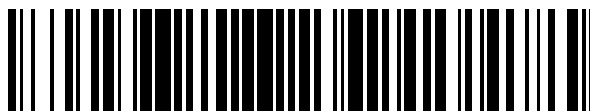


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 583**

51 Int. Cl.:
C07D 237/08 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07765621 .3**
96 Fecha de presentación: **26.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2044034**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54 Título: **Derivados de alquil-piridazina como inhibidores de 11 betahidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1(11B-HSD 1)**

30 Prioridad:
05.07.2006 EP 06116596

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.11.2012

73 Titular/es:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH

72 Inventor/es:
AMREIN, KURT;
HUNZIKER, DANIEL;
KUHN, BERND;
MAYWEG, ALEXANDER V. y
NEIDHART, WERNER

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 391 583 T3

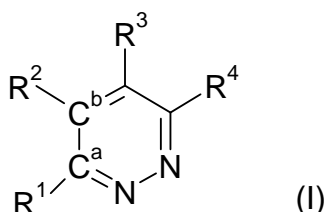
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivados de alquil-piridazina como inhibidores de 11 betahidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1(11B-HSD 1)

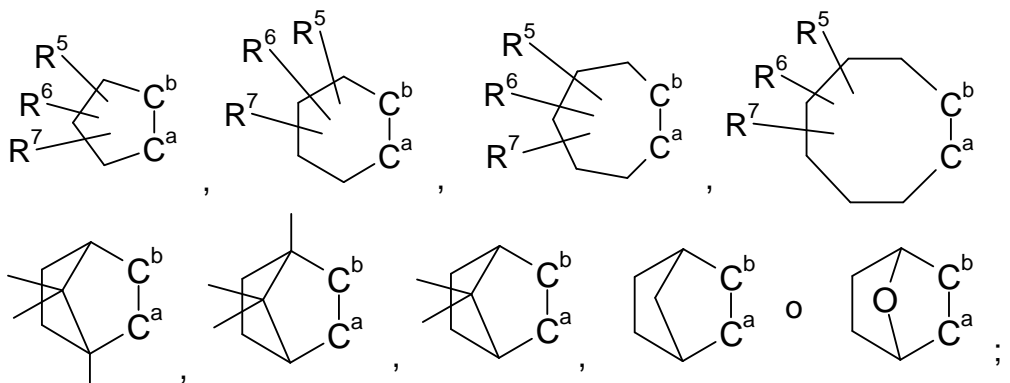
5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridazina que son útiles como inhibidores de 11b-HSD1 (T2D).

La invención se refiere en especial a compuestos de la fórmula I



10 en la que

R¹ es cicloalquilo, arilalquilo o ariloxialquilo;
 R² es cicloalquilo, arilalquilo o ariloxialquilo; o
 R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



15 R³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o trifluorometilo;
 R⁴ es 2,2-dimetil-propilo, 3-metil-butilo, iso-propilo, tert-butilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, 3,3-dimetil-butilo o 1-ciclopropil-1-metil-etilo;
 R⁵ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
 R⁶ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
 20 R⁷ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

25 Los glucocorticoides (cortisol en los humanos, corticosteronas en los ratones y las ratas) son un grupo importante de adrenocorticosteroides que regulan muchos procesos metabólicos y hemostáticos y constituyen un componente clave de respuesta al estrés. Los glucocorticoides actúan a través de los receptores intracelulares de glucocorticoides y, en algunos tejidos, a través de receptores mineralocorticoides; ambos son factores de transcripción nuclear. La acción de los glucocorticoides en los tejidos diana depende no solo de las concentraciones de esteroides en circulación y de la expresión celular de los receptores, sino también de las enzimas intracelulares que determinan de modo crítico hasta qué punto los glucocorticoides van a tener acceso a los receptores en formas activas. Las 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasas (las 11beta-HSD) catalizan la interconversión del principal 11-hidroxi-glucocorticoide activo (cortisol en los hombres) y sus metabolitos 11-ceto inactivos (cortisona en los hombres).

35 La enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 1 (11beta-HSD1) interconvierte los glucocorticoides inactivos en activos, desempeñando un papel importante en la modulación local de la concentración de agonistas celulares y de este modo en la activación de receptores de corticosteroides en los tejidos diana. En un estudio reciente realizado por F. Hoffmann-La Roche se analizan las diferencias de expresión genética en personas delgadas y obesas, empleando la tecnología de ordenamiento genético con el fin de identificar los cambios específicos de expresión genética que puedan estar asociados con la resistencia a la insulina o a un metabolismo alterado. Este estudio pone de manifiesto que el mRNA de la 11beta-HSD1 está regulado hasta el doble en el tejido adiposo de individuos obesos. Además, la sobreexpresión de la 11beta-HSD1 en adipocitos de ratones conduce a la obesidad visceral y a un fenotipo similar al síndrome X (Masuzaki, H. y col., Science, 7 de diciembre de 2001; 294 (5549), 2166-70). Tomados en su conjunto, estos datos apoyan en gran manera el rol importante de la 11beta-HSD1

en la inducción de la obesidad y el desequilibrio de la homeostasis de glucosa y de los parámetros lípidos. Por consiguiente, la inhibición selectiva de esta enzima podría reducir los niveles de glucosa en sangre en los pacientes de diabetes de tipo 2, normalizar los parámetros lípidos elevados y/o reducir el peso de los sujetos obesos.

5 La primera indicación farmacológica de que la inhibición de la 11beta-HSD1 en los hombres puede tener efectos beneficiosos se obtuvo utilizando la carbenoxolona, un fármaco anti-úlceras que inhibe tanto la 11beta-HSD1 como la enzima afín 11beta-HSD2. El tratamiento con carbenoxolona conduce a un incremento de la sensibilidad a la insulina, que indica que la inhibición de la 11beta-HSD1 puede reducir los niveles de cortisol celular y por ello minimizar sus efectos nocivos (Walker y col. 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159).

10 La 11beta-HSD1 se expresa en muchos tejidos, incluidos el hígado, el tejido adiposo, los músculos lisos vasculares, el páncreas y el cerebro. Su actividad depende de la NADP(H) y tiene una afinidad relativamente baja con su sustrato (si se compara con la 11beta-HSD2). La 11beta-HSD1 de materiales homogeneizados de tejidos y si se purifica es bidireccional, presentando reacciones tanto de 11beta-deshidrogenasa como de 11beta-reductasa, con una mayor estabilidad en la actividad de deshidrogenasa (P.M. Stewart y Z.S. Krozowski, Vitam. Horm. 57 (1999), pp. 249-324). Sin embargo, cuando se ensaya la actividad de la enzima en células intactas, predomina la actividad de la 11beta-reductasa, que regenera glucocorticoides activos a partir de formas 11-ceto inertes. Tal regeneración de glucocorticoides incrementará los niveles de glucocorticoides intracelulares efectivos y, de este modo, ampliará la actividad de los glucocorticoides. Esta concentración elevada de cortisol celular es la que puede conducir a una producción mayor de glucosa en el hígado, a la diferenciación de adipocitos y a la resistencia a la insulina.

15 La inhibición de la 11beta-HSD1 podría no solo reducir los síntomas típicos asociados al síndrome X/diabetes, sino también ser segura y no tener efectos secundarios importantes. Los estudios sobre el inhibidor inespecífico carbenoxolona ponen de manifiesto la importancia del desarrollo de inhibidores específicos de 11beta-HSD1. La inhibición de la enzima 11beta-HSD2 es mal tolerada y se traduce en un aumento de la presión sanguínea. A diferencia de ello, la inhibición de la 11beta-HSD1 debería tolerarse bien porque se ha encontrado que los ratones "knockout" 11beta-HSD1 están sanos y resisten la hiperglucemia provocada por la obesidad o el estrés (Kotelevtsev Y. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 23 de diciembre de 1997; 94(26), 14924-9). De forma similar, si se someten a inanición, estos ratones tienen una activación atenuada de enzimas hepáticas clave que intervienen en la gluconeogénesis. Además, estos ratones tienen mejores perfiles de lípidos y de lipoproteínas, lo cual sugiere que la inhibición de la HSD1 podría ser muy segura y eficaz. Los artículos recientes indican que los inhibidores de la 11beta-HSD1 podrían ser también beneficiosos para reducir la presión sanguínea alta (Masuzaki, H. y col., J. Clin. Invest., julio de 2003; 112(1), 83-90; Rauz, S. y col., Q. J. M., julio de 2003; 96(7), 481-90), mejorar el conocimiento (Sandeep, T.C. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 27 de abril de 2004; 101(17), 6734-9) o mejorar las deficiencias que conlleva la enfermedad de Alzheimer. Considerada en su conjunto, la inhibición de la 11beta-HSD1 podría ser una estrategia segura y eficaz para tratar los síntomas de la diabetes, la obesidad y otras enfermedades.

