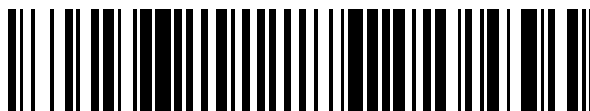


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 105**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2008 E 08802728 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2247589**

54 Título: **Derivados de 7-azaindol como inhibidores selectivos de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1**

30 Prioridad:

05.11.2007 EP 07291325

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.04.2013

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**CARNIATO, DENIS;
SCHULTZ, MELANIE;
ROCHE, DIDIER y
HALLAKOU-BOZEC, SOPHIE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 400 105 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 7-azaindol como inhibidores selectivos de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de 7-azaindol como inhibidores selectivos de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD-1) y el uso de dichos compuestos para el tratamiento y prevención del síndrome metabólico, diabetes, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión, trastornos inmunitarios, hipertensión y otras enfermedades y afecciones.

Antecedentes de la invención

10 Las hidroxiesteroide deshidrogenasas (HSD) regulan la ocupación y activación de los receptores de hormonas esteroideas convirtiendo a las hormonas esteroideas en sus metabolitos inactivos. Para una revisión reciente, véase Nobel y col., Eur. J. Biochem. 2001, 268: 4113-4125.

15 Se conocen muchas clases de HSD. Las 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasas (11 β -HSD) catalizan la interconversión de glucocorticoides activos (como cortisol y corticosterona) y sus formas inertes (como cortisona y 11-deshidro corticosterona). La isoforma 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1) se expresa ampliamente en hígado, tejido adiposo, cerebro, pulmón y otros tejidos glucocorticoides, mientras que la expresión de la isoforma 2 (11 β -HSD2) se limita a tejidos que expresan el receptor mineralocorticoide, como riñón, intestino y placenta. Por tanto, la inhibición de la 11 β -HSD2 se asocia con efectos adversos graves, como hipertensión.

20 El exceso de cortisol se asocia con numerosos trastornos, como diabetes, obesidad, dislipidemia, resistencia a insulina e hipertensión. La administración de inhibidores de la 11 β -HSD1 disminuye el nivel de cortisol y otros 11 β -hidroxiesteroides en los tejidos diana, reduciendo de este modo los efectos de cantidades excesivas de cortisol y de otros 11 β -hidroxiesteroides. De este modo, 11 β -HSD1 es una posible diana para el tratamiento asociado con diversos trastornos que pueden mejorar reduciendo la acción glucocorticoide. Por tanto, la inhibición de 11 β -HSD1 puede usarse para prevenir, tratar o controlar enfermedades mediadas por niveles anormalmente altos de cortisol y otros 11 β -hidroesteroides, como diabetes, obesidad, hipertensión o dislipidemia. La inhibición de la actividad 11 β -HSD1 en el cerebro, por ejemplo, la reducción de los niveles de cortisol, también puede ser útil para tratar o reducir la ansiedad, la depresión, el deterioro cognitivo o la disfunción cognitiva relacionada con la edad (Seckl, y col., Endocrinology, 2001, 142: 1371-1376).

30 El cortisol es una hormona antiinflamatoria importante y muy conocida que también actúa como antagonista a la acción de la insulina en el hígado, con lo que se reduce la sensibilidad a la insulina, dando lugar a un aumento de la gluconeogénesis y a niveles elevados de glucosa en el hígado. Los pacientes que ya presentan intolerancia a la glucosa tienen mayor probabilidad de desarrollar diabetes de tipo 2 en presencia de niveles anormalmente altos de cortisol (Long y col., J. Exp. Med. 1936, 63: 465-490; Houssay, Endocrinology 1942, 30: 884-892). Además, se ha demostrado suficientemente que 11 β -HSD1 tiene una función importante en la regulación del efecto glucocorticoide local y de producción de glucosa en el hígado (Jamieson y col., J. Endocrinol. 2000, 165: 685-692). En la publicación de Walker y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, 80: 3155-3159, se describió que la administración de carbenoxolona, un inhibidor inespecífico de la 11 β -HSD1, daba lugar a la mejora de la sensibilidad hepática a la insulina en humanos.

