacción estaba completa. Los disolventes volátiles se retiraron a vacío y el producto se diluyó con agua después se lavó con hexano (3 ml). La solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 6N hasta pH 2. Después de extracción con acetato de etilo (3 x 150 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron proporcionando ácido 1-(4-fluorofenil)carboxílico (8,0 g).

- 20 Este ácido carboxílico se convirtió en 1-(4-fluorofenil)ciclobutanocarbohidrazida usando el Procedimiento 3A.

#### Procedimiento 3D

##### Preparación de 1-(4-fluorofenil)ciclopropanocarbohidrazida

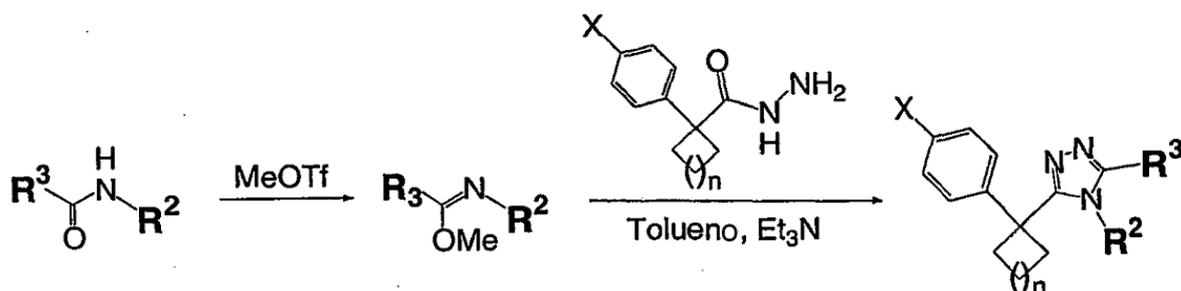


- 25 1-(4-Fluorofenil)acetonitrilo (3,77 g, 27,9 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (5,0 g, 34,9 mmol) y cloruro de benciltriethylammonio (TEBAC, 127,6mg 0,56 mmol) se añadieron a un matraz y se agitó vigorosamente [2]. Se añadió gota a gota hidróxido de potasio (50% en agua, 195 mmol). Después se agitó a  $40^{\circ}\text{C}$  durante 5 horas y después a temperatura ambiente durante toda una noche, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se recogió, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1N, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y evaporación de diclorometano, se obtuvo el producto bruto (4,5 g).

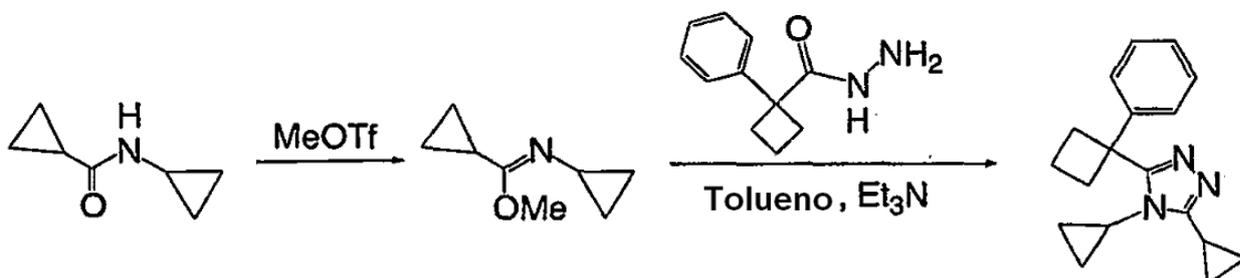
- 30 Ácido 1-(4-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico se preparó a partir del 1-(4-fluorofenil)ciclopropanocarbonitrilo bruto usando el procedimiento descrito en el Procedimiento 3C Parte 2. Este ácido carboxílico se convirtió en 1-(4-fluorofenil) ciclopropanocarbohidrazida, usando el Procedimiento 3A.

## Procedimiento 3E

## Esquema general



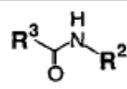
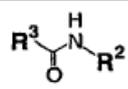
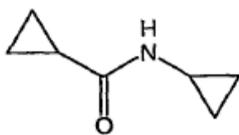
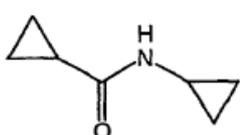
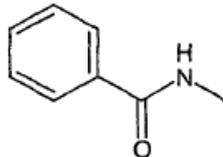
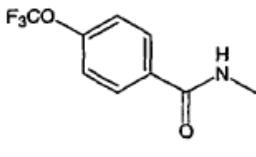
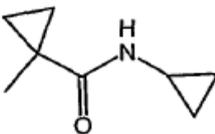
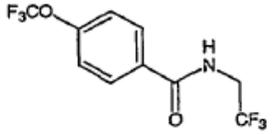
## Preparación de 3,4-diciclopropil-5-(1-fenilciclobutil)-4 H-1,2,4-triazol (3-1)



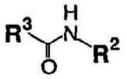
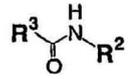
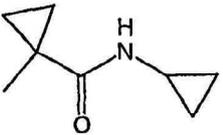
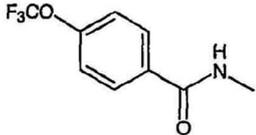
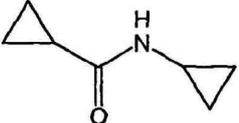
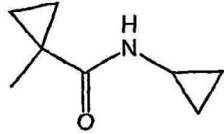
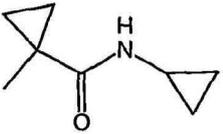
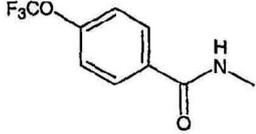
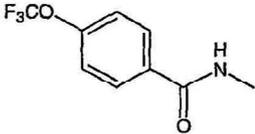
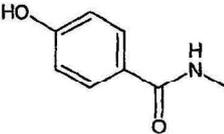
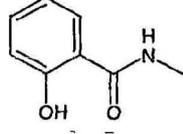
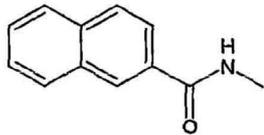
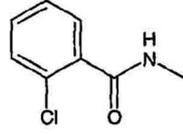
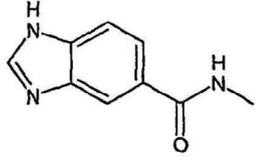
- 5 Trifluorometanesulfonato de metilo (89,1  $\mu$ l) se añadió a  $N$ -ciclopropilciclopropanocarboxamida (98,6 mg, 0,788 mmoles). Después de agitar a 60°C durante 30 minutos, NMR mostró la conversión limpia a  $N$ -ciclopropilciclopropanocarboximidoato de metilo.

- 10 Tolueno (2 ml), trietilamina (223  $\mu$ l) y 1-fenilciclobutanocarbohidrazida (90 mg) se añadieron a  $N$ -ciclopropilciclopropanocarboximidoato de metilo y se agitó a 60°C durante 3 horas y 110°C durante 1 hora. Después de enfriamiento, la reacción se concentró, y el resto se purificó por HPLC preparativa y se aisló en forma de la sal trifluoroacetato. La sal se añadió a una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo proporcionando la base libre. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró proporcionando 3,4-diciclopropil-5-(1-fenilciclobutil)-4H-1,2,4-triazol (3-1).

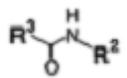
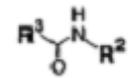
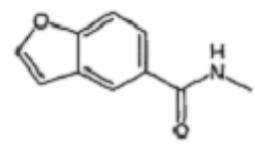
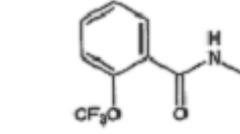
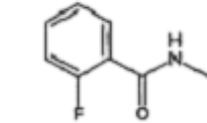
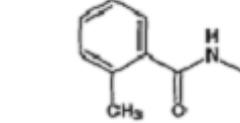
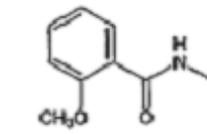
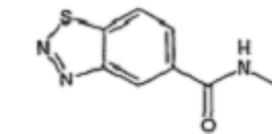
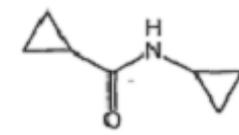
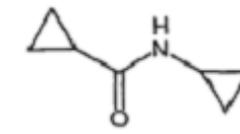
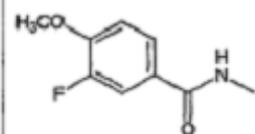
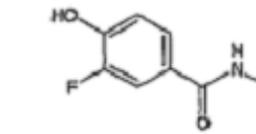
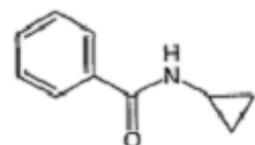
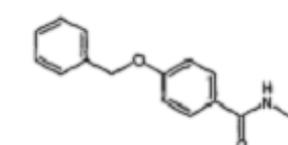
- 15 Compuestos 3-2 a 3-18, 3-20 a 3-22, 3-24 a 3-27, y 3-30 a 3-40 se prepararon esencialmente mediante el mismo procedimiento usando la carboxamida correspondiente y acil hidrazida. Se usó acetonitrilo como disolvente en la preparación de 3-2. Compuesto 3-19 se aisló en forma de un subproducto en la síntesis de 3-18. Las amidas de metilo se prepararon a partir de sus correspondientes ésteres de metilo y metilamina usando protocolos bien establecidos. Las otras amidas se prepararon de manera conveniente a partir de ácidos carboxílicos disponibles comercialmente y aminas usando clorhidrato de 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida como el reactivo y procedimientos publicados. Preparación de las acil hidrazidas se describió en los Procedimientos 3A, 3B, 3C y 3D.
- 20

S.M. para	Carboxamida de partida	Acil hidrazida		S.M. para	Carboxamida de partida	Acil hidrazida	
		X	n			X	n
3-1		H	1	3-2		Cl	1
3-3		Cl	1	3-4		Cl	1
3-5		Cl	1	3-6		Cl	1