20 Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables son nuevos y tienen propiedades farmacológicas valiosas. Son en particular inhibidores de la 11b-HSD1 (T2D) y despliegan selectividad contra la enzima afín, la 11beta-HSD2. Por consiguiente, los compuestos que son inhibidores específicos de la 11beta-HSD1 (T2D) pueden utilizarse en una estrategia p.ej. para reducir los niveles de glucosa en la sangre y para normalizar los parámetros lípidos en pacientes diabéticos de tipo 2 modulando la concentración local del glucocorticoide activo, el cortisol, en el tejido diana (hígado, tejido adiposo).

25 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos metabólicos, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II.

30 Los compuestos de esta invención pueden utilizarse además en la profilaxis y/o el tratamiento de la alta presión ocular, el conocimiento, la enfermedad de Alzheimer y/o la neurodegeneración.

35 Los compuestos de esta invención pueden utilizarse además para promover la curación de las heridas, en particular por aplicación tópica. Es más, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para mejorar de los desequilibrios cognitivos, en particular de los desequilibrios desarrollados con la edad y para mejorar la memoria.

40 Son objetos de la presente invención de por sí los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres ya mencionados antes de por sí y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la obtención de dichos compuestos, los productos intermedios, las composiciones farmacéuticas, los medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, ésteres y sales para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades, en especial el tratamiento o la profilaxis de trastornos de ingestión de comida, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II, y el uso de dichos compuestos, sales y ésteres para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de trastornos metabólicos, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y/o la diabetes, en particular la diabetes de tipo II.

45 Los compuestos de la presente invención pueden combinarse además con agonistas PPAR (alfa, gamma, delta), DHEA (deshidroepiandrosterona), inhibidores DPPIV, insulina y/o inhibidores de lipasa, en particular el orlistato.

- 5 En esta descripción, el término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6, con mayor preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 4. Los ejemplos de restos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo, los isómeros del heptilo y los isómeros del octilo, con preferencia el metilo y el etilo y con preferencia especial el metilo.
- 10 El término “cicloalquilo”, solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y con preferencia un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ son ciclopropilo, metil-ciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metil-ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metil-ciclohexilo, dimetil-ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los cicloalquilos preferidos son el metil-ciclopropilo y en particular el 1-metil-ciclopropilo. Es preferido en especial el ciclopropilo.
- 15 El término “alcoxi”, solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquil-O-, en la que el término “alquilo” tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi; con preferencia el metoxi y el etoxi y con preferencia especial el metoxi.
- 20 El término “hidroxialquilo”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo ya definido anteriormente, en el que uno o varios átomos de hidrógeno, con preferencia un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Ejemplos de hidroxialquilo son el hidroximetilo y el hidroxietilo.
- 25 El término “arilo”, solo o en combinación, significa un grupo fenilo o naftilo, con preferencia un grupo fenilo que lleva opcionalmente uno o varios sustituyentes, con preferencia de uno a tres, cada uno de ellos se elige con independencia entre halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, ciano, carbamoilo, alcoxi-carbamoilo, metilendioxi, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxilo, nitro, alquil-SO₂-, amino-SO₂-, cicloalquilo y similares. Es preferido el fenilo o el naftilo, en particular el fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces, con preferencia una o dos veces, por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre alquilo, halógeno, alcoxi, trifluorometoxi, nitro y trifluorometilo.
- 30 El término “ariloxi”, solo o en combinación, significa un grupo aril-O-, en el que el término “arilo” tiene el significado definido anteriormente.
- 35 El término “amino”, solo o en combinación, significa un grupo amino primario, secundario o terciario, unido a través del átomo de nitrógeno, el grupo amino secundario lleva un sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo amino terciario lleva dos sustituyentes similares o diferentes de tipo alquilo o cicloalquilo o los dos sustituyentes del nitrógeno forman, juntos, un anillo, por ejemplo, -NH₂, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidin-1-ilo o piperidino, etc., con preferencia amino primario, dimetilamino y dietilamino y en particular dimetilamino.
- 40 El término “halógeno”, solo o en combinación, significa flúor, cloro, bromo o yodo y con preferencia flúor, cloro o bromo.
- 45 El término “carbonilo”, solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.
- El término “oxi”, solo o en combinación, significa el grupo -O-.
- El término “nitro”, solo o en combinación, significa el grupo -NO₂.
- El término “ciano”, solo o en combinación, significa el grupo -CN.
- 50 El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o de los ácidos libres y no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, con preferencia el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo con el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Estas sales pueden obtenerse además por la adición de una base inorgánica o de una base orgánica sobre un ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a: la sal sódica, potásica, la sal de litio, de amonio, de calcio, de magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, sales de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, la lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, las resinas de poliiimina y similares. El compuesto de la fórmula I puede adoptar también la forma de zwitterión. Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la
- 65 fórmula I son las sales clorhidrato.

Los compuestos de la fórmula I pueden estar además solvatados, p.ej. hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de obtención o tener lugar p.ej. como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de la fórmula I que era inicialmente anhidro (hidratación). El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye también los solvatos fisiológicamente aceptables.

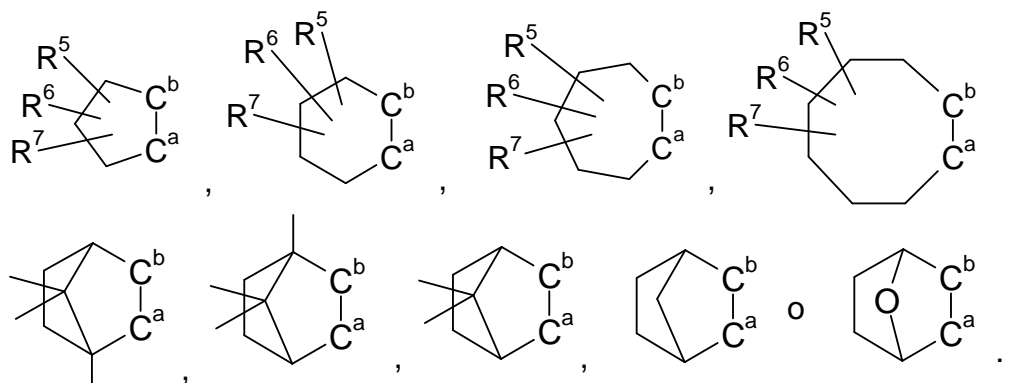
5 Los "ésteres farmacéuticamente aceptables" significan que los compuestos de la fórmula general (I) pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en los compuestos originales. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, como son los ésteres de metoximetilo, los ésteres de metiltiometo y los ésteres de pivaloioximetilo. Se incluyen además dentro del alcance de esta invención todos los equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (I), al igual que los ésteres metabólicamente lábiles, que son capaces de producir "in vivo" los compuestos originales de la fórmula general (I).

15 Los compuestos de la fórmula I pueden tener varios centros asimétricos y pueden estar presentes, en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoméricos o mezclas de racematos diastereoméricos.

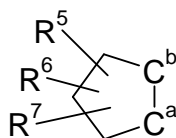
20 El término "átomo de carbono asimétrico" (C*) indica un átomo de carbono que tiene cuatro sustituyentes distintos. Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración "R" o "S".