40 Adicionalmente, el hipotético mecanismo de acción de la 11 β -HSD1 en el tratamiento de la diabetes ha sido apoyado por diversos experimentos realizados en ratones y ratas. Estos estudios mostraron que los niveles de ARNm y las actividades de dos enzimas clave en la producción hepática de glucosa, la fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), se reducían tras la administración de inhibidores de la 11 β -HSD1. Además, se demostró que los niveles de glucemia y la producción hepática de glucosa se reducían en ratones que no expresan 11 β -HSD1. Datos adicionales recopilados usando este modelo de ratones que no expresan el gen correspondiente también confirmaron que la inhibición de 11 β -HSD1 no causará hipoglucemia, ya que los niveles basales de PEPCK y G6Pasa se regulaban independientemente de los glucocorticoides (Kotelevtsev y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 14924-14929).

50 Por tanto, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD1 es eficaz para el tratamiento, control y mejora de los síntomas de la diabetes, especialmente diabetes no dependiente de insulina (DMNDI, diabetes mellitus de tipo 2) y la administración regular de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD1 retrasa o previene la aparición de diabetes, especialmente en humanos.

El efecto de niveles elevados de cortisol también se ha observado en pacientes que presentaban síndrome de Cushing, que es una enfermedad metabólica caracterizada por niveles elevados de cortisol en el torrente sanguíneo. Los pacientes con síndrome de Cushing desarrollan a menudo DMNDI.

55 Niveles excesivos de cortisol se han asociado con la obesidad, quizás debido a un aumento de la gluconeogénesis hepática. La obesidad abdominal se asocia estrechamente con la intolerancia a la glucosa, diabetes, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y otros factores del síndrome metabólico, como hipertensión arterial, VLDL

elevadas y HDL reducidas (Montague y col., Diabetes, 2000, 49: 883-888). En sujetos obesos, la actividad de la 11 β -HSD-1 en el tejido adiposo está notablemente aumentada y se correlaciona positivamente con la masa corporal. También se ha publicado que la inhibición de la 11 β -HSD1 en preadipocitos (células estromales) daba lugar a una disminución de su velocidad de diferenciación en adipocitos. Se prevé que esto tenga como resultado la disminución de la expansión (posiblemente reducción) de los depósitos de grasa epiloica, lo que puede inducir una reducción de la obesidad central (Bujalska, y col., Lancet 1997, 349: 1210-1213).

Por tanto, la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD1 es útil para el tratamiento o control de la obesidad. El tratamiento prolongado con un inhibidor de la 11 β -HSD1 también es útil para el retraso o prevención de la aparición de obesidad, especialmente si el paciente utiliza un inhibidor de 11 β -HSD1 en combinación con dieta controlada y ejercicio.

Reduciendo la resistencia a la insulina y manteniendo la glucemia a concentraciones normales, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y prevención de las afecciones que acompañan a la diabetes de tipo 2 y de la resistencia a la insulina, como el síndrome metabólico, obesidad, hipoglucemia reactiva y dislipidemia diabética.

Se prevé que la inhibición de la 11 β -HSD1 en adipocitos maduros atenué la secreción del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1, por sus siglas en inglés), que es un factor de riesgo cardiovascular independiente, como se recoge en Halleux y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84: 4097-4105. Además, se ha encontrado que existe una correlación entre la actividad glucocorticoide y determinados factores de riesgo cardiovascular. Esto sugiere que una reducción de los efectos glucocorticoides podría ser beneficiosa para el tratamiento o prevención de determinadas enfermedades cardiovasculares (Walker y col., Hypertension 1998, 31: 891-895 y Fraser y col., Hypertension 1999, 33: 1364-1368).

Puesto que la hipertensión y la dislipidemia contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis, y la inhibición de la actividad 11 β -HSD1 y la reducción de la cantidad de cortisol son beneficiosas para el tratamiento o control de la hipertensión, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD1 de la presente invención también puede ser especialmente beneficioso para tratar, controlar, retrasar o prevenir la aparición de la aterosclerosis.