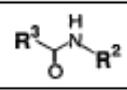
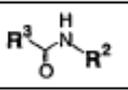
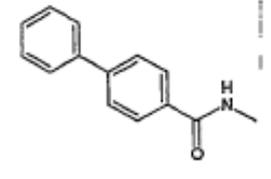
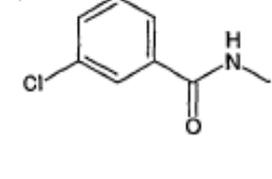
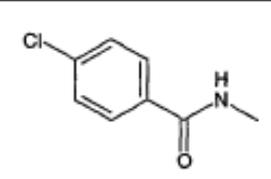
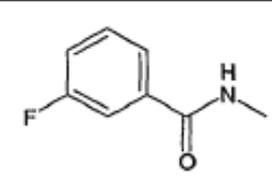
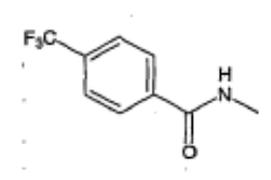
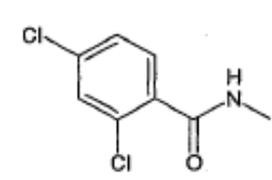
(continuación)

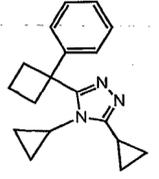
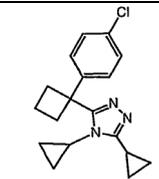
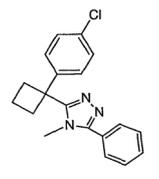
S.M. para	Carboxamida de partida	Acil hidrazida		S.M. para	Carboxamida de partida	Acil hidrazida	
		X	n			X	n
3-7		F	1	3-8		F	1
3-9		F	0	3-10		F	0
3-11		Cl	0	3-12		Cl	0
3-13		F	0	3-14		Cl	1
3-15		Cl	1	3-16		Cl	1
3-17		Cl	1	3-18		Cl	1

(continuación)

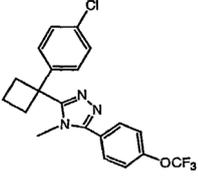
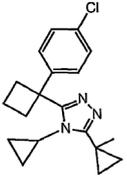
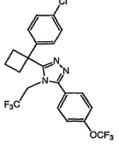
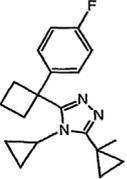
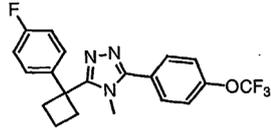
S.M. para	Carboxamida de partida	Acil hidrazida		S.M. para	Carboxamida de partida	Acil hidrazida	
		X	n			X	n
3-20		Cl	1	3-21		Cl	1
3-22		Cl	1	3-24		Cl	1
3-25		Cl	1	3-26		Cl	1
3-27		Cl	0	3-30	 3-30	F	1
3-31		Cl	1	3-32		Cl	1
3-33		Cl	1	3-34		Cl	1

(continuación)

S.M. para	Carboxamida de partida	Acil hidrazida		S.M. para	Carboxamida de partida	Acil hidrazida	
		X	n			X	n
3-35		Cl	1	3-36		Cl	1
3-37		Cl	1	3-38		Cl	1
3-39		Cl	1	3-40		Cl	1

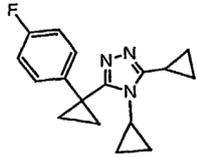
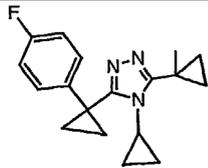
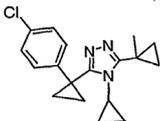
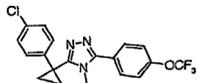
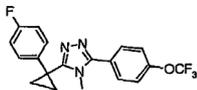
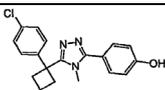
Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
3-1		3,4-diciclopropil-5-(1-fenilciclobutil) -4H-1,2,4-triazol	2,17	280,2
3-2		3-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4,5-diciclopropil-4H-1,2,4-triazol	2,52	314,2
3-3		3-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-5-fenil-4H-1,2,4-triazol	2,75	324,2

(continuación)

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
3-4		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-4-metil- 5-[4-(trifluorometoxi) fenil]-4H-1,2,4- triazol	3,33	408,1
3-5		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-4- ciclopropil-5-(1- metilcicloprop il)- 4H-1,2,4-triazol	2,59	328,3
3-6		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-4-(2,2,2- trifluoroetil)- 5-[4-(trifluorometoxi) fenil]-4H-1,2,4- triazol	3,85	476,0
3-7		4-ciclopropil-3-[1-(4- fluorofenil)ciclobutil]-5-(1- metilcicloprop il)- 4H-1,2,4-triazol	2,34	312,3
3-8		3-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-4-metil- 5-[4-(trifluorometoxi) fenil]-4H-1,2,4- triazol	3,04	392,1

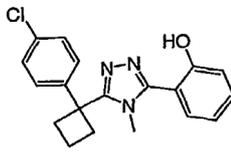
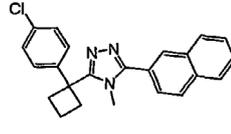
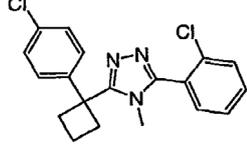
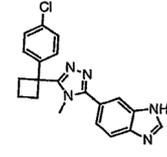
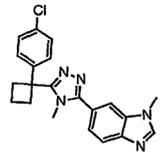
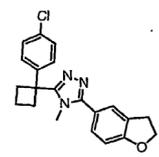
ES 2 377 200 T3

(continuación)

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
3-9		3,4-diciclopropil-5-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-4H-1,2,4-triazol	2,07	284,2
3-10		4-ciclopropil-3-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-5-(1-metilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol	2,28	298,2
3-11		3-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-4-ciclopropil-5-(1-metilciclopropil)-4H-1,2,4-triazol	2,47	314,1
3-12		3-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-4-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-1,2,4-triazol	3,16	394,1
3-13		3-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-4-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4H-1,2,4-triazol	2,49	378,1
3-14		4-{5-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-yl}fenol	2,41	340,1

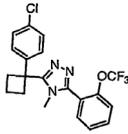
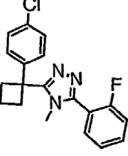
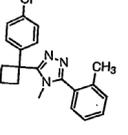
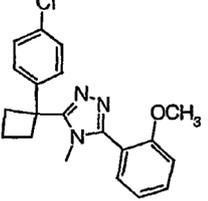
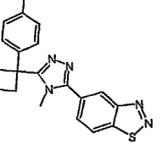
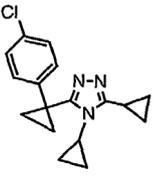
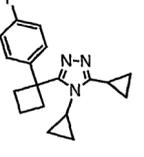
ES 2 377 200 T3

(continuación)

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
3-15		2-{5-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl}fenol	2,48	340,1
3-16		3-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-5-(2-naftil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	3,12	374,1
3-17		3-(2-clorofenil)-5-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	2,94	358,0
3-18		6-{5-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il}-1 <i>H</i> -benzimidazol	2,01	364,1
3-19		6-{5-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il}-1-metil-1 <i>H</i> -benzimidazole	2,37	378,1
3-20		3-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	2,55	366,1

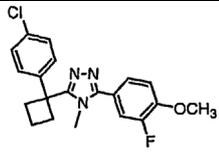
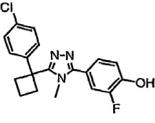
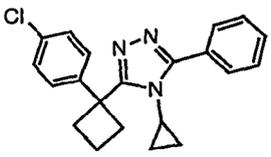
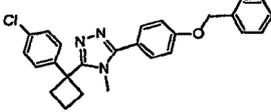
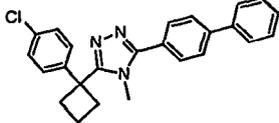
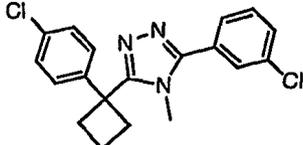
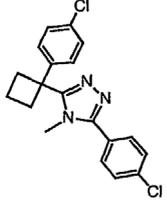
ES 2 377 200 T3

(continuación)

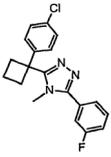
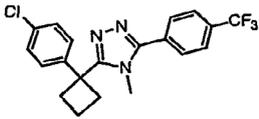
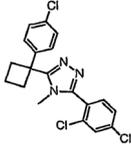
Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
3-21		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-4-metil- 5-[2-(trifluorometoxi) fenil]-4H-1,2,4- triazol	3,11	408,1
3-22		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-5-(2- fluorofenil)-4- metil-4H-1,2,4- triazol	2,66	342,1
3-24		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-4-metil- 5-(2-metilfenil)- 4H-1,2,4-triazol	2,84	338,1
3-25		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-5-(2- metoxifenil)-4- metil-4H-1,2,4- triazol	2,70	354,1
3-26		5-{5-[1-(4- clorofenil)cic lobutil]-4-metil-4H- 1,2,4-triazol-3-yl)- 1,2,3-benzotriazol	2,82	382,1
3-27		3-[1-(4-clorofenil) cic lopropil]-4,5- dicyclopropil-4H- 1,2,4-triazol	2,33	300,1
3-30		3,4-dicyclopropil- 5-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-4H-1,2,4- triazol	2,17	298,2

ES 2 377 200 T3

(continuación)

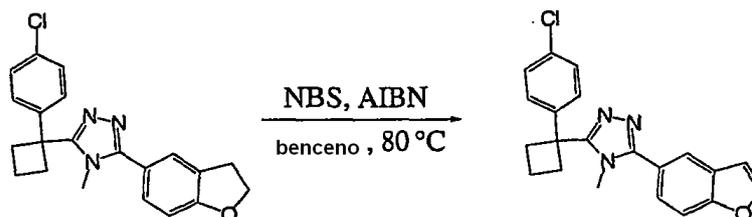
Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
3-31		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	2,80	372,1
3-32		4-{5-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl}-2-fluorophenol	2,51	358,1
3-33		3-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-4-ciclopropil-5-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	2,92	350,2
3-34		3-[4-(benciloxi)fenil]-5-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	3,32	430,1
3-35		3-(1,1'-bifenil-4-il)-5-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	3,30	400,1
3-36		3-(3-clorofenil)-5-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	3,09	358,1
3-37		3-(4-clorofenil)-5-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	3,04	358,1

(continuación)

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
3-38		3-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-5-(3-fluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol	2,78	342,1
3-39		3-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol	3,30	392,1
3-40		3-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-5-(2,4-diclorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol	3,40	392,1

## Procedimiento 3F

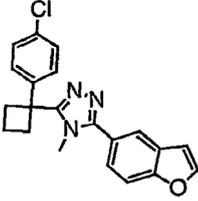
Preparación de 3-(1-benzofuran-5-il)-5-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol (3-23)