25 Son preferidos los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular los compuestos de la fórmula I.

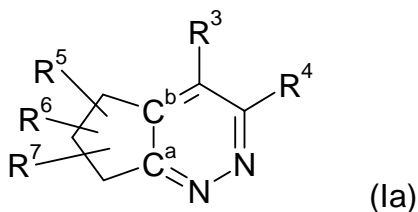
30 Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



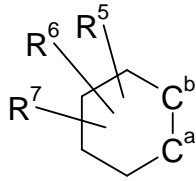
30 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



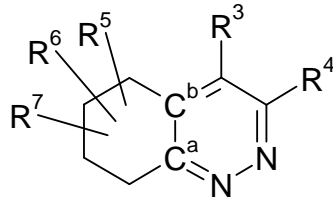
y tienen la fórmula siguiente



35 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman

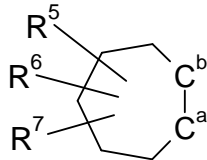


y tienen la fórmula siguiente

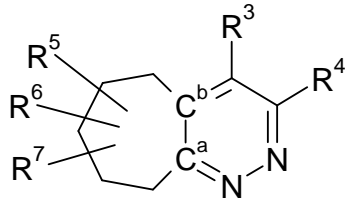


(Ib)

- 5 Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman

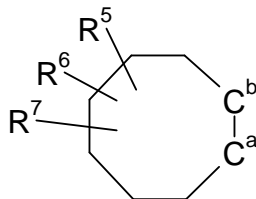


y tienen la fórmula siguiente

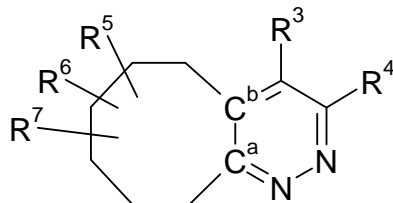


(Ic)

- 10 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman

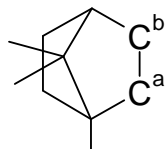


y tienen la fórmula siguiente

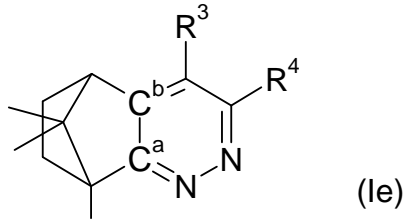


(Id)

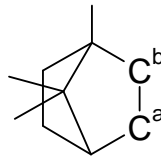
- 15 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



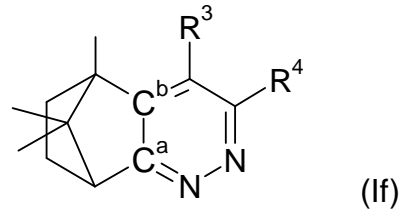
y tienen la fórmula siguiente



- 5 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



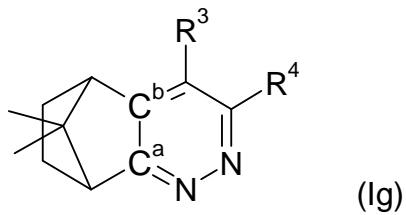
y tienen la fórmula siguiente



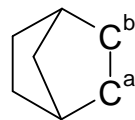
- 10 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



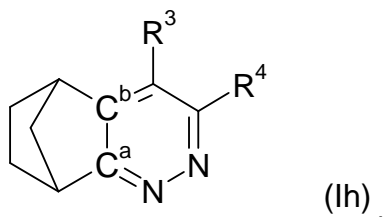
y tienen la fórmula siguiente



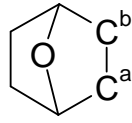
- 15 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



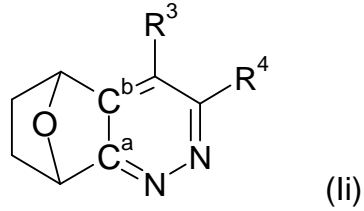
y tienen la fórmula siguiente



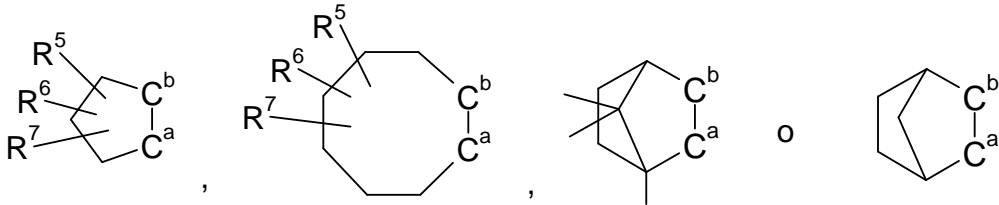
- 20 Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



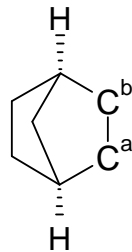
y tienen la fórmula siguiente



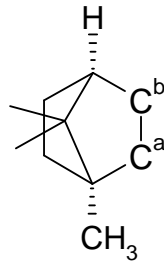
- 5 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



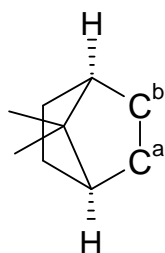
- 10 Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



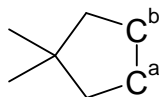
Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



- 15 Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



5 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R³ es hidrógeno. Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R³ es metilo.

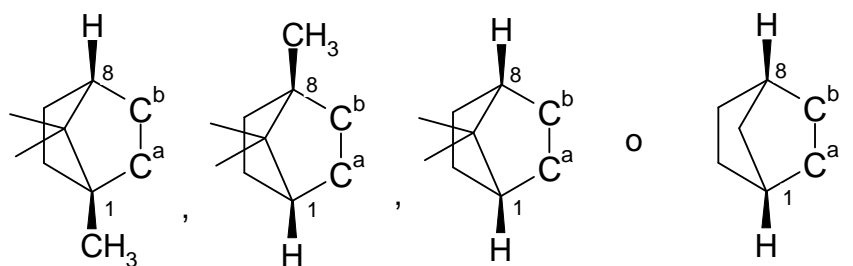
10 Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es 2,2-dimetil-propilo, 3-metil-butilo, iso-propilo, tert-butilo, ciclopropilmetilo o ciclopentilmetilo.

15 Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es 2,2-dimetil-propilo, 3-metil-butilo, iso-propilo o tert-butilo. Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es 2,2-dimetil-propilo o tert-butilo. Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es 3-metil-butilo.

Otro aspecto preferido de la presente invención son los compuestos de la fórmula I, en la que R⁵, R⁶ y R⁷ se eligen con independencia entre hidrógeno y metilo. Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁵, R⁶ y R⁷ son hidrógeno.

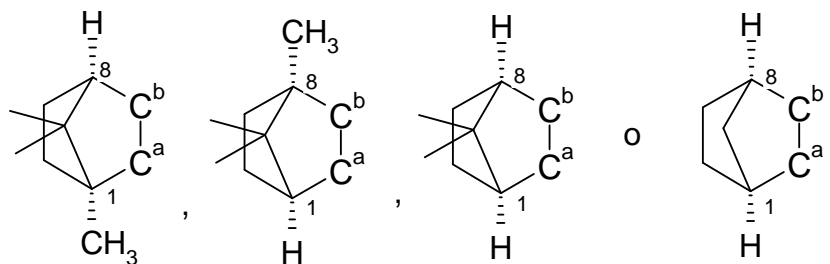
20 Son preferidos los compuestos quirales de la fórmula I.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



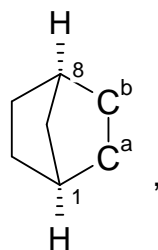
25 en las que el átomo de carbono de la posición 1 tiene configuración R y el átomo de carbono de la posición 8 tiene configuración S.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



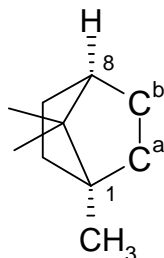
30 en las que el átomo de carbono de la posición 1 tiene configuración S y el átomo de carbono de la posición 8 tiene configuración R.

Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



5 en las que el átomo de carbono de la posición 1 tiene configuración R y el átomo de carbono de la posición 8 tiene configuración S.

Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



10 Según la fórmula anterior, el átomo de carbono de la posición 1 tiene configuración S y el átomo de carbono de la posición 8 tiene configuración R.

Son ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula (I) los siguientes:

- 15 1. 3-(2,2-dimetil-propil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
 2. (1SR,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3. (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 4. (1S,8R)-5-tert-butil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 5. 3-(2,2-dimetil-propil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 20 6. (1SR,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 7. 3-tert-butil-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 8. (1SR,8RS)-5-(3-metil-butil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 9. (1SR,8RS)-5-tert-butil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 10. (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(3-metil-butil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 25 11. (1S,8R)-5-isopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 12. (1SR,8RS)-5-ciclopropilmetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 13. (1S,8R)-5-ciclopropilmetil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 14. 3-ciclopropilmetil-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina; y
 15. (1S,8R)-5-ciclopentilmetil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno.

30 Son ejemplos de compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) los siguientes:

- (1SR,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-tert-butil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 35 (1SR,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-tert-butil-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina; y
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(3-metil-butil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno.

Otros ejemplos preferidos de la presente invención son:

- 40 (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(3,3-dimetil-butil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-tert-butil-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-tert-butil-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 45 (1R,8S)-5-tert-butil-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;

(1SR,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-6,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(1-ciclopropil-1-metil-etil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-ciclopentilmetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 5 (1R,8S)-5-(2,2-dimetil-propil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1R,8S)-5-tert-butil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno; y
 (1S,8R)-5-tert-butil-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno.

Otros ejemplos de compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) son:

10 (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-tert-butil-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1R,8S)-5-tert-butil-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 15 (1SR,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno; y
 (1S,8R)-5-tert-butil-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno.

Los procesos para la obtención de los compuestos de la fórmula I son objeto de la invención.

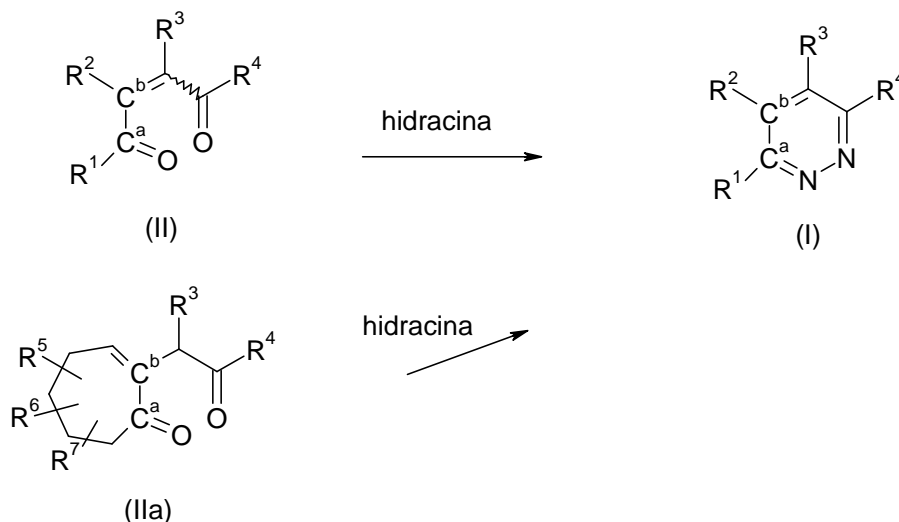
20 La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por vías de síntesis sucesivas o convergentes. Las síntesis de la invención se representan en los esquemas siguientes. Los métodos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes son ya conocidos de los expertos en la materia. Los sustituyentes e índices empleados en la descripción siguientes de los procesos tienen los significados definidos anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

25 En general, los compuestos del tipo I pueden obtenerse fácilmente por tratamiento de compuestos de fórmula II con hidrazina: pueden aplicarse diferentes condiciones de reacción para realizar la condensación, p.ej. calentar el compuesto II con hidrazina monohidratada en tolueno en presencia de un ácido, por ejemplo el ácido p-toluenosulfónico, (ii) calentar a la temperatura de reflujo el compuesto II e hidrazina monohidratada en una mezcla de agua / ácido acético, (iii) calentar a la temperatura de reflujo el compuesto II e hidrazina monohidratada en una mezcla de agua / ácido acético, aislar, purificar y tratar en condiciones básicas con NaOMe en n-butanol a la temperatura de reflujo para completar la reacción de cierre de anillo que conduce a la piridazina.

35 La aplicación de las distintas condiciones dependerá de los materiales de partida empleados y se describe en la parte experimental. Las geometrías del doble enlace de los compuestos de tipo II pueden ser trans (E) o cis (Z) o mezclas de E y Z. Con independencia de la geometría del doble enlace, pueden convertirse en el compuesto I eligiendo las condiciones apropiadas para la reacción, ya definidas antes e ilustradas en la parte experimental.

40 En los casos, en los que R1 y R2 formen anillos de 5 a 8 eslabones, la síntesis de estos análogos de la fórmula II mediante una reacción de Horner-Wittig (ver capítulo siguiente) puede dar lugar a compuestos isómeros, migrando el doble enlace al sistema cíclico, tal como se ilustra en la fórmula IIa para el sistema de anillo de 7 eslabones. También estos isómeros pueden convertirse directamente en el compuesto II aplicando las condiciones de reacción descritas anteriormente.

45 Esquema 1



El compuesto de tipo II, empleado como material de partida en el esquema 1, puede obtenerse del modo descrito en el esquema 2:

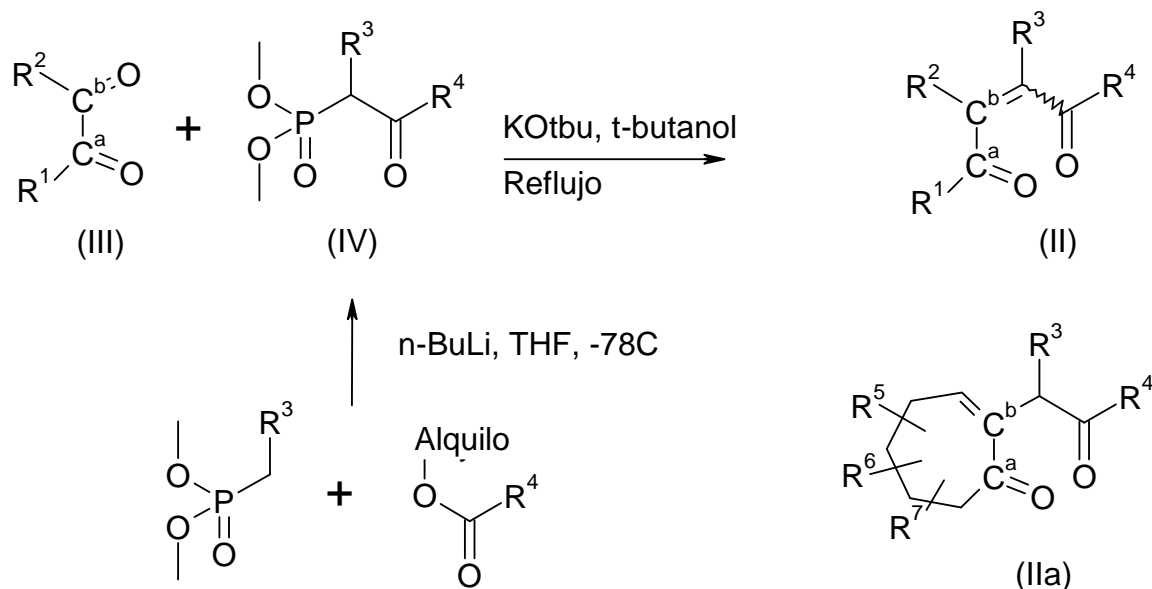
5 Por reacción de una 1,2-dicetona de la fórmula III con un fosfonato de la fórmula IV en una reacción de Horner-Emmons (o Wittig-Horner) se obtienen los compuestos de la fórmula II. Las condiciones que pueden utilizarse son p.ej. tert-butóxido potásico como base en tert-butanol como disolvente en condiciones de reflujo. En función del material de partida es posible que ocurra una migración del doble enlace, tal como se indica en la fórmula IIa para los compuestos en los que R1, R2 forman un anillo de 7 eslabones, tal como se ilustra en la parte experimental.