La enzima 11 β -HSD1 también ha sido implicada en el proceso de control del apetito y, por tanto, se considera que tiene una función adicional en los trastornos relacionados con el peso. Es sabido que la adrenalectomía atenúa el efecto del ayuno tanto sobre el aumento de la ingesta de alimento como sobre la expresión del neuropéptido Y hipotalámico. Esto sugiere que los glucocorticoides actúan estimulando la ingesta de alimentos y que la inhibición de la 11 β -HSD1 en el cerebro puede aumentar la sensación de saciedad dando lugar, por tanto, a una disminución de dicha ingesta de alimentos (Woods y col., Science 1998, 280: 1378-1383).

Otro posible efecto terapéutico asociado con la modulación de la 11 β -HSD1 es la que está relacionada con diversos alimentos pancreáticos. Se ha publicado que la inhibición de la 11 β -HSD1 en células β pancreáticas murinas aumenta la secreción de insulina estimulada por glucosa (Davani y col., J. Biol. Chem. 2000, 275: 34841-34844). Esto sigue al descubrimiento previo de que los glucocorticoides son responsables de la reducción de la liberación de insulina pancreática *in vivo* (Billaudel y col., Horm. Metab. Res. 1979, 11: 555-560). Por tanto, se sugiere que la inhibición de la 11 β -HSD1 podría producir otros efectos beneficiosos para el tratamiento de la diabetes distintos a los efectos previstos sobre el hígado y a la reducción de la grasa corporal.

Niveles excesivos de cortisol en el cerebro también pueden dar lugar a pérdida o disfunción neuronal mediante la potenciación de las neurotoxinas. La administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de 11 β -HSD1 da lugar a la reducción, mejora, control o prevención de la disfunción cognitiva asociada con el envejecimiento y la disfunción neuronal. La disfunción cognitiva se ha asociado con el envejecimiento y con niveles excesivos de cortisol en el cerebro (véase J. R. Seckl y B. R. Walker, Endocrinology, 2001, 142: 1371-1376 y las referencias citadas en ésta). La enzima 11 β -HSD1 también regula la actividad glucocorticoide en el cerebro y, por tanto, contribuye a la neurotoxicidad (Rajan y col., Neuroscience 1996, 16: 65- 70; Seckl y col., Neuroendocrinol. 2000, 18: 49-99). Es sabido que el estrés y/o los glucocorticoides influyen sobre la función cognitiva (de Quervain y col., Nature 1998, 394: 787-790) y resultados no publicados indican una mejora significativa de la memoria en ratas tratadas con un inhibidor inespecífico de la 11 β -HSD1. Estas publicaciones, además de los efectos conocidos de los glucocorticoides sobre el cerebro, sugieren que la inhibición de la 11 β -HSD1 en el cerebro puede tener un efecto terapéutico positivo frente a la ansiedad, la depresión y afecciones relacionadas (Tronche y col., Nature Genetics 1999, 23: 99-103). La enzima 11 β -HSD1 reactiva la 11-desihidrocorticosterona a corticosterona en las células del hipocampo y puede potenciar la neurotoxicidad de la cinasa, dando lugar a deficiencias en el aprendizaje relacionadas con la edad. Por tanto, se considera que los inhibidores selectivos de la 11 β -HSD1 protegen frente al deterioro de la función del hipocampo con la edad (Yau y col., Proc Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98: 4716-4721). Así, se ha planteado la hipótesis de que la inhibición de la 11 β -HSD1 en el cerebro humano podría proteger frente a los efectos nocivos mediados por glucocorticoides sobre la función neuronal, como la disfunción cognitiva, la depresión y el aumento del apetito.