5

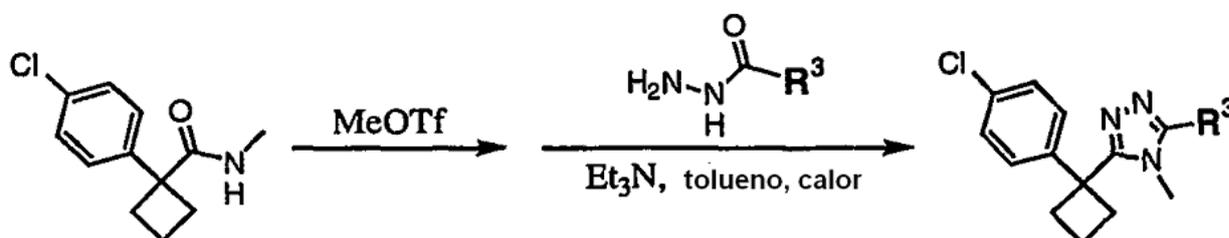
3-[1-(4-Clorofenil)ciclobutil]-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol (3-20, 9,7 mg) se disolvió en benceno (0,25 ml) [3]. Se añadieron N-Bromosuccinimida (7 mg) y 2,2'-azobisisobutironitrilo catalítico (aprox. 1 mg). Después se agitó a 80°C durante toda una noche, la reacción se concentró y el resto se purificó por TLC preparativa (5:15:80 Metanol/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ Acetato de etilo) proporcionando el producto (3-23) en forma de un sólido de color blanco (3,4 mg).

10

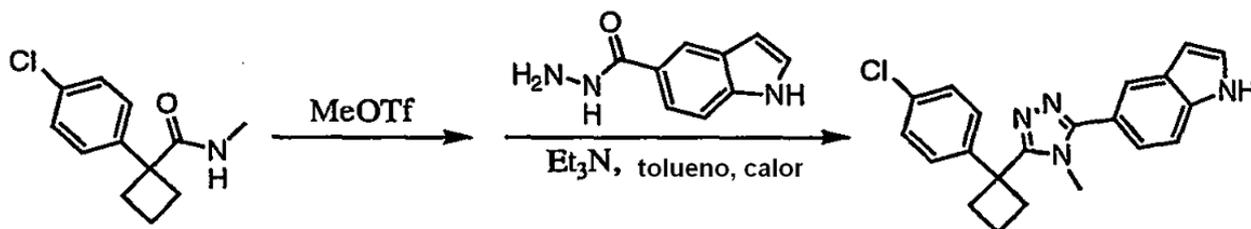
Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
3-23		3-(1-(benzofuran-5-il)-5-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol	2,81	364,1

Procedimiento 3G

Esquema General

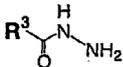
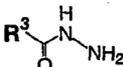
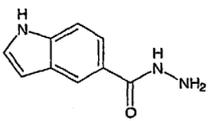
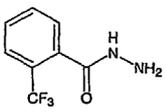


5 Preparación de 5-[5-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-4 H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-indol (3-28)



Trifluorometanesulfonato de metilo (33  $\mu$ l) se añadió a 1-(4-clorofenil)-*N*-metilciclobutanocarboxamida (65,9 mg, 0,295 mmoles). Después de agitar a 60°C durante 30 minutos, NMR mostró buena conversión a 1-(4-clorofenil)-*N*-metilciclobutanocarboximidoato de metilo. Se añadieron tolueno (2 ml), trietilamina (82,3  $\mu$ l) y 1*H*-indol-5-carbohidrazida (39,0 mg, 0,177 mmoles) al carboximidoato y se agitó a 60°C durante 3 horas y 110°C durante 1 hora. Después de enfriamiento, la reacción se concentró y el resto se purificó por HPLC preparativa y se aisló en forma de la sal trifluoroacetato. La sal se añadió a una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo proporcionando la base libre. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró proporcionando 5-[5-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]-1*H*-indol (3-28).

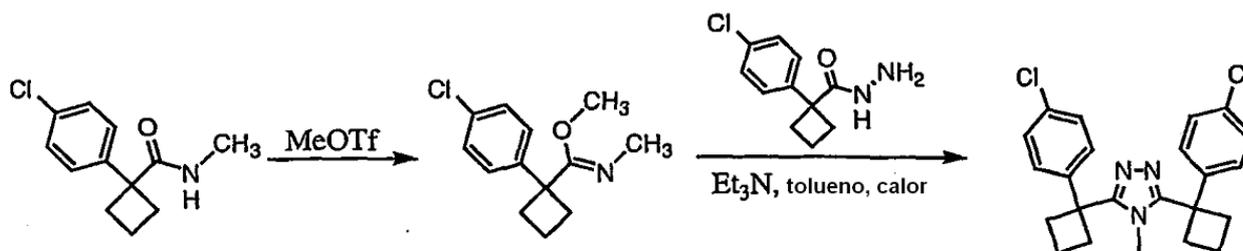
- 15 Compuesto 3-29 se preparó mediante esencialmente el mismo procedimiento usando 2-(trifluorometil)benzohidrazida. Las acil hidrazidas para 3-28 y 3-29 se prepararon a partir de sus metil ésteres usando procedimientos bien establecidos (hidrazina anhidra, tolueno, calor).

S. M. para	Acil Hidrazida de partida	S. M. para	Acil Hidrazida de partida	
				
3-28		3-29		
Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de	MS ESI (m/z)

			retención (min)	
3-28		5-{5-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1H-indol	2,63	363,0
3-29		3-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol	3,21	392,1

Procedimiento 3H

Preparación de 3, 5-bis[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol (3-41)



5

Trifluorometanesulfonato de metilo (52,0  $\mu$ l, 0,460 mmoles) se añadió a 1-(4-clorofenil)-N-metilciclobutanocarboxamida (102,3 mg, 0,459 mmoles). Después se agitó a 60°C durante 30 minutos, RMN mostró una buena conversión a 1-(4-clorofenil)ciclobutanocarboximidoato de metilo.

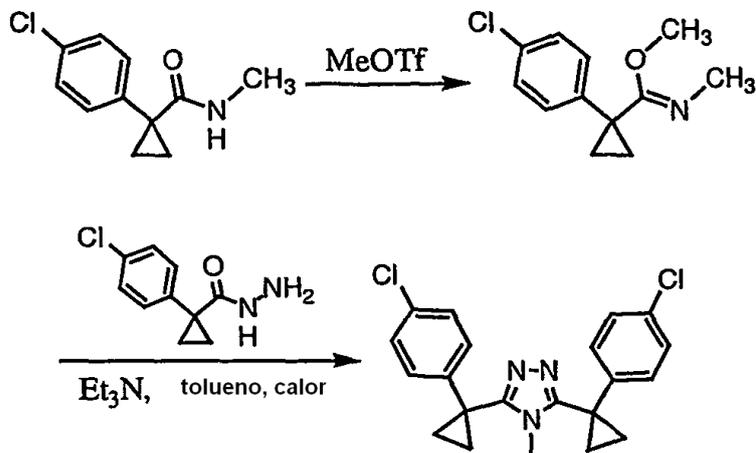
10

Se añadieron tolueno (2 ml), trietilamina (128  $\mu$ l, 0,918 mmoles) y 1-(4-clorofenil)ciclobutano carbohidrazida (76,2 mg, 0,340 mmoles) al carboximidoato de metilo y se agitó a 60°C durante 12 horas y 110°C durante 1 hora. Después de enfriamiento, la reacción se concentró y el resto se purificó por HPLC preparativa y se aisló en forma de la sal trifluoroacetato. La sal se añadió a una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo proporcionando la base libre. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró proporcionando 3,5-bis[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol (3-41).

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
3-41		3,5-bis[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol	3,40	412,2

## Procedimiento 3I

Preparación de 3, 5-bis[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol (3-42)



- 5 Trifluorometanesulfonato de metilo (54,0  $\mu$ l, 0,478 mmoles) se añadió a 1-(4-clorofenil)-*N*-metilciclopropanocarboxamida (100,2 mg, 0,479 mmoles). Después se agitó a 60°C durante 30 minutos, NMR mostró la conversión a 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboximidoato de metilo.

- 10 Se añadieron tolueno (2 ml), trietilamina (133,5  $\mu$ l, 0,958 mmoles) y 1-(4-clorofenil)ciclopropano carbohidrazida (60,7 mg, 0,289 mmoles) al carboximidoato de metilo y se agitó a 60°C durante 12 horas y 110°C durante 1 hora. Después de enfriamiento, la reacción se concentró, y el resto se purificó por HPLC preparativa y se aisló en forma de la sal trifluoroacetato. La sal se añadió a una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo proporcionando la base libre. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró proporcionando 3,5-bis[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol (3-42).