10 Las geometrías del doble enlace de los compuestos de la fórmula II pueden ser E, Z o una mezcla de E y Z en función de los grupos R1, R2, R3 y R4. En muchos casos solamente se forma de modo predominante un isómero (el isómero E, termodinámicamente más estable). En los casos en los que se obtienen mezclas, estas pueden separarse por cromatografía o emplearse como mezclas en la reacción de formación de anillo. La estereoquímica del doble enlace puede asignarse por RMN de los compuestos de la fórmula II (parte experimental). En lugar de un fosfonato del tipo IV es posible emplear un análogo de tipo alfa-halogeno-cetona y efectuar una reacción de Reformatsky con posterior eliminación de agua (véase un ejemplo este tipo de reacción en: Huang, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2397, 1989).

20 En el caso de los compuestos de la fórmula III que no son simétricos, los compuestos de la fórmula II se obtienen directamente cuando el grupo carbonilo Cb es más reactivo que el carbonilo Ca. Cuando los dos grupos carbonilo son similares, pueden obtenerse mezclas, que pueden separarse por cromatografía y procesarse posteriormente según convenga.

25 En los casos, en los que el grupo carbonilo Ca es el más reactivo en lo que respecta a la reacción de Horner-Emmons (o Wittig-Horner), los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse por varios métodos, p.ej. (i) conversión del grupo carbonilo Ca en un grupo cetal cíclico por reacción por ejemplo con etano-1,2-diol (véase casos similares en: Boeckman, J. Am. Chem. Soc. 5549, 1986), efectuando la reacción de Wittig-Horner en el carbonilo Cb y eliminando después el cetal Ca; o como alternativa: (ii) reducción del grupo carbonilo Ca a hidroxi y protección, por ejemplo, en forma de un éter de t-butil-dimetil-sililo (véase un ejemplo en: Boeckman, J. Am. Chem. Soc. 5549, 1986), efectuando entonces la reacción de Horner-Wittig en el carbonilo Cb, desprotección y oxidación final del grupo hidroxi para volver a generar un grupo carbonilo - empleando, por ejemplo, las condiciones de oxidación de Swern (véase un ejemplo de esta reacción en: Albright, J. Org. Chem. 30, 1107, 1965).

Esquema 2



35 Alquilo; Me o Etilo

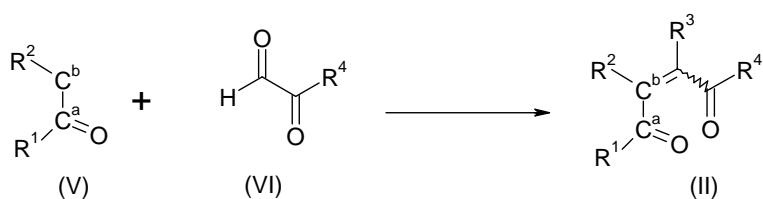
Las 1,2-dicetonas III utilizadas en el esquema II son productos comerciales o compuestos ya conocidos de la bibliografía técnica o que pueden obtenerse por una combinación de los métodos ya conocidos de la técnica.

40 Los fosfonatos de la fórmula IV ya son conocidos por la bibliografía técnica o pueden obtenerse por procedimientos estándar. Un ejemplo de obtención de los compuestos IV consiste en el tratamiento de un alquil-fosfonato de

dimetilo con una base, por ejemplo el n-butil-litio, en THF como disolvente a -78°C y posterior reacción con un carboxilato de alquilo para obtener el compuesto IV. Como alternativa puede utilizarse el metil-fosfonato de dimetilo ($\text{R}^3=\text{H}$) para esta reacción, con un paso posterior de alquilación para introducir el resto R^3 - por reacción del compuesto IV ($\text{R}=\text{H}$) con un agente alquilante ($\text{R}^3\text{-hal}$) en presencia de una base, por ejemplo el t-butóxido potásico o n-butil-litio o carbonato potásico (véase una reacción similar en: B. Kirschberger, *Synthesis* 11, 926, 1986).

Los métodos alternativos para obtener los compuestos de la fórmula II consisten en la reacción de una cetona de la fórmula V con compuestos de la fórmula VI según el esquema 3. La reacción puede efectuarse de un modo similar al método descrito por Mukaiyama (*J. Am. Chem. Soc.* 96, 7503, 1974) mediante una reacción aldólica cruzada, reacción con el compuesto V, a través de silil-enol-éter formado previamente, con un carbonilo formilo de la fórmula IV, en presencia de tetracloruro de titanio, para obtener el compuesto II después de la deshidratación del producto primario de la adición. Los compuestos VI son productos comerciales o que pueden obtenerse de modo similar al descrito en métodos de la bibliografía técnica, p.ej. a partir de las metil-cetonas correspondientes y oxidación con SeO_2 (véase un ejemplo en la bibliografía técnica: K.C. Joshi, *Heterocycles* 16, 1545, 1981), o a partir de alfa-halogeno-cetonas y oxidación de Swern (véase un ejemplo en: D. Swern, *Synthesis* 165, 1981).

Esquema 3

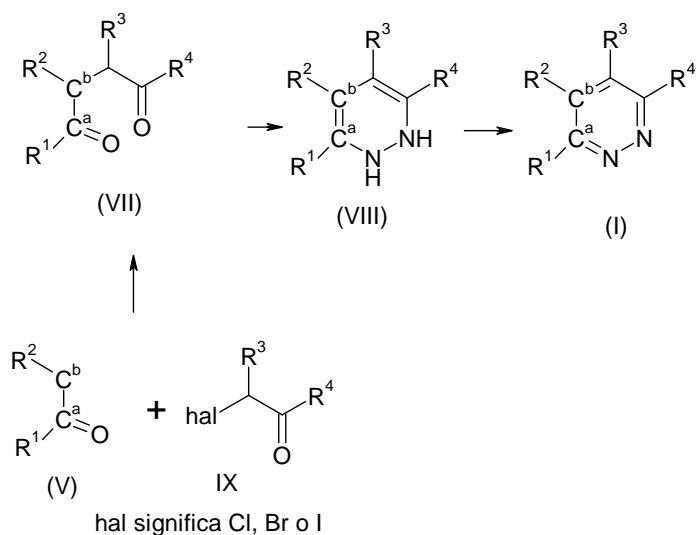


R^3 significa hidrógeno

Los compuestos de la fórmula V son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden obtenerse aplicando procedimientos ya conocidos.

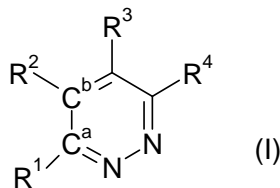
Otro método alternativo para obtener los compuestos de la fórmula I se describe en el esquema 4: consiste en hacer reaccionar las 1,4-dicetonas de la fórmula VII con hidrazina en las condiciones descritas anteriormente para obtener las dihidropiridazinas de la fórmula VIII (se representa solo una de las varias formas isómeras posibles). Estas pueden aromatizarse a continuación, por ejemplo, con Pd sobre carbón u otro agente de oxidación, por ejemplo el Br_2 (véanse procedimientos similares en: Baumgarten, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 6609, 1958) para obtener los compuestos de la fórmula I. Las 1,4-dicetonas de la fórmula VII son bloques de síntesis empleados con frecuencia y en la bibliografía técnica se conocen numerosos métodos para su obtención (por ejemplo: Corey, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 4926, 1969; Katritzky, *J. Org. Chem.* 56, 6917, 1991). Un ejemplo más reciente de obtención de estos compuestos consiste en aplicar el procedimiento publicado por A. Baba (*J. Org. Chem.* 62, 8282, 1997), que consiste en hacer reaccionar la cetona V, a través de la conversión previa en el correspondiente enolato de estaño, con la alfa-halogeno-cetona IX en presencia de cantidades catalíticamente suficientes de ZnCl_2 (esquema 4).