Adicionalmente, se considera que la 11 β -HSD1 participa en la inmunomodulación en base a la percepción general de que los glucocorticoides deprimen el sistema inmunitario. Se sabe que existe una interacción dinámica entre el

sistema inmunitario y el eje HPS (hipotálamo-pituitaria-suprarrenal) (Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 13: 576-581) y los glucocorticoides ayudan al equilibrio entre las respuestas mediadas por células y las respuestas humorales. El aumento de la actividad glucocorticoide, que puede estar inducida por el estrés, se asocia con una respuesta humoral y, como tal, la inhibición de 11 β -HSD1 puede dar lugar a un cambio en la respuesta hacia una reacción mediada por células. En determinados estados patológicos, como tuberculosis, lepra y soriasis e, incluso en condiciones de estrés excesivo, una actividad glucocorticoide elevada cambia la respuesta inmunitaria a una respuesta humoral, cuando de hecho una respuesta mediada por células puede ser más beneficiosa para el paciente. La inhibición de la actividad de 11 β -HSD1 y, por otro lado, la consiguiente reducción de los niveles de glucocorticoides, cambian la respuesta inmunitaria hacia una respuesta mediada por células (D. Mason, Immunology Today, 1991, 12: 57-60 y G.A.Vt. Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 13: 576-581). Se deduce, por tanto, que una utilidad alternativa de la inhibición de 11 β -HSD1 podría ser potenciar una respuesta inmunitaria temporal asociada con la inmunización para asegurarse de que puede obtenerse una respuesta mediada por células.

Publicaciones recientes sugieren que los niveles de receptores diana para glucocorticoides y de HSD están conectados con la susceptibilidad al glaucoma (J. Stokes y col., Invest. Ophthalmol. 2000, 41: 1629-1638). Adicionalmente, se ha notificado recientemente una conexión entre la inhibición de 11 β -HSD1 y la reducción de la presión intraocular (Walker y col., póster P3-698 del Congreso de la Sociedad de Endocrinología, 12-15 de junio, 1999, San Diego). Se ha demostrado que la administración de carbenoxolona, un inhibidor no específico de la 11 β -HSD1, da lugar a una reducción del 20% en la presión ocular en pacientes normales. En el ojo, 11 β -HSD1 se expresa exclusivamente en las células basales del epitelio de la córnea, en el epitelio no pigmentado de la córnea (sitio de producción acuosa), en el músculo ciliar y en los músculos del esfínter y dilatador del iris. Por el contrario, la isoenzima distante 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 («11 β -HSD2») se expresa en gran medida en el epitelio ciliar no pigmentado y en el endotelio de la córnea. No se ha encontrado HSD en la malla trabecular, que es el sitio de drenaje. Por tanto, se ha sugerido que 11 β -HSD1 participa en la producción acuosa y la inhibición de la actividad de 11 β -HSD1 es útil para reducir la presión intraocular en el tratamiento del glaucoma.

Los glucocorticoides también tienen una función esencial en el desarrollo y la función del esqueleto, aunque son perjudiciales para dichos desarrollo y función cuando se presentan en exceso. La pérdida ósea inducida por glucocorticoides deriva parcialmente de la supresión de la proliferación de osteoblastos y la síntesis de colágeno, como se recoge en C. H. Kim y col., J. Endocrinol. 1999, 162: 371-379. Se ha publicado que los efectos perjudiciales de los glucocorticoides sobre la formación del nódulo óseo pueden aminorarse administrando carbenoxolona que es un inhibidor inespecífico de 11 β -HSD1 (C. G. Bellows y col., Bone 1998, 23: 119-125). Publicaciones adicionales sugieren que la 11 β -HSD1 puede ser responsable de proporcionar niveles elevados de actividad glucocorticoide en los osteoclastos y, por tanto, del aumento de la resorción ósea (M. S. Cooper y col., Bone 2000, 27: 375-381). Estos datos sugieren que la inhibición de 11 β -HSD1 puede tener efectos beneficiosos frente a la osteoporosis a través de uno o más mecanismos que pueden actuar en paralelo.