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
3-42		3,5-bis[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	3,20	384,2

- 15 Procedimiento de HPLC preparativa para el ejemplo 3:

Se usó el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

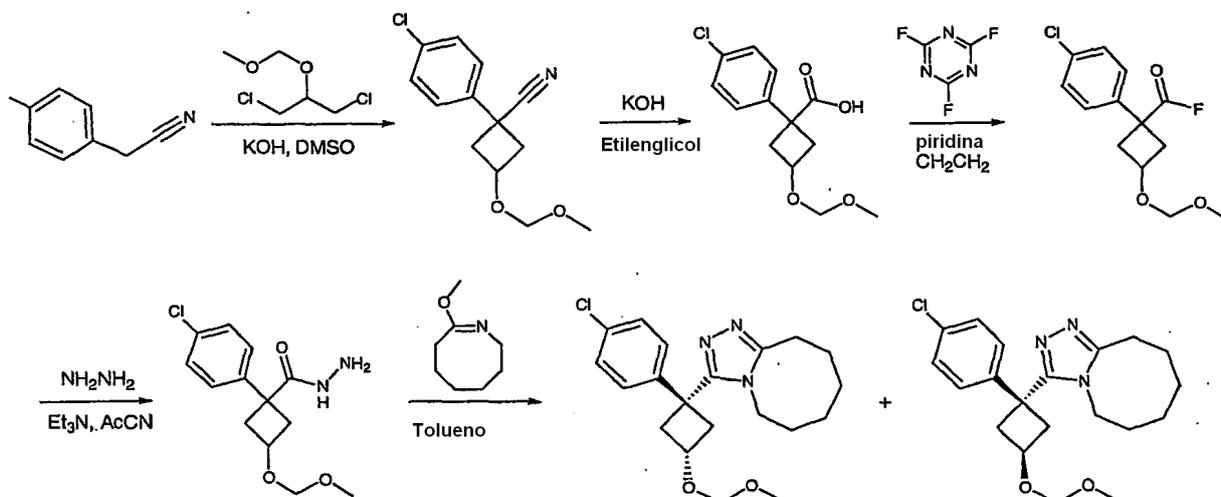
Procedimiento de LC analítica para el Ejemplo 3:

Los procedimientos usados eran idénticos a los divulgados en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4

- 20 Procedimiento 4A

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



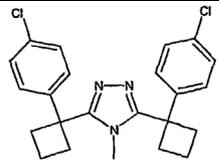
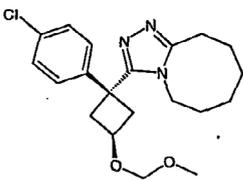
Se disolvió hidróxido de potasio (2,57 g) en dimetil sulfóxido (8,0 ml). Se disolvieron (4-Clorofenil)acetonitrilo (1,58 g, 10,4 mmol) y 1,3-dicloro-2-(metoximetoxi)propano (1,993 g) en etil éter (3 ml), y esta mezcla se añadió gota a gota a la solución vigorosamente agitada de hidróxido de potasio a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la reacción se inactivó mediante la adición de agua enfriada con hielo (5.5 ml). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite que se lavó con éter (30 ml). El filtrado se añadió a un embudo de separación, y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 15 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía de gel de sílice proporcionando 1-(4-clorofenil)-3-(metoximetoxi) ciclobutanocarbonitrilo (1,28 g) en forma de una mezcla de isómeros (aprox. 2: 1).

El nitrilo (1,28 g) e hidróxido de potasio (2.2 g) se disolvieron en etilen glicol (13 ml). Después de calentar durante seis horas a 198°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (15 ml), y se lavó con éter (2 x 20 ml). La solución acuosa se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso y se extrajo con éter (2 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron proporcionando el producto en forma de un aceite de color marrón (0,9068 g).

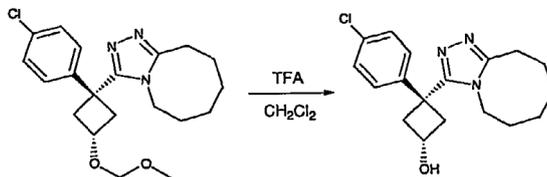
Ácido 1-(4-Clorofenil)-3-(metoximetoxi)ciclobutano carboxílico (0,9068 g) y piridina (0,40 ml) se disolvieron en diclorometano (12 ml) y se enfriaron hasta -10°C. Fluoruro cianúrico (1.0mL) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió gota a gota a la reacción mixture. Después 30 minutos la reacción se añadió a un embudo de separación que contenía hielo (10 ml). Después de agitación vigorosa, la fase de diclorometano se eliminó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró.

El fluoruro de ácido bruto se disolvió en acetonitrilo (3 ml) y se añadió a una solución en agitación de hidrazina anhidra (140 µl), trietilamina (1,0 ml), y acetonitrilo (15 ml) a 0°C. Después 10 minutos la reacción estaba completa por HPLC/MS y se secó a vacío.

Una parte de la 1-(4-clorofenil)-3-(metoximetoxi)ciclobutanocarbohidrazida bruta (456,1 mg) se disolvió en tolueno anhidro (7 ml) y se mezcló con 8-metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidroazocina (228 µl). La solución se calentó hasta 120°C durante tres horas después se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. El producto se purificó parcialmente por cromatografía de gel de sílice (100% acetato de etilo→5% metanol en acetato de etilo→10% metanol en acetato de etilo) proporcionando una mezcla de 4-1 y 4-2 a una relación 62:38, respectivamente. Se separaron los isómeros por HPLC preparativa y se aislaron en forma de sus sales trifluoroacetato. Cada sal se añadió individualmente a una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las bases libres purificadas 3-[1-(4-clorofenil)-*cis*-3-(metoximetoxi)ciclobutil]-*r*-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azocina (4-1) y 3-[1-(4-clorofenil)-*trans*-3-(metoximetoxi)ciclobutil]-*r*-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azocina (4-2), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Los isómeros, 4-1 y 4-2, se separaron de manera más eficaz por preparación HPLC preparativa (ChiralPak OD (Industrias Químicas Daicel) columna 2 cm x 25 cm, 20% isopropanol/heptano, 6 ml/min).

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
4-1		3-[1-(4-clorofenil)- <i>cis</i> -3-clorofenil)- <i>cis</i> -3-(metoximetoxi)ciclobutil]- <i>r</i> -5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ] azocina	2,56	376,2
4-2		4-2 3-[1-(4-clorofenil)- <i>trans</i> -3-(metoximetoxi)ciclobutil]- <i>r</i> -5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]azocina	2,45	376,2

## Procedimiento 4B

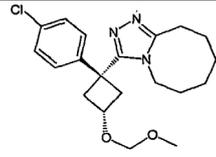
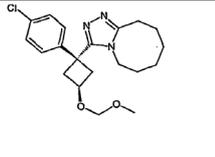
Preparación de 3-(4-clorofenil)-*cis*-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azocin-3-il)-ciclobutan-*r*-ol (4-3)

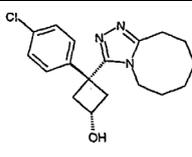
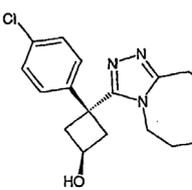
5

3-[1-(4-Clorofenil)-*cis*-3-(metoximetoxi)ciclobutil]-*r*-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azocina (4-1) (53 mg) se disolvió en diclorometano (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió ácido trifluoroacético (0.2 ml), y la solución se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a vacío, y el resto se purificó por cromatografía de gel de sílice proporcionando 3-(4-clorofenil)-*cis*-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azocin-3-il)-ciclobutan-*r*-ol (4-3) en forma de un sólido de color blanco (44 mg).

10

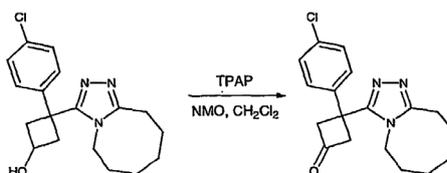
3-(4-clorofenil)-*trans*-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azocin-3-il)-ciclobutan-*r*-ol (4-4) se preparó mediante esencialmente el mismo procedimiento usando el epimeric material de partida (4-2).

S. M. para	Material de partida	S. M. para	Material de partida
4-3		4-4	

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
4-3		3-(4-clorofenil)- <i>cis</i> -3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-il)-ciclobutan- <i>r</i> -ol	1,95	332,2
4-4		3-(4-clorofenil)- <i>trans</i> -3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-il)-ciclobutan- <i>r</i> -ol	1,97	332,2

Procedimiento 4C

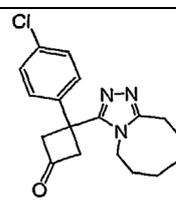
Preparación de 3-(4-clorofenil)-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-il)ciclobutanona (4-5)



5

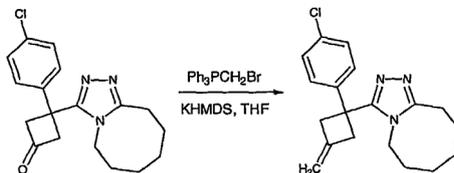
Una mezcla de alcoholes (4-3 y 4-4) (114.1 mg) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron perrutenato detetrapropilamonio (TPAP, 12,1 mg) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (60,4 mg), y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de tres horas, la reacción bruta se añadió directamente sobre una columna de gel de sílice y se purificó (100% diclorometano→5% metanol en diclorometano→10% metanol en diclorometano) proporcionando 3-(4-clorofenil)-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-il)ciclobutanona (4-5) (93 mg).

10

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
4-5		3-(4-clorofenil)-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-il)-ciclobutanona	2,18	330,1

## Procedimiento 4D

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

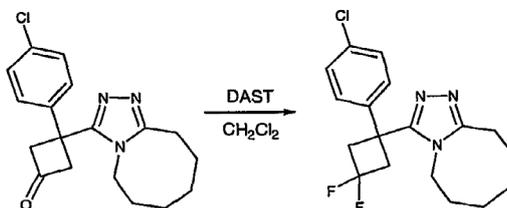


- 5 3-(4-Clorofenil)-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-il)ciclobutanona (4-5) (52 mg) se disolvió en tetrahidrofurano recientemente destilado (2 ml). Se añadió bromuro de metiltrifenilfosfonio (281 mg) seguido de bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (KHMDS, 0,5M en tolueno, 1,25 ml). Después se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, el producto bruto se añadió to una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de gel de sílice en columna proporcionando 3-[1-(4-clorofenil)-3-metilenciclobutil]-
- 10 5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (4-6).

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
4-6		3-[1-(4-clorofenil)-3-Metilenciclobutil]- (5,6,7,8,9,10-hexahidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,64	328,2

## Procedimiento 4E

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



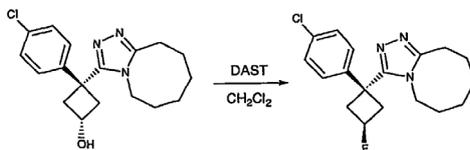
15

- 20 3-(4-Clorofenil)-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-il)ciclobutanona (4-5) (11,4 mg) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST, 73 µl), y la solución se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La solución se vertió en bicarbonato sódico de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El resto se purificó por cromatografía de gel de sílice (100% diclorometano →1% metanol en diclorometano →5% metanol en diclorometano) proporcionando 3-[1-(4-clorofenil)-3,3-difluorociclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo [4,3-a]azocina (4-7) (6,8 mg).

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
4-7		3-[1-(4-clorofenil)- 3,3- difluorociclobutil]- 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4] triazolo[4,3-a] azocina	2,56	352,1

## Procedimiento 4F

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



- 10 3-(4-Clorofenil)-*cis*-3-(5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azocin-3-il)-ciclobutan-*r*-ol (4-3) (21.3 mg) se disolvió en anhidrous diclorometano (1.5 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST, 80 ml). La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda una noche. El producto se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El resto se purificó por cromatografía de gel de sílice (100% diclorometano→1% metanol in diclorometano →5% metanol in diclorometano) proporcionando 3-[1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutil]-*r*-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azocina (4-8).