Esquema 4

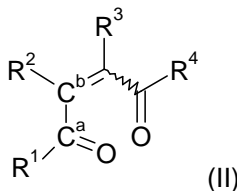


hal significa Cl, Br o I

Un proceso preferido para la obtención de un compuesto de la fórmula



consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula



5 con hidrazina con el fin de obtener un compuesto de la fórmula I; en la que de R¹ a R⁴ tienen los significados definidos anteriormente.

Los compuestos de la fórmula I descritos anteriormente destinados al uso de sustancias terapéuticamente activas son otro objeto de la invención.

10 Son también objeto la presente invención los compuestos descritos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados a la profilaxis y terapia de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa 1 (11bHSD1).

15 De igual manera son un objeto de la invención las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula I, descrita anteriormente, y un excipiente terapéuticamente inerte.

20 Otra forma de ejecución preferida de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula I, ya descrita antes, para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y profilaxis de la diabetes, la obesidad, los trastornos de ingestión de comida, la dislipidemia y la hipertensión.

Es preferido en especial el uso de un compuesto de la fórmula I, ya descrita antes, para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y profilaxis de la diabetes de tipo II.

25 Otro objeto de la presente invención consiste en un compuesto de la fórmula I, ya descrita anteriormente, cuando se obtienen con arreglo a uno cualquiera de los procesos descritos.

30 La invención se refiere además a un método para el tratamiento y profilaxis de la diabetes, la obesidad, los trastornos por ingestión de comida, la dislipidemia y la hipertensión, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, ya definido anteriormente.

Es preferido en especial un método para el tratamiento y profilaxis de la diabetes de tipo II, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, ya descrita anteriormente.

35 Procedimientos de ensayo

Expresión transitoria y purificación parcial:

36 Se clona el cDNA que codifica la proteína 11beta-HSD1 humana en el vector de expresión pcDNA3 (Stratagene). Se utiliza este constructo (para más detalles, véase Alex Odermatt y col., J. Biol. Chem. vol. 274, número 40, 28762-28770, 1999) para la expresión transitoria de la proteína en las células HEK293 (número de ATCC: CRL-1573, descritas en Graham, F.L., Smiley, J., Russell, W.C., Nairn, R.; (1977)) empleando la lipofectamina. 48 h después de la transfección se lavan las células dos veces con PBS (solución salina tamponada con fosfato) enfriada con hielo. A 1 volumen de suspensión celular en PBS se le añaden 2 volúmenes del tampón de lisis (50 mM Tris; pH 7,5; 1 mM EDTA; 100 mM NaCl) enfriado con hielo. Se lisan las células mediante homogeneización de Potter (20 veces). Se somete el material homogeneizado resultante a ultrasonidos en un aparato giratorio (salida: 10%; 2 x 30 seg.) y se clarifica con una centrifugación de baja velocidad (10 min x 9000 rpm; 4°C). Se recoge la fracción microsómica mediante una centrifugación de alta velocidad (60 min x 110.000 rpm). Se suspende de nuevo el culote resultante en tampón de almacenaje (20 mM Tris, pH 7,5; 1 mM EDTA; 10% de glicerina) y se repite la centrifugación. Se recoge de nuevo el culote resultante, que contiene la fracción microsómica, en tampón de almacenaje y se divide en partes alícuotas que se guardan congeladas en nitrógeno líquido hasta el momento de su utilización.

Generación de líneas celulares estables que expresan la 11beta-HSD1

Se utiliza también el mismo constructo empleado para la expresión transitoria de la 11beta-HSD1 humana para establecer líneas celulares que expresen de modo estable la proteína. En resumen, se transfectan las células (HEK293) con el constructo 11beta-HSD1 empleando el reactivo lipofectamina (Gibco BRL) y siguiendo las instrucciones del fabricante. Dos días después de la transfección se inicia la selección con geneticina (0,8 mg/ml) y se aíslan varios clones estables. Un clon se utiliza después para la caracterización farmacológica.

Ensayo microsómico

Se incuban los microsomas aislados de las células HEK293 que expresan transitoriamente la 11beta-HSD1 humana (para más detalles, ver párrafos anteriores) en tampón de ensayo (100 mM NaCl; 1 mM EDTA; 1 mM EGTA; 1 mM MgCl; 250 mM sucrosa; 20 mM Tris, pH 7,4; cortisona 50-200 nM y NADPH 1 mM) con diferentes concentraciones de las sustancias a ensayar. Después de una incubación a 37°C durante 60 min se interrumpe el ensayo por calentamiento a 80°C (5 min) y por adición del inhibidor carbenoxolona (1 µM). Se determina la cantidad de cortisol producido en este ensayo utilizando un kit de detección de cortisol basado en el ELISA, que es un producto comercial (distribuido por Assay Design, Inc.). Se caracterizan los inhibidores por sus valores IC50, es decir, la concentración que consigue reducir al 50 % la producción del cortisol.

En este ensayo se prefieren los compuestos descritos anteriormente que tienen valores IC50 inferiores a 1000 nM; son más preferidos los compuestos que tienen valores IC50 inferiores a 100 nM. Son muy especialmente preferidos los compuestos que tienen valores IC50 inferiores a 10 nM.

Ensayo celular

Para determinar el efecto de los inhibidores en las células HEK293 intactas se cultivan células que expresen de modo estable la 11beta-HSD1 humana (ver antes) en placas de 96 hoyos en DMEM. A estas células se les añaden en primer lugar los inhibidores y 60 min después la cortisona. Después de una incubación a 37°C de 60 min en una atmósfera con un 5% de CO2 se retira una parte del medio y se determina la conversión de la cortisona en cortisol empleando un kit ELISA que es un producto comercial (distribuido por Assay Design, Inc.).

Los resultados obtenidos en el ensayo microsómico empleando como compuesto de ensayo los compuestos representativos de la invención se recogen en la tabla siguiente:

compuesto	11-beta-HSD1 humana; IC ₅₀ (nM)
ejemplo 1	6
ejemplo 3	14

Los compuestos descritos anteriormente tienen valores IC₅₀ inferiores a 1000 nM; los compuestos preferidos tienen valores IC₅₀ inferiores a 100 nM. Los compuestos especialmente preferidos tienen valores IC₅₀ inferiores a 10 nM. Estos resultados se han obtenido mediante el ensayo recién descrito.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p.ej., en forma de preparados farmacéuticos). Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía interna, por ejemplo oral (p.ej., en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasal (p.ej., en forma de nebulizadores nasales) o rectal (p.ej., en forma de supositorios). Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosa (p.ej., en forma de soluciones inyectables).

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Como adyuvantes para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc.

Los adyuvantes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, las sustancias semisólidas y los polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

Los adyuvantes idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos o líquidos, etc.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la

presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

5 Según la invención, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para la profilaxis y el tratamiento de la artritis, de enfermedades cardiovasculares, diabetes, fallo renal y en particular de los desórdenes en la ingestión de comida y de la obesidad. La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, deberá ajustarse a los requisitos peculiares de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral puede ser apropiada una dosificación diaria de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p.ej. unos 300 mg por persona), dividida con preferencia en 10 1-3 subdosis, que pueden ser, por ejemplo, de la misma cantidad. Sin embargo se da por supuesto que el límite superior indicado podrá rebasarse, si se considera oportuno.

La invención se ilustra a continuación mediante ejemplos, que no tienen carácter limitante.