Se conocen inhibidores de la 11 β -HSD1 a partir, por ejemplo, de los documentos WO0410629, WO 03065983, WO04089896, WO04089380, WO04065351, WO04033427 o WO04041264. Para una revisión reciente, véanse M. Wamil y J. R. Seckl (Drug Discovery Today; Junio 2007, páginas 504-520) y C. D. Boyle, T. J. Kowalski y L. Zhang (Annual reports in medicinal chemistry; 2006, 41, 127-140). Sin embargo, no se han descrito derivados de 7-azaindol como inhibidores activos de la 11 β -HSD1.

Por ejemplo, en los documentos WO2004106346 y WO2004106298 se describen heterocicloalquil-7-azaindoles 3 sustituidos como ligandos de receptores D2, D3 y D4 de dopamina y actúan como agonistas o agonistas parciales de 5-HT_{1A}. Las 7-azaindolonas se describen en los documentos WO 2006099268, WO2006044504 y WO2005013894 como antagonistas para los receptores CGRP. En el documento WO2005085244 se describen 5-acil-7-azaindoles para la inhibición de JNK3. Los 2-aril y 2-heteroaril-7-azaindoles se reivindican como inhibidores de I κ B. En el documento WO2003082867 se describen azaindol-3-piperidinas como antagonistas del receptor de la histamina H₁. Sin embargo, ninguna de las publicaciones anteriores incluye los derivados 7-azaindol de la presente invención ni el uso de los compuestos descritos como inhibidores de la 11 β -HSD1.

En el documento WO20077050381 se describen determinados 3-(N-acil-piperidin-4-il)-7-azaindoles como moduladores del receptor ORL-1. Los compuestos son útiles para tratar, prevenir o mejorar un trastorno mediado por el receptor ORL-1.

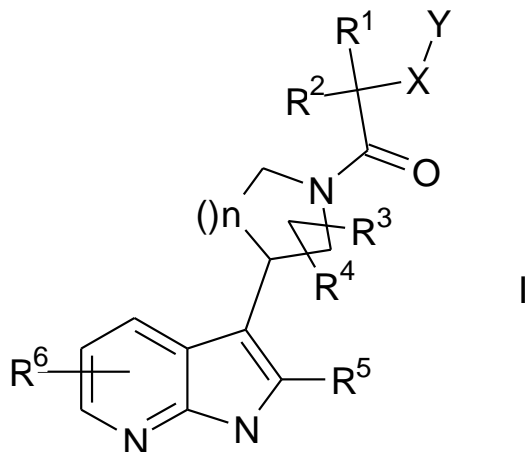
El documento WO02051837 describe derivados de 7-azaindol útiles como inhibidores de la 11 β -HSD1.

Por tanto, puesto que existe la necesidad continua de agentes terapéuticos ventajosos, un objetivo preferido de la presente invención era proporcionar nuevos principios farmacéuticos activos para el tratamiento de enfermedades como diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunitarios, depresión, hipertensión y otros.

La citación de cualquier referencia en esta solicitud no supone la admisión de que esta referencia es la técnica previa a esta solicitud.

Resumen de la invención

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son inhibidores muy activos de la 11 β -HSD1. Por tanto, una realización de la presente invención son compuestos de la fórmula I,



- 5 donde
- R^1 y R^2 son independientemente entre sí H, A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
- R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,
- R^5 y R^6 son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal,
- X es $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$,
- 10 Y es A, alcoxialquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquilo xilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo xicarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , o alquilo xilo $R^7R^8NC_{1-4}$.
- R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-7} ,
- n es 1 ó 2, y
- 15 m es 0 ó 1,

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida de la presente invención son compuestos según la fórmula I

- R^1 y R^2 son independientemente entre sí H, A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
- 20 R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,
- R^5 y R^6 son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal,
- X es $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$,
- Y es A, alcoxialquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquilo xilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo xicarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , o alquilo xilo $R^7R^8NC_{1-4}$,
- 25 R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-7} ,
- n es 1 y
- m es 0 ó 1,

30 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida de la presente invención son compuestos según la fórmula I, donde