3-[1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutil]-*r*-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azocina (4-9) se preparó mediante esencialmente el mismo procedimiento usando el material de partida epímero (4-4).

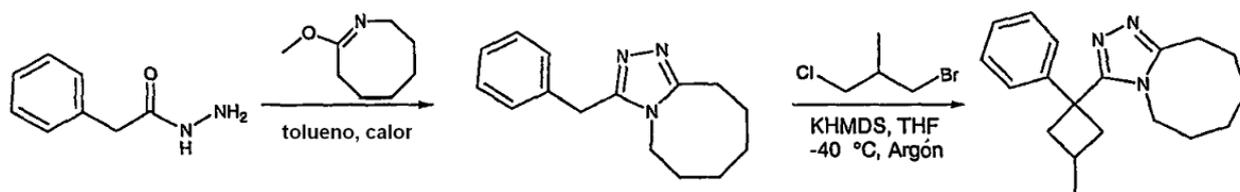
S. M. para	Material de partida	S. M. para	Material de partida
4-8		4-9	

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS ESI (m/z)
4-8		3-[1-(4-clorofenil)- <i>trans</i> -3- fluorociclobutil]- <i>r</i> - 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i> ]azocina	2,47	334,1
4-9		3-[1-(4-clorofenil)- <i>cis</i> -3- fluorociclobutil]- <i>r</i> - 5,6,7,8,9,10- hexahidro[1,2,4] triazolo[4,3- <i>a</i> ]azocina	2,39	334,1

## Procedimiento 4G

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

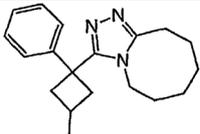
5



10 2-Fenilacetohidrazida (1.01g) se añadió a una solución de tolueno anhidro (11 ml) y 8-metoxi-2,3,4,5,6,7-hexahidroazocina (0,96 ml). La mezcla se calentó hasta 60°C durante 3 horas y se calentó hasta 110°C durante toda una noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El resto se purificó por cromatografía de gel de sílice proporcionando 3-bencil-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina en forma de un sólido de color blanco.

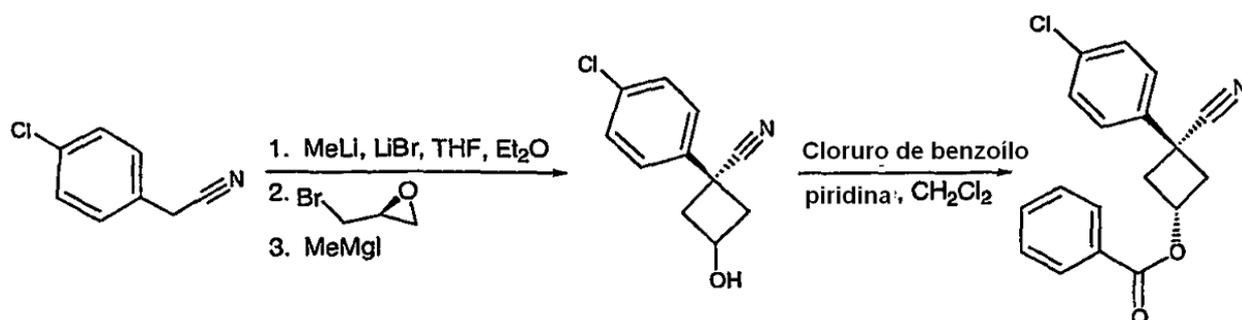
15 3-Bencil-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (287.6 mg) y 1-bromo-3-cloro-2-metilpropano (140 µl) se disolvieron en tetrahidrofurano desoxigenado, anhidro, y la solución se enfrió hasta -40°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (KHMDS, 0,5M en tolueno, 2,5ml). Después de 30 minutos, se añadió una segunda alícuota de KHMDS (2,5 ml). Después 30 minutos adicionales, se añadió de nuevo KHMDS (2,15 ml), y la solución se dejó lentamente calentar hasta temperatura ambiente. Después de una hora, la reacción se inactivó con agua y se añadió a salmuera. Después de extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía de gel de sílice proporcionando

3-[1-(4-clorofenil)-(Z)-3-(metoximetoxi)ciclobutil]-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina (4-10) en forma de aproximadamente una mezcla 1.2:1 de isómeros.

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	de	MS ESI (m/z)
4-10		3-(3-metil-1-fenilciclobutil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocina	2,32		296,2

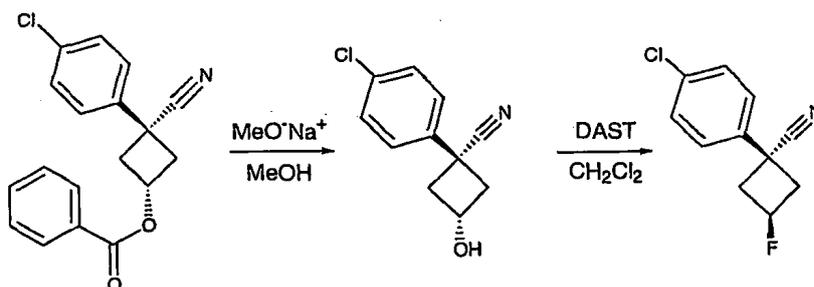
## 5 Procedimiento 4H

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



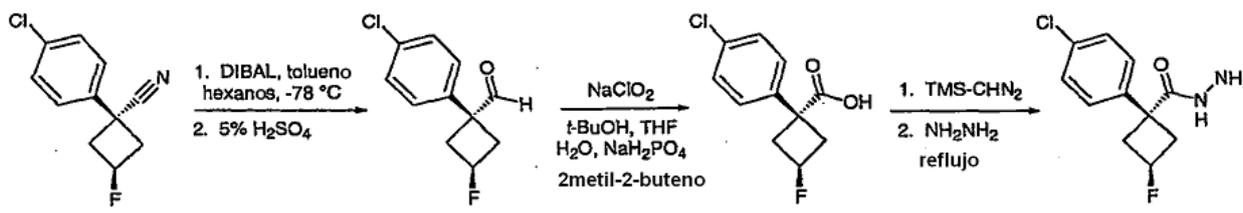
(4-Clorofenil)acetonitrilo (14,04 g) se disolvió en tetrahidrofurano recientemente destilado (250 ml) y se agitó a -78°C bajo argón [1]. Complejo metilo litio (complejo LiBr, 1,5 M en dietil éter, 62 ml, 1 eq.) se añadió gota a gota de manera que la temperatura de la reacción se estableció por debajo de -66°C. La solución se agitó durante una hora a -78°C y cambió de color amarillo a rojo intenso. Se añadió gota a gota epibromohidrina y la solución se agitó durante 90 minutos adicionales. Se añadió yoduro de metil magnesio (3,0 M en dietil éter, 31 ml) y la solución se volvió de color marrón claro a medida que se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda una noche. La reacción se inactivó con agua (75 ml) y se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 5 N (aproximadamente 30 ml). Se añadió salmuera hasta que se separaron las fases. La fase orgánica se recogió y se extrajeron las fases acuosas con dietiléter (2 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron.

El 1-(4-clorofenil)-3-hidroxociclobutano-1-carbonitrilo bruto (aproximadamente relación 4.2 : 1 de isómeros *cis*:*trans*) se disolvió en diclorometano (150 ml) y se agitó a 0°C. Se añadieron piridina (11,3 ml) y después cloruro de benzoilo (10,8 ml) y la solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. Se añadieron adicionalmente piridina (2 ml) y cloruro de benzoilo (2 ml) se añadieron y la reacción se agitó a 30°C durante toda una noche. La reacción se añadió a una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con cloruro amónico saturado, se secaron sobre cloruro de magnesio, se filtró y se concentró proporcionando a un aceite de color rojizo. Se separaron los dos isómeros por cromatografía de gel de sílice (25% diclorometano/hexanos →33% diclorometano/hexanos →50% diclorometano/hexanos→100% diclorometano) proporcionando el benzoato de 3-(4-clorofenil)-*cis*-3-cianociclobutilo deseado (18,63 g).



Benzoato de 3-(4-Clorofenil)-*cis*-3-cianociclobutilo (6,42 g) se disolvió en metanol/tetrahidrofurano (10 ml/20 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se disolvió en agua (10 ml) hidróxido de litio monohidrato (1,1 g) y se añadió a la solución de benzoato. Después de 10 minutos, se añadió cloruro de amonio sólido (aproximadamente 2 g) y los disolventes volátiles se retiraron por evaporación. La mezcla acuosa restante se extrajo con dietil éter, y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró proporcionando el ciclobutanol deseado.

Una parte del 1-(4-clorofenil)-*cis*-3-hidroxiciclobutano-*r*-carbonitrilo (1,13 g) se disolvió en diclorometano anhidro y se agitó a 0°C. Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST, 1,43 g) y la solución se calentó hasta 40°C durante 10 horas. Se añadió DAST (0,5 ml) adicional y la reacción se agitó durante toda una noche a 40°C. la solución se enfrió, se añadió a bicarbonato sódico acuoso saturado, y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El resto bruto se cromatografió cuidadosamente sobre gel de sílice (10% acetato de etilo/hexanos→20% acetato de etilo/hexanos→25% acetato de etilo/hexanos) proporcionando 1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutano-*r*-carbonitrilo (1,024 g).



1-(4-Clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutano-*r*-carbonitrilo (1,65 g) se disolvió en tolueno anhidro (30 ml) y se enfrió hasta -78°C. Una solución de hidruro de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL, 1 M en hexanos, 9,4 ml) se añadió durante 10 minutos, y la solución se agitó durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de ácido sulfúrico al 5% (2,5 ml) y se calentó hasta temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla se lavó con acetato de etilo, y el filtrado entero se vertió en agua (20 ml). Después de separar las fases, la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron.