15 Ejemplos

Ejemplo 1

3-(2,2-dimetil-propil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina

20 Paso A]:

(4,4-dimetil-2-oxo-pentil)-fosfonato de dimetilo

En atmósfera de argón se enfría a -65°C una solución de metil-fosfonato de dimetilo (9,53 g) en THF (50 ml) y se trata por goteo con 48 ml de una solución 1,6 M de N-butil-litio en hexano manteniendo la temperatura de la mezcla reaccionante por debajo de -65°C. Después de agitar durante 15 minutos se añade lentamente el 3,3-dimetil-butirato de metilo (5 g en 5 ml THF) y se agita la mezcla durante 30 minutos (temperatura inferior a -65°C). Se deja calentar la mezcla reaccionante a 0°C, se interrumpe la reacción con HCl acuoso 1N y después se reparte la mezcla reaccionante entre ACOEt y agua. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose el 4,4-dimetil-2-oxo-pentil)-fosfonato de dimetilo (9,21 g) en forma de líquido ligeramente amarillo que se utiliza para la reacción siguiente sin más purificación. EM (ESI) = 223,2 (MH⁺).

30

Paso B]:

(Z)-2-(4,4-dimetil-2-oxo-pentil)-ciclooct-2-enona

En atmósfera de argón se trata a 50°C una solución de tert-butoxido potásico (0,192 g) en tert-butanol (10 ml) con (4,4-dimetil-2-oxo-pentil)-fosfonato de dimetilo (0,38 g) y ciclooctano-1,2-diona (0,2 g), después se calienta la mezcla a reflujo en atmósfera de argón durante 12 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y AcOEt, se separan las fases, se extrae la fase acuosa dos veces con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (heptano del 100% al 95% en AcOEt), obteniéndose la (Z)-2-(4,4-dimetil-2-oxo-pentil)-ciclooct-2-enona (0,076 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (ESI) = 237,0 (MH⁺).

40

Paso C]:

3-(2,2-dimetil-propil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina

45 (i) Se trata a t.amb. una solución de (Z)-2-(4,4-dimetil-2-oxo-pentil)-ciclooct-2-enona (0,07 g) en etanol (6 ml) con agua (1,5 ml), hidrazina monohidratada (0,07 ml) y ácido acético (1,5 ml), después se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 12 h (temperatura del baño de aceite: 105 °C). Se reparte la mezcla reacci onante entre agua y AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa 2M de KHCO₃, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (heptano del 100% al 85% en AcOEt), obteniéndose la 3-(2,2-dimetil-propil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina, (0,018 g) en forma de sólido amorfo blanco. EM (ESI) = 233,2 (MH⁺).

50

Otros compuestos que se obtienen con arreglo al método descrito en el ejemplo 1, pasos de A] a C]:

55 Ejemplo 2

(1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI) = 217,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de la biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (4,4-dimetil-2-oxo-pentil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

60

Ejemplo 3

(1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI) = 258,9 (MH⁺). Se obtiene a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]-heptano-2,3-diona, (4,4-dimetil-2-oxo-pentil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

65

Ejemplo 4

(1S,8R)-5-tert-butil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

5 EM (EI) = 244,3 (M⁺), sólido cristalino ligeramente amarillo. Se obtiene a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (3,3-dimetil-2-oxo-butil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 5

3-(2,2-dimetil-propil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina

10 Sólido blanco mate. EM (ESI) = 219,3 (MH⁺). Se obtiene a partir de la 4,4-dimetil-ciclopentano-1,2-diona, (4,4-dimetil-2-oxo-pentil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 6

15 (1SR,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI) = 297,1 (MH⁺). Se obtiene a partir de la biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (1,4,4-trimetil-2-oxo-pentil)-fosfonato de dietilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 6a,b

20 (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno y (1R,8S)-5-(2,2-dimetil-propil)-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

25 Se somete el compuesto del ejemplo 6 a una HPLC preparativa empleando una columna quiral Chiralpak AD y como eluyente isopropanol al 5 % en heptano, de este modo se obtienen dos enantiómeros en forma ópticamente pura. Sólidos de color blanco mate.

Ejemplo 7

30 3-tert-butil-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina

Sólido cristalino blanco. EM (ESI) = 205,0 (MH⁺). Se obtiene a partir de la 4,4-dimetil-ciclopentano-1,2-diona, (3,3-dimetil-2-oxo-butil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 8

35 (1SR,8RS)-5-(3-metil-butil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Sólido amarillo. EM (ESI) = 217,4 (MH⁺). Se obtiene a partir de la biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (5-metil-2-oxo-hexil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 9

40 (1SR,8RS)-5-tert-butil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

45 Sólido cristalino de color blanco mate. EM (EI) = 245,2 (M⁺). Se obtiene a partir de la biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (3,3-dimetil-2-oxo-butil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 10

(1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(3-metil-butil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

50 Sólido amarillo. EM (ESI) = 259,0 (MH⁺). Se obtiene a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (5-metil-2-oxo-hexil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 11

(1S,8R)-5-isopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

55 Sólido cristalino de color blanco mate. EM (ESI) = 231,0 (MH⁺). Se obtiene a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (3-metil-2-oxo-butil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 12

60 (1SR,8RS)-5-ciclopropilmetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Aceite ligeramente marrón. EM (ESI) = 201,1 (MH⁺). Se obtiene a partir de la biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (3-ciclopropil-2-oxo-propil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 13

65 (1S,8R)-5-ciclopropilmetil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Sólido amarillo. EM (ESI) = 243,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [(3-ciclopropil-2-oxo-propil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 14

5 3-ciclopropilmetil-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina

Se obtiene a partir de la 4,4-dimetil-ciclopentano-1,2-diona, (3-ciclopropil-2-oxo-propil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 15

10 (1S,8R)-5-ciclopentilmetil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Sólido cristalino de color blanco mate. EM (ESI) = 271,4 (MH⁺). Se obtiene a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [(3-ciclopentil-2-oxo-propil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 16

15 (1S,8R)-5-(3,3-dimetil-butil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (ESI) = 273,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de la (1S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (5,5-dimetil-2-oxo-hexil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 17

20 (1SR,8RS)-5-tert-butil-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

25 Sólido blanco. EM (ESI) = 231 (MH⁺). Se obtiene a partir de la 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona (Childs, Ronald F.; Rogerson, Carol V.; J. Am. Chem. Soc.; EN; 102; 12; 1980; 4159), 3,3-dimetil-2-oxo-butil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 17a,b

30 (1S,8R)-5-tert-butil-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno y (1R,8S)-5-tert-butil-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

35 Se somete el compuesto del ejemplo 17 a una HPLC preparativa, utilizando una columna quiral Chiralpak AD y como eluyente isopropanol al 2% heptano, de este modo se obtienen dos enantiómeros, en forma ópticamente pura. Sólidos blancos.

Ejemplo 18

(1SR,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

40 Sólido ligeramente amarillo. EM (ESI) = 245,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de la 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (4,4-dimetil-2-oxo-pentil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 19

(1SR,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-6,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

45 Sólido amarillo. EM (ESI) = 259,3 (MH⁺). Se obtiene a partir de la 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (1,4,4-trimetil-2-oxo-pentil)-fosfonato de dietilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 20

50 (1SR,8RS)-5-(1-ciclopropil-1-metil-etil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

Sólido blanco. EM (ESI) = 229,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de la biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (3-ciclopropil-3-metil-2-oxo-butil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

55 Se somete el racemato a una HPLC preparativa, utilizando una columna quiral Chiralpak AD y como eluyente isopropanol al 5% heptano, de este modo se obtienen dos enantiómeros, en forma ópticamente pura.

Ejemplo 21

(1SR,8RS)-5-ciclopentilmetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno

60 Goma ligeramente amarilla. EM (ESI) = 229,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de la biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, [(3-ciclopentil-2-oxo-propil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada.

Ejemplo 22

65 (1R,8S)-5-(2,2-dimetil-propil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

Sólido blanco mate. EM (ESI) = 259,1 (MH⁺). Se obtiene a partir de la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (4,4-dimetil-2-oxo-pentil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada. Es el producto principal que se aísla y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice.

5 Ejemplo 23

(1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

10 Sólido blanco. EM (ESI) = 259,1 (MH⁺). Se obtiene a partir de la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (4,4-dimetil-2-oxo-pentil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada. Es el producto minoritario, un regioisómero del compuesto de ejemplo 22, que se aísla y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice.