ES 2 400 105 T3

- R^1 y R^2 son independientemente entre sí A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
 R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,
 R^5 y R^6 son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal,
X es $-(C)_{m-}$, -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-,
5 Y es A, alcoialquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquioxilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, o alquioxilo R⁷R⁸NC₁₋₄,
 R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₄₋₇,
n es 1 y
10 m es 0 ó 1,

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula I, donde

- R^1 y R^2 son independientemente entre sí A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
15 R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,
 R^5 y R^6 son independientemente entre sí H o Hal,
X es $-(C)_{m-}$, -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-,
Y es A, alcoialquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquioxilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, o alquioxilo R⁷R⁸NC₁₋₄,
20 R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₄₋₇,
n es 1 y
m es 0 ó 1,

25 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula I, donde

- R^1 y R^2 son independientemente entre sí A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
 R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,
 R^5 y R^6 son independientemente entre sí H,
30 X es $-(C)_{m-}$,
Y es ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquioxilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, o alquioxilo R⁷R⁸NC₁₋₄,
 R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₄₋₇,
35 n es 1 y
m es 0,

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula I, donde

- 40 R^1 y R^2 son independientemente entre sí H, A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
 R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,

R⁵ y R⁶ son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal,

X es -(C)_m, -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂,

5 Y es A, alcoialquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquiloaloxilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquiloaloxycarbonilo C₁₋₄, alquiloalcarbonilo C₁₋₄, o alquiloaloxilo R⁷R⁸NC₁₋₄,

R⁷ y R⁸ son independientemente entre sí alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₄₋₇,

n 2 y

m es 0 ó 1,

10 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Otra realización especialmente preferida de la presente invención son compuestos según la fórmula I, seleccionados entre el grupo compuesto por

- a) (2-fluorofenil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- b) (4-metoxi-2-metilfenil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- 15 c) (ciclohexil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- d) (piridin-3-il)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- e) [3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-o-tolil-metanona
- f) (2-metil-2-fenil-1)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona
- g) 4-dimetilaminofenil-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- 20 h) (1-fenilciclopropil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- i) 2-(4-clorofenil)-2-metil-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona
- j) 2-metil-2-fenoxi-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona
- k) (1-4(clorofenil)ciclobutil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- l) 2-(4-clorofenoxi)-2-metil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona
- 25 m) 2-metil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-2-[4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona
- n) 4-(4-fluorofenoxi)-3,3-dimetil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1-ona
- o) 2-(4-clorofenil)-2-metil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona
- p) [1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-metanona
- 30 q) 4-(4-fluorofenoxi)-3,3-dimetil-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-butan-1-ona
- r) [1-(4-fluorofenoxi)-ciclopropil]-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona
- s) [1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-metanona
- t) 2-(4-clorobencenosulfonil)-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etanona

35 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención, en general se basa en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, especialmente, para compuestos orgánicos.

El término «hidroxilo» significa un grupo OH.

40 Los términos «alquilo» o «A», así como otros grupos que tienen el prefijo «alq» o «alc», como alquenoilo, alcoxilo y alcanilo, significan cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, y combinaciones de las mismas,