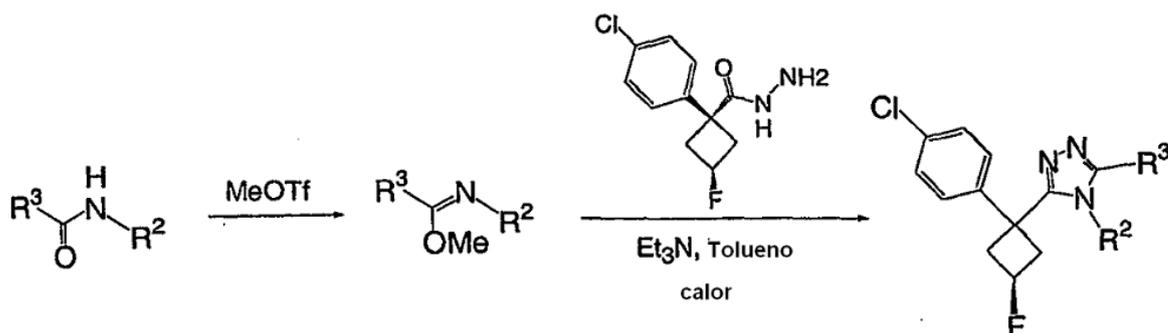
El aldehído bruto se disolvió en *t*-butanol/tetrahidrofuran/2-metilbut-2-eno (15 ml/5 ml/5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se disolvieron clorito de sodio (1,56 g) y fosfato ácido de sodio (2,39 g) en agua (7 ml), y se añadieron a la solución vigorosamente agitada. Después de 80 minutos, los disolventes volátiles se retiraron a vacío y la mezcla se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se combinaron los extractos, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron proporcionando el ácido carboxílico deseado.

Ácido 1-(4-Clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutano-*r*-carboxílico (5,68 g) se disolvió en diclorometano/metanol (40 ml/10 ml). Se añadió (trimetilsilil)diazometano (15 ml, 2,0 M en hexanos) hasta que se mantuvo el color amarillo. Después se agitó a temperatura ambiente durante una hora, TLC mostró que la reacción estaba completa. Se añadió ácido acético (2 ml) para inactivar la (trimetilsilil)diazometana, y la solución se concentró proporcionando 1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutano-*r*-carboxilato de metilo.

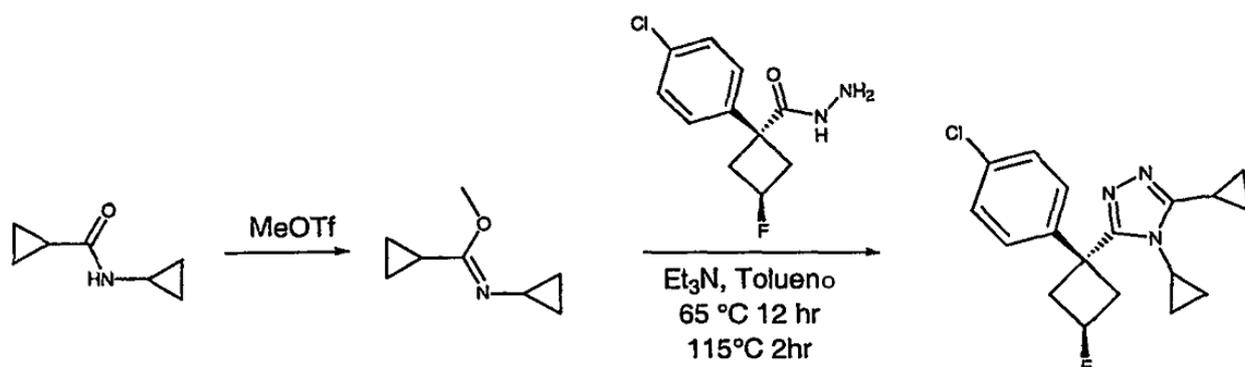
El metil éster bruto (5,8 g) se disolvió en tolueno (15 ml). Se añadió hidracina anhidra (3,1 ml, 98,8 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante dos días. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente y retirada del tolueno a vacío, el producto se purificó por cromatografía de gel de sílice (100% de acetato de etilo) proporcionando 1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutano-*r*-carbohidrazida en forma de un sólido de color blanco (4,82 g).

Procedimiento 41

Esquema general



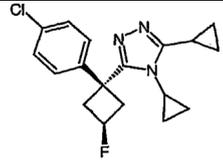
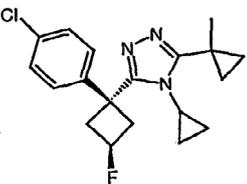
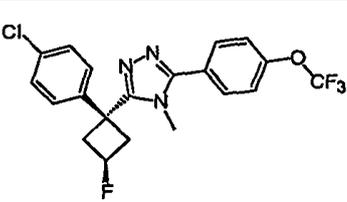
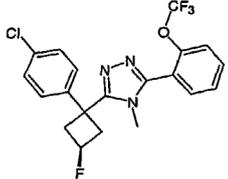
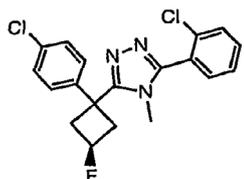
Preparación de 3-[1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutil]-4,5-diciclopropil-*r*-4H-1,2,4-triazol (4-11)



- Trifluorometanesulfonato de metilo (84,1  $\mu$ l) se añadió a N-ciclopropilciclopropanocarboxamida (93,0 mg). Después de calentar a  $65^\circ C$  durante 2 minutos, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron tolueno (1 ml), trietilamina (207  $\mu$ l), y 1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutano-*r*-carbohidrazida (108 mg) al N-ciclopropilciclopropanocarboximidoato de metilo y se agitó a  $60^\circ C$  durante toda una noche y  $115^\circ C$  durante 2 horas. Después de enfriamiento, la solución se concentró y el resto se purificó por cromatografía de gel de sílice (100% acetato de etilo  $\rightarrow$  1% metanol en acetato de etilo  $\rightarrow$  3% metanol en acetato de etilo  $\rightarrow$  5% metanol en acetato de etilo) proporcionando el 3-[1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutil]-4,5-diciclopropil-*r*-4H-1,2,4-triazol purificado (4-11) (57,2 mg).

Los compuestos 4-12 a 4-15 se prepararon mediante esencialmente el mismo procedimiento usando el material de partida correspondiente de carboxamida y 1-(4-clorofenil)-*trans*-3-fluorociclobutano-*r*-carbohidrazida.

S.M. para	Material de partida	S.M. para	Material de partida
4-11		4-12	
4-13		4-14	
4-15			

Cpd	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	MS (m/z)	ESI	Procedimiento
4-11		3-[1-(4-clorofenil)- <i>trans</i> -3-fluorociclobutil]-4,5-diciclopropil- <i>r</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	2,45	332,1		5I
4-12		3-[1-(4-clorofenil)- <i>trans</i> -3-fluorociclobutil]-4-ciclopropil-5-(1-metilciclopropil)- <i>r</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	2,60	346,1		5I
4-13		3-[1-(4-clorofenil)- <i>trans</i> -3-fluorociclobutil]-4-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]- <i>r</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	3,58	426,0		5I
4-14		3-[1-(4-clorofenil)- <i>trans</i> -3-fluorociclobutil]-4-metil-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]- <i>r</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	3,32	426,2		5I
4-15		3-(2-clorofenil)-5-[1-(4-clorofenil)- <i>trans</i> -3-fluorociclobutil]-4-metil- <i>r</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	3,14	376,1		5I

Procedimiento de HPLC preparativa para el ejemplo 4:

El procedimiento de HPLC preparativa usado era el mismo que el descrito en el Ejemplo 2.

El procedimiento de LC analítica era idéntico al descrito en el Ejemplo 2.

## 5 Referencias

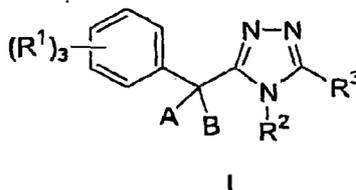
1. Jeffery, J. E.; Kerrigan, F.; Miller, T. K.; Smith, G. J.; Tometzki, G. B.; J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1996, (21), 2583 - 2589
2. Fedorynski, M.; Jonczyk, A. Org Prep. Proced Int., 1995, 27 (3), 355 - 359
3. Suzuki, H.; Tsutsui, H.; Kano, A.; Katoh, S.; Morita, T.; Matsuda, K.; Iibuchi, N.; Ogawa,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

10 45 (9), 1657 - 61

Aunque ciertas realizaciones preferidas de la invención se han descrito en el presente documento en detalle, se contemplan numerosas realizaciones alternativas comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones. Por consiguiente, la invención es más amplia que las realizaciones específicas proporcionadas en el presente documento.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula I:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 A y B conjuntamente representa (a) alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, y 1-2 grupos R<sup>a</sup> en la que R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub>, Oalquilo C<sub>1-3</sub>, arC<sub>6-10</sub>alquileo C<sub>1-6</sub> o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, o (b) C<sub>2-5</sub>alcanodifilo de manera que se forma un anillo de 3 - 6 miembros con el átomo de carbono al que están unidos, conteniendo opcionalmente dicho anillo 1 doble enlace o 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, estando opcionalmente sustituido dicho anillo de 3-6 miembros con alquileo C<sub>1-4</sub>, oxo, etilendioxi o propilendioxi, y estando además opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-3</sub>, aciloxi C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilC<sub>1-6</sub>OC(O)-, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> alcoxi C<sub>1-3</sub>, fenilo, CN, OH, D, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup> y N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> en la que R<sup>a</sup> es como se ha definido previamente;

10 cada R<sup>1</sup> representa H o se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: OH, halo, alquiloC<sub>1-10</sub>, alcoxiC<sub>1-6</sub> y ariloC<sub>6-10</sub>, estando dicho alquiloC<sub>1-10</sub>, ariloC<sub>6-10</sub> y la parte alquilo de alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 halo, OH, OalquiloC<sub>1-3</sub>, grupos fenilo o naftilo, estando dicho fenilo y naftilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> y fenilo, en la que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo,

o dos R<sup>1</sup> grupos tomados conjuntamente representan un anillo alquiloC<sub>5-6</sub> o arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 OH o grupos R<sup>a</sup>, en la que R<sup>a</sup> es como se ha definido anteriormente;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se toman conjuntamente o separadamente;