Ejemplo 24

(1R,8S)-5-tert-butil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

15 Aceite ligeramente amarillo. EM (ESI) = 245,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (3,3-dimetil-2-oxo-butil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada. Es el producto principal que se aísla y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice.

Ejemplo 25

20 (1S,8R)-5-tert-butil-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno

25 Aceite ligeramente amarillo. EM (ESI) = 245,2 (MH⁺). Se obtiene a partir de la (1R,4S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2,3-diona, (3,3-dimetil-2-oxo-butil)-fosfonato de dimetilo, hidrazina monohidratada. Es el producto minoritario, un regioisómero del compuesto de ejemplo 24, que se aísla y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice.

Ejemplo A

30 Puede utilizarse de una manera de por sí conocida un compuesto de la fórmula I como ingrediente activo para la fabricación de tabletas de la composición siguiente:

	<u>por tableta</u>
ingrediente activo	200 mg
celulosa microcristalina	155 mg
35 almidón de maíz	25 mg
talco	25 mg
hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
	425 mg

Ejemplo B

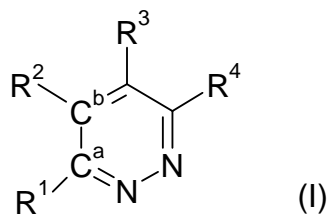
40 Puede utilizarse de una manera de por sí conocida un compuesto de la fórmula I como ingrediente activo para la fabricación de cápsulas de la composición siguiente:

	<u>por cápsula</u>
ingrediente activo	100,0 mg
45 almidón de maíz	20,0 mg
lactosa	95,0 mg
talco	4,5 mg
estearato magnésico	<u>0,5 mg</u>
	220,0 mg

50

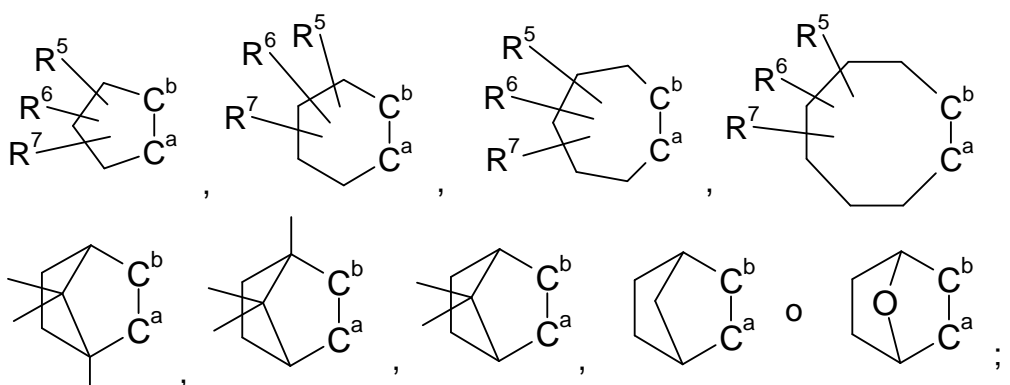
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula



en la que

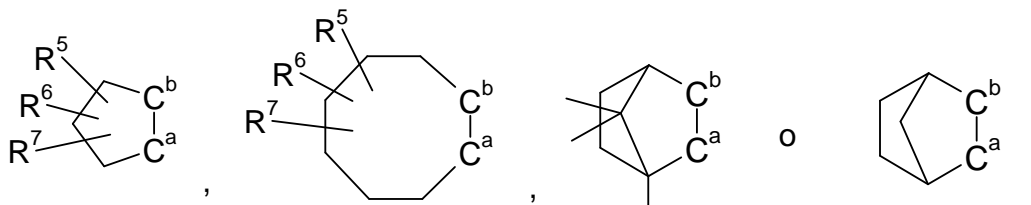
- 5 R^1 es cicloalquilo, arilalquilo o ariloxialquilo;
 R^2 es cicloalquilo, arilalquilo o ariloxialquilo; o
 R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



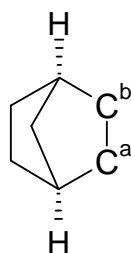
- 10 R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o trifluorometilo;
 R^4 es 2,2-dimetil-propilo, 3-metil-butilo, iso-propilo, tert-butilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, 3,3-dimetil-butilo o 1-ciclopropil-1-metil-etilo;
 R^5 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
 R^6 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
 R^7 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o alcoxi;
 15 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R^4 es 2,2-dimetil-propilo, 3-metil-butilo, iso-propilo, tert-butilo, ciclopropilmetilo o ciclopentilmetilo.

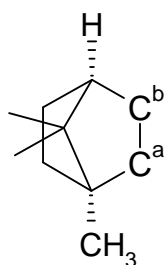
- 20 3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en los que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



- 25 4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



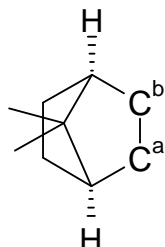
5

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



10

7. Compuestos según las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R¹ y R² junto con los átomos de carbono C^a y C^b a los que están unidos forman



15 8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R³ es hidrógeno.

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R³ es metilo.

20 10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R⁴ es 2,2-dimetil-propilo o tert-butilo.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R⁴ es 3-metil-butilo.

25 12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en los que R⁵, R⁶ y R⁷ se eligen con independencia entre hidrógeno y metilo.

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en los que R⁵, R⁶ y R⁷ son hidrógeno.

30 14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, elegidos entre:

- 3-(2,2-dimetil-propil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-cicloocta[c]piridazina;
- (1S,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- (1S,8R)-5-tert-butil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
- 3-(2,2-dimetil-propil)-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;

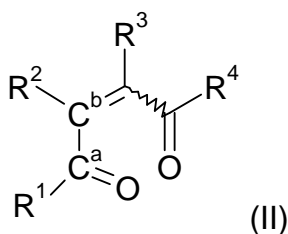
- (1SR,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-tert-butil-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina;
 (1SR,8RS)-5-(3-metil-butil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1SR,8RS)-5-tert-butil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 5 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(3-metil-butil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-isopropil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-ciclopropilmetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1S,8R)-5-ciclopropilmetil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 3-ciclopropilmetil-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina; y
 10 (1S,8R)-5-ciclopentilmetil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno.

15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, elegidos entre:
 (1SR,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 15 (1S,8R)-5-tert-butil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 3-tert-butil-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazina; y
 (1S,8R)-1,11,11-trimetil-5-(3-metil-butil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno.

- 20 16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, elegidos entre:
 (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(3,3-dimetil-butil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-tert-butil-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 25 (1S,8R)-5-tert-butil-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1R,8S)-5-tert-butil-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-6,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(1-ciclopropil-1-metil-etil)-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 30 (1SR,8RS)-5-ciclopentilmetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1R,8S)-5-(2,2-dimetil-propil)-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno;
 (1R,8S)-5-tert-butil-1,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno; y
 (1S,8R)-5-tert-butil-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno.

- 35 17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 y 16, elegidos entre:
 (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-6-metil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-tert-butil-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 40 (1R,8S)-5-tert-butil-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1SR,8RS)-5-(2,2-dimetil-propil)-11,11-dimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2,4,6-trieno;
 (1S,8R)-5-(2,2-dimetil-propil)-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno; y
 (1S,8R)-5-tert-butil-8,11,11-trimetil-3,4-diaza-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5-trieno.

- 45 18. Un proceso para la obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula



con la hidrazina; en ella de R¹ a R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

- 50 19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

20. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para la fabricación de medicamentos destinados a la profilaxis y la terapia de enfermedades causadas por trastornos asociados con la enzima 11beta-hidroxi-esteroides-deshidrogenasa 1.
 55

21. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 y un vehículo terapéuticamente inerte.

5 22. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y profilaxis de la diabetes, de la obesidad, de trastornos de ingestión de comida, de la dislipidemia y de la hipertensión.

10 23. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y profilaxis de la diabetes de tipo II.