- siempre que la cadena de carbono no se defina de otra manera. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares. Cuando el número especificado de átomos de carbono lo permite, por ejemplo, de C₃-C₁₀, el término alquilo también incluye grupos cicloalquilo y combinaciones de cadenas alquilo lineales o ramificadas combinadas con estructuras cicloalquilo. Cuando no se especifica el número de átomos de carbono, se propone C₁-C₆. Es especialmente preferido el grupo alquilo C₁-C₄. Un radical alquilo C₁-C₄ es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo.
- «Cicloalquilo» es un subgrupo de alquilo y se entiende que significa un hidrocarburo monocíclico saturado, y con respecto al término «cicloalquilo C₃₋₉», que tiene de 3 a 9 átomos de carbono. Entre los ejemplos de cicloalquilo se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Un grupo cicloalquilo generalmente es monocíclico, siempre que no se establezca otra cosa. Los grupos cicloalquilo están saturados siempre que no se establezca otra cosa. Un radical cicloalquilo C₄-C₈ es, por ejemplo, un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.
- Los términos «Ariilo» o «Ar» significan un sistema de anillo aromático mono o policíclico que contiene átomos del anillo de carbono. Los ariilos preferidos son sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 6-10 átomos. Entre los ejemplos de grupos «ariilo» se incluyen, pero sin limitaciones, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, bifenilo e indanilo, así como derivados sustituidos de los mismos. El ariilo más preferido es el fenilo.
- El término «alquiloxilo» significa grupos alcoxilo de configuración lineal o ramificada. «Alquiloxilo C₁-C₄» significa grupos alcoxilo de configuración lineal o ramificada que tienen el número indicado de átomos de carbono. Según se utiliza en este documento, el término «ariloxilo» se refiere preferentemente al grupo AO-, donde A es ariilo según se define anteriormente. Alquiloxilo C₁-C₄ es, por ejemplo, un metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo y similares.
- El término «ariloxilo» significa grupos alcoxilo de un sistema de anillo aromático mono o policíclico que contiene átomos del anillo de carbono. Según se utiliza en este documento, el término «ariloxilo» se refiere preferentemente al grupo ArO-, donde Ar es ariilo según se define anteriormente. Entre los ejemplos de grupos «ariloxilo» se incluyen, pero sin limitaciones, feniloxilo, 2-naftiloxilo, 1-naftiloxilo, bifeniloxilo e indaniloxilo, así como derivados sustituidos de los mismos. El ariloxilo más preferido es el feniloxilo.
- «Heteroarilo» o «Het» significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un anillo de heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Por tanto, los heteroarilos incluyen heteroarilos fusionados con otras clases de anillos, como ariilos, cicloalquilo y heterociclos que no son aromáticos. Entre los ejemplos de grupos heteroarilos se incluyen: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoxazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizínilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, tiofenilo, isobencilfuranilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo y similares. En el caso de grupos heterociclico y heteroarilo, se incluyen anillos y sistemas de anillos que contienen de 3 a 15 átomos, formando de 1 a 3 anillos.
- Según se utiliza en este documento, el término «carbonilo» o «resto carbonilo» se refiere preferentemente al grupo C=O.
- Según se utiliza en este documento, el término «alquilcarbonilo» se refiere preferentemente al grupo AC(O)-, donde A es alquilo según se define en este documento.
- Según se utiliza en este documento, el término «alcoxicarbonilo» o «alquiloxicarbonilo» se refiere preferentemente al grupo AOC(O)-, donde A es alquilo según se define en este documento.
- El grupo heterocicloalquilo representa un hidrocarburo mono, bi o tricíclico que contiene de 3 a 18 átomos del anillo, preferentemente de 3 a 7 átomos del anillo, y contiene uno o más heteroátomos, preferentemente de 1 a 3, seleccionados entre O, N o S. El heterocicloalquilo representa, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, indolinilmetilo, imidazolinilmetilo y 2-azabicyclo[2.2.2]octanilo.
- Según se utiliza en este documento, el término «alcoxialquilo» se refiere preferentemente al grupo AOA-, donde A es alquilo según se define en este documento. Un grupo alcoxialquilo se refiere a una cadena de hidrocarburo interrumpida por un átomo de oxígeno.
- Según se utiliza en este documento, el término «heteroariloxilo» se refiere preferentemente al grupo HetO-, donde Het es heteroarilo según se define en este documento.
- El término «Hal» se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Generalmente, se prefieren bromo y flúor. El más preferido es el flúor cuando los halógenos se sustituyen en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxilo (p. ej., CF₃ y CF₃O).

Según se utiliza en este documento, el término «haloalquilo» se refiere preferentemente a un grupo alquilo según se debió anteriormente que contiene al menos un átomo de carbono sustituido con al menos un halógeno, siendo el halógeno según se define en este documento. Entre los ejemplos de grupos «haloalquilo C₁-C₆» de cadena lineal o ramificados útiles en la presente invención se incluyen, pero sin limitaciones, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo.