20 cuando se toman conjuntamente, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan (a) un alcanodifilo C<sub>3-8</sub> que forma un anillo fusionado no aromático de 5-10 miembros opcionalmente interrumpido con 1-2 dobles enlaces, y opcionalmente interrumpido por 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N; o (b) un grupo fusionado de 6-10 miembros aromático monocíclico o bicíclico, estando dicho grupo alcanodifilo y aromático monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con 1-6 átomos halo, y 1-4 de OH, alquilo C<sub>1-3</sub>, OalquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquiloC<sub>1-3</sub>, OalquiloC<sub>1-3</sub>, y estando dicho alquiloC<sub>1-3</sub> y la parte alquiloC<sub>1-3</sub> de OalquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos halo;

cuando se toman de manera separada,

30 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) alquiloC<sub>1-14</sub> opcionalmente sustituido con 1-6 grupos halo y 1-3 sustituyentes seleccionados entre OH, OalquiloC<sub>1-3</sub>, y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halo, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>, y estando dicha parte alquiloC<sub>1-3</sub> de OalquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituida con 1-3 grupos halo; (b) fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, OH o R<sup>a</sup>, con R<sup>a</sup> como se ha definido previamente; (c) alquenilo C<sub>2-10</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH y OalquiloC<sub>1-3</sub>, estando dicha parte alquiloC<sub>1-3</sub> de OalquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituida con 1-3 grupos halo; (d) CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H; (e) CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>alquiloC<sub>1-6</sub>; (f) CH<sub>2</sub>C(O)NHR<sup>a</sup> en la que R<sup>a</sup> es como se ha definido previamente; (g) NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup> y N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> en la que R<sup>a</sup> es como se ha definido previamente;

40 y R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: alquiloC<sub>1-14</sub>, alqueniloC<sub>2-10</sub>, SalquiloC<sub>1-6</sub>, ariloC<sub>6-10</sub>, heterociclilo y heteroarilo, estando dichos alquilo, alquenilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo y la parte alquilo de SalquiloC<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituidos con (a) R; (b) 1-6 grupos halo y (c) 1-3 grupos seleccionados entre OH, NH<sub>2</sub>, NH alquiloC<sub>1-4</sub>, N(alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>, OalquiloC<sub>1-4</sub>, CN, alquilC<sub>1-4</sub>S(O)<sub>x</sub>- en la que x es 0, 1 ó 2, alquilC<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, alquilC<sub>1-4</sub>NHSO<sub>2</sub>- y (alquilC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidos con fenilo y 1-3 grupos halo, y

45 R se selecciona entre heterociclilo, heteroarilo y arilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre halo, alquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>S(O)<sub>x</sub>-, con x como se ha definido previamente, alquilC<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, alquilC<sub>1-4</sub>NHSO<sub>2</sub>-, (alquilC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, CN, OH, O alquiloC<sub>1-4</sub>, y, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes

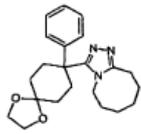
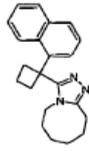
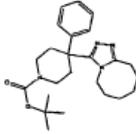
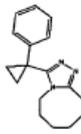
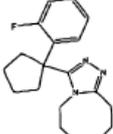
alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidos con 1-5 halo y 1 grupo seleccionado entre OH y OalquiloC<sub>1-3</sub>.

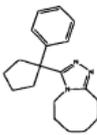
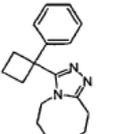
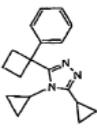
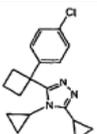
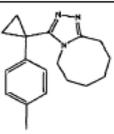
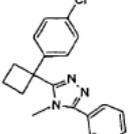
2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que A y B se toman conjuntamente y representan alcanoc<sub>2-5</sub>alcanodiilo de manera que un anillo de 3 - 6 miembros se forma con el átomo de carbono al que están unidos, conteniendo opcionalmente dicho anillo 1 doble enlace o 1-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, estando dicho anillo de 5 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquileo C<sub>1-2</sub>, oxo, etilendioxi o propilendioxi, y estando además opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre halo, alquiloC<sub>1-4</sub>, halo alquiloC<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-3</sub>, aciloxi C<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, alquilC<sub>1-6</sub>OC(O)-, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquinoC<sub>2-4</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub> alquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub> alcoxiC<sub>1-3</sub>, fenilo, CN, OH, D, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup> y N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> en la que R<sup>a</sup> representa alquiloC<sub>1-3</sub>, OalquiloC<sub>1-3</sub>, arC<sub>6-10</sub>alquilenorC<sub>1-6</sub> o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo.
- 10 3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que A y B se toman conjuntamente y representan un grupo alcanodiilo de C<sub>2-4</sub> miembros de manera que se forma un anillo de 3 a 5 miembros con el átomo de carbono al que están unidos, opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados entre halo, alquiloC<sub>1-4</sub>, halo alquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub> alquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub> alcoxiC<sub>1-3</sub> y fenilo.
- 15 4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que A y B se toman conjuntamente y representan un grupo alcanodiilo C<sub>2-4</sub> de manera que se forma un anillo de 3-5 miembros con el átomo de carbono al que están unidos, estando dicho anillo no sustituido o sustituido con 1-2 grupos halo.
5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que los 1-2 grupos halo son grupos fluoro.
- 20 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que dos grupos R<sup>1</sup> representan H y un R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: OH, halo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y arilo C<sub>6-10</sub>, estando dicho alquilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> y la parte alquilo de alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, OH, OalquiloC<sub>1-3</sub>, fenilo o naftilo, estando dicho fenilo y naftilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre: halo, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> y fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo.
- 25 7. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en la que un grupo R<sup>1</sup> representa H y dos grupos R<sup>1</sup> se seleccionan entre el grupo que consiste en: OH, halo, alquilo C<sub>1-10</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>, estando dicho alquilo C<sub>1-10</sub> y la parte alquilo de alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo.
- 30 8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que dos grupos R<sup>1</sup> representan halo o metilo.
- 35 9. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 en el que R<sup>2</sup> se toma de manera separada de R<sup>3</sup> y se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) alquiloC<sub>1-14</sub> opcionalmente sustituido con 1-6 grupos halo y 1-3 sustituyentes seleccionados entre OH, OalquiloC<sub>1-3</sub>, y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halo, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>, y estando dicha parte alquiloC<sub>1-3</sub> de OalquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituida con 1-3 grupos halo; (b) fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, OH o R<sup>a</sup>; (c) alqueno C<sub>2-10</sub>, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH y OalquiloC<sub>1-3</sub>, estando dicha parte alquiloC<sub>1-3</sub> de OalquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituida con 1-3 grupos halo; (d) CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H; (e) CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>; (f) CH<sub>2</sub>C(O)NHR<sup>a</sup> y (g) NH<sub>2</sub>, NHR<sup>a</sup> y N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, y R<sup>a</sup> representa alquiloC<sub>1-3</sub>, OalquiloC<sub>1-3</sub>, arC<sub>6-10</sub>alquilenorC<sub>1-6</sub> o fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo.
- 40 10. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 en el que R<sup>2</sup> se toma de manera separada de R<sup>3</sup> y es alquiloC<sub>1-14</sub> opcionalmente sustituido con 1-6 grupos halo y 1-3 sustituyentes seleccionados entre OH, OAlquiloC<sub>1-3</sub> y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halo, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>, y estando la parte alquilo de OAlquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo.
- 45 11. El compuesto de la reivindicación 9 en el que R<sup>2</sup> se toma de manera separada de R<sup>3</sup> y representa metilo o ciclopropilo.
- 50 12. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 en el que R<sup>3</sup> se toma de manera separada de R<sup>2</sup> y se selecciona entre el grupo que consiste en: alquiloC<sub>1-14</sub>, alquenoC<sub>2-10</sub>, SalquiloC<sub>1-6</sub>, ariloC<sub>6-10</sub>, heterociclilo y heteroarilo, estando dichos alquilo, alqueno, arilo, heterociclilo, heteroarilo y la parte alquilo de SalquiloC<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituidos con (a) R; (b) 1-6 grupos halo y (c) 1-3 grupos seleccionados entre OH, NH<sub>2</sub>, NH alquiloC<sub>1-4</sub>, N(alquilC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, C14alquilo, O alquiloC<sub>1-4</sub>, CN, C1-4alquilo(O)<sub>x</sub> en el que x es 0, 1 ó 2, alquilC<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, alquilC<sub>1-4</sub>NHSO<sub>2</sub>- y (alquilC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidos con fenilo y 1-3 grupos halo, y R se selecciona entre heterociclilo, heteroarilo y arilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre halo, alquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>S(O)<sub>x</sub>-, con x como se ha definido previamente, alquilC<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, alquilC<sub>1-4</sub>NHSO<sub>2</sub>-, (alquilC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, CN, OH, O alquiloC<sub>1-4</sub>, y, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidos con 1-5 halo y 1 grupo seleccionado entre OH y OAlquiloC<sub>1-3</sub>.

13. El compuesto de la reivindicación 12 en el que R<sup>3</sup> se toma de manera separada de R<sup>2</sup> y se selecciona entre el grupo que consiste en alquiloC<sub>1-14</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo y heteroarilo, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con (a) R; (b) 1-6 grupos halo y (c) 1-3 grupos seleccionados entre OH, NH<sub>2</sub>, NH alquiloC<sub>1-4</sub>, N(alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>, O alquiloC<sub>1-4</sub>, CN, alquil C<sub>1-4</sub> S(O)<sub>x</sub>- en el que x es 0,1 ó 2, alquilC<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, alquilC<sub>1-4</sub>NHSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, (alquilC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, dicho alquilo C<sub>1</sub> y estando las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidas con fenilo y 1-3 grupos halo.
14. El compuesto de la reivindicación 12 en el que R<sup>3</sup> se toma de manera separada y se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropil opcionalmente sustituido con metilo o fenilo; fenilo opcionalmente sustituido con halo, OH, OCH<sup>3</sup> o OCF<sup>3</sup>; heteroarilo seleccionado entre benzimidazolilo, indolilo, benzofuranilo, y dihidrobenzofuranilo, dicho estando dichos grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con: (a) R; (b) 1-6 grupos halo o (c) 1-3 grupos seleccionados entre OH, NH<sub>2</sub>, NH alquiloC<sub>1-4</sub>, N(alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, alquiloC<sub>1-4</sub>, O alquiloC<sub>1-4</sub>, CN, alquilC<sub>1-4</sub>S(O)<sub>x</sub>- en el que x es 0, 1 ó 2, alquilC<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, alquilC<sub>1-4</sub>INHSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, (alquilC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidos con fenilo y 1-3 grupos halo, y R se selecciona entre heterociclilo, heteroarilo y arilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados entre halo, alquiloC<sub>1-4</sub>, OH, O alquiloC<sub>1-4</sub>, y, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos halo y 1 grupo seleccionado entre OH y OAlquiloC<sub>1-3</sub>.
15. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se toman conjuntamente y representan: (a) un alcanodiilo C<sub>3-8</sub> que forma un anillo condensado de 5-10 miembros no aromático opcionalmente interrumpido con 1 doble enlace, y opcionalmente interrumpido por 1 heteroátomo seleccionado entre O, S y N; o (b) un grupo condensado de 6-10 miembros aromático monocíclico o bicíclico, estando dicho grupo alcanodiilo y aromático monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido con 1-3 átomos halo, y 1-2 de OH, alquiloC<sub>1-3</sub>, OalquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, halo alcoxiC<sub>1-3</sub> y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquiloC<sub>1-3</sub>, OalquiloC<sub>1-3</sub>, y dicho alquiloC<sub>1-3</sub> y estando la parte alquiloC<sub>1-3</sub> de OAlquiloC<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo.
16. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15 en el que R se selecciona entre heterociclilo, heteroarilo y arilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos halo y 1-2 grupos seleccionados entre alquiloC<sub>1-4</sub>, alquilC<sub>1-4</sub>S(O)<sub>x</sub>-, en el que x es 0, 1 ó 2, alquilC<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>NH-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, alquilC<sub>1-4</sub>NHSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, (alquilC<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, CN, OH y O alquiloC<sub>1-4</sub>, estando dicho alquiloC<sub>1-4</sub> y las partes alquiloC<sub>1-4</sub> de dichos grupos opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos halo y 1 grupo seleccionado entre OH y OAlquiloC<sub>1-3</sub>.
17. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de la tabla dada a continuación:

Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
		2-2	
		2-3	
1-5		2-5	

(continuación)

Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
		2-9	
		2-11	
		2-12	
		2-13	
		2-14	

Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
		2-15	
		2-61	
2-19		3-1	
		3-2	
2-21		3-3	

(continuación)

Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
		3-4	
		3-5	
		3-6	
2-25		3-7	
2-26		3-8	

Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
2-27		3-9	
2-28		3-10	
2-29		3-11	
2-30		3-12	
2-31		3-13	

(continuación)

Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
		3-14	
		3-15	
2-49		3-16	
2-50		3-17	
3-18		3-28	
3-19		3-29	
3-20		3-41	

Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
3-21		3-42	
3-22		4-1	
3-24		4-2	
3-25		4-3	
3-26		4-4	
3-27		4-6	

(continuación)

Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
3-30		4-6	
3-31		4-7	
3-32		3-23	
3-33		4-8	
3-34		4-9	
3-35		4-10	

Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
3-36		4-11	
3-37		4-12	
3-38		4-13	
3-39		4-14	
3-40		4-15	

(continuación)

(continued)

Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
2-34		2-35	
2-36		2-37	
2-38		2-39	
2-40		2-41	
2-42		2-43	

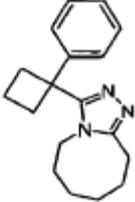
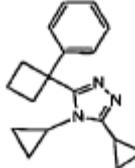
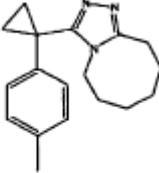
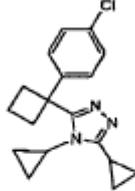
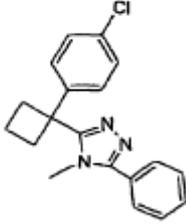
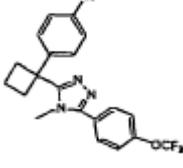
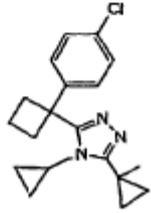
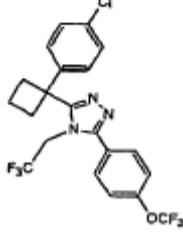
Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
2-44		2-45	
2-46		2-47	
2-48			

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 18. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de la tabla dada a continuación:

Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
2-11		2-13	

(continuación)

Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
2-19		3-1	
2-21		3-2	
3-3		3-4	
3-5		3-6	

(continuación)

Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
3-7		3-9	
2-28		3-8	
2-29		3-10	
2-30		3-11	
3-14		3-12	
3-15		3-13	

(continuación)

Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
2-49		3-16	
2-50		3-17	
3-18		3-28	
3-19		3-29	
3-20		3-41	
3-21		3-42	

(continuación)

Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
3-22		4-1	
3-24		4-2	
3-25		4-3	
3-26		4-4	
3-27		4-5	
3-30		4-6	

(continuación)

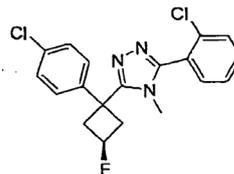
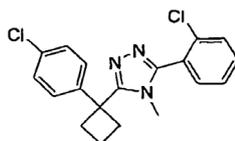
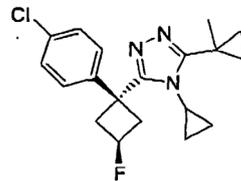
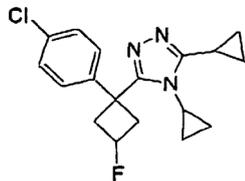
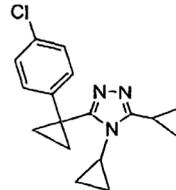
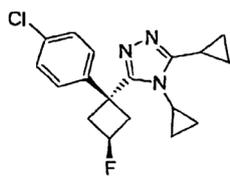
Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
3-31		4-7	
3-32		4-8	
3-33		4-9	
3-34		4-10	
3-35		4-11	
3-36		4-12	

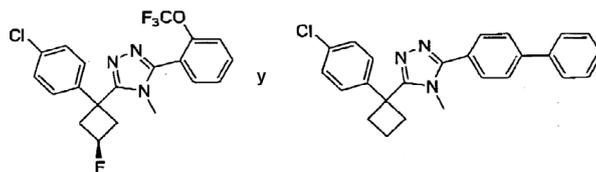
(continuación)

Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
3-37		4-13	
3-38		4-14	
3-39		4-15	
3-40			

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

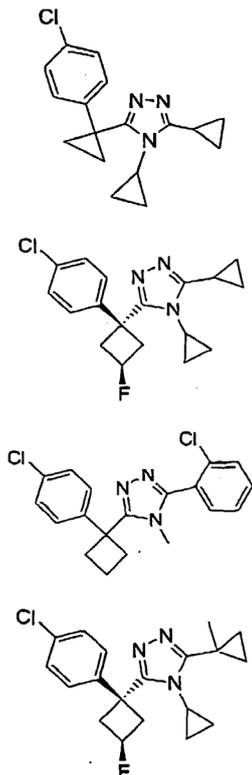
19. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:





o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 19 de la fórmula estructural:



5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 20 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

15 23. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 to 20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratamiento de hiperglicemia, diabetes o resistencia a insulina.

20 24. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratamiento de diabetes mellitus no insulino dependiente, obesidad, Síndrome X, un trastorno lipídico seleccionado entre el grupo que consiste en dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolestetolemia, bajo HDL y high LDL, aterosclerosis, o una afección seleccionada entre el grupo que consiste en:

25 (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía y (20) Síndrome X.

25. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para retraso de la aparición de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía y (20) Síndrome X.
26. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para reducción del riesgo de desarrollar una afección seleccionada entre el grupo que consiste en (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad degenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía y (20) Síndrome X.
27. A combinación de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:
- (a) inhibidores de DP-IV;
  - (b) sensibilizadores de insulina seleccionados entre el grupo que consiste en (i) agonistas de PPAR y (ii) biguanidas;
  - (c) insulina y miméticos de insulina;
  - (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina;
  - (e) inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa;
  - (f) antagonistas del receptor de glucagón;
  - (g) GLP-1, miméticos de GLP-1, y agonistas del receptor de GLP-1;
  - (h) GIP, miméticos de GIP, y agonistas del receptor de GIP;
  - (i) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP;
  - (j) agentes reductores de colesterol seleccionado entre el grupo que consiste en (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico y sus sales, (iv) agonistas de PPAR, (v) agonistas duales de PPAR $\alpha/\beta$ , (vi) inhibidores de la absorción de colesterol, (vii) inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, y (viii) antioxidantes;
  - (k) Agonistas de PPAR $\delta$ ;
  - (l) compuestos antiobesidad;
  - (m) un inhibidor del transportador de ácido biliar ileal
  - (n) agentes antiinflamatorios excluyendo glucocorticoides; y
  - (o) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B), para tratamiento de afecciones seleccionado entre el grupo que consiste en (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía y (20) Síndrome X.
28. Una combinación de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de HMG-CoA reductasa para el tratamiento de una afección "seleccionado entre el grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia.
29. El uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de HMG-CoA reductasa para la fabricación de un medicamento para reducción del riesgo de desarrollar una afección seleccionada entre el grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y

dislipidemia, y las secuelas de tales afecciones.

**30.** El uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de HMG-CoA reductasa para la fabricación de un medicamento para retrasar la aparición o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis

5 **31.** La combinación de la reivindicación 28 o el uso de Claim 29 en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina.

**32.** La combinación o uso de la reivindicación 31 en el que la estatina se selecciona entre el grupo que consiste en: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y rivastatina.

**33.** Una composición farmacéutica que comprende

10 (1) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

(2) un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

(a) inhibidores de DP-IV;

(b) sensibilizadores de insulina seleccionados entre el grupo que consiste en (i) agonistas de PPAR y (ii) biguanidas;

15 (c) insulina y miméticos de insulina;

(d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina;

(e) inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa;

(f) glucagon receptor antagonist;

(g) GLP-1, miméticos de GLP-1, y agonistas del receptor de GLP-1;

20 (h) GIP, miméticos de GIP, y agonistas del receptor de GIP;

(i) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas del receptor 3 de PACAP;

(j) agentes reductores de colesterol seleccionados entre el grupo que consiste en (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal de los mismos, (iv) agonistas de PPAR  $\alpha$ , (v) agonistas duales de PPAR $\alpha/\beta$ , (vi) inhibidores de la absorción de colesterol, (vii) inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, y (viii) antioxidantes;

25 (k) agonistas de PPAR $\delta$ ;

(l) compuestos antiobesidad;

(m) un inhibidor del transportador de ácido biliar ileal;

(n) un inhibidor del transportador de ácido biliar ileal;

(o) agentes antiinflamatorios diferentes de glucocorticoides; y

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

(3) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**34.** Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 22 en el que la terapia es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26.