El término «composición», como en composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el principio o principios activos y el principio o principios inertes que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los términos «administración de» y «administrar un» compuesto deben entenderse como proporcionar un compuesto de la invención y un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que lo necesite.

Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, por ejemplo, un investigador o un médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.

Los compuestos de fórmula estructural I pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención pretende abarcar todas las formas isoméricas de los compuestos de fórmula estructural I. Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos y, siempre que no se especifique otra cosa, esto significa que se incluyen los isómeros geométricos E y Z.

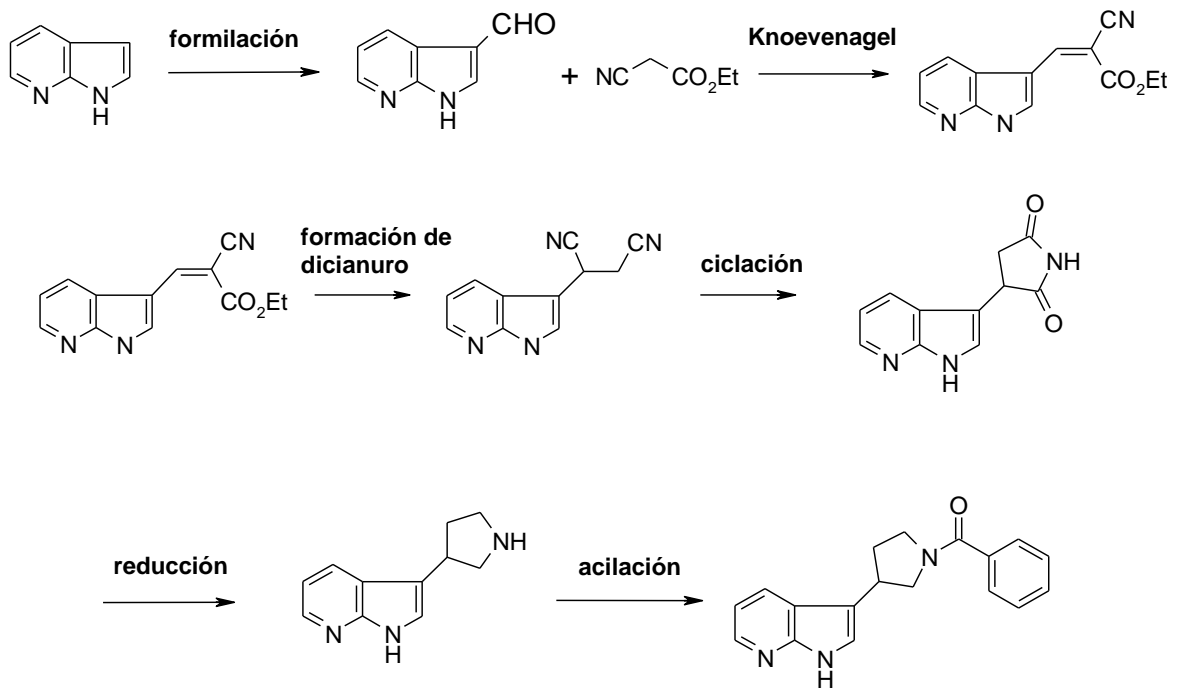
Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden encontrarse en forma de tautómeros, como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales, así como las mezclas de los mismos, se incluyen dentro de los compuestos de fórmula estructural I. Los compuestos de fórmula estructural I pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada a partir de un disolvente adecuado como, por ejemplo, metanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos; o mediante cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. La estereoquímica absoluta puede ser determinada mediante cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

Alternativamente, cualquier estereoisómero de un compuesto de la fórmula estructural general I puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica usando materias primas ópticamente puras o reactivos de configuración absoluta conocida. En un aspecto diferente de la invención, se aborda una composición farmacéutica I que comprende un compuesto según la fórmula estructural I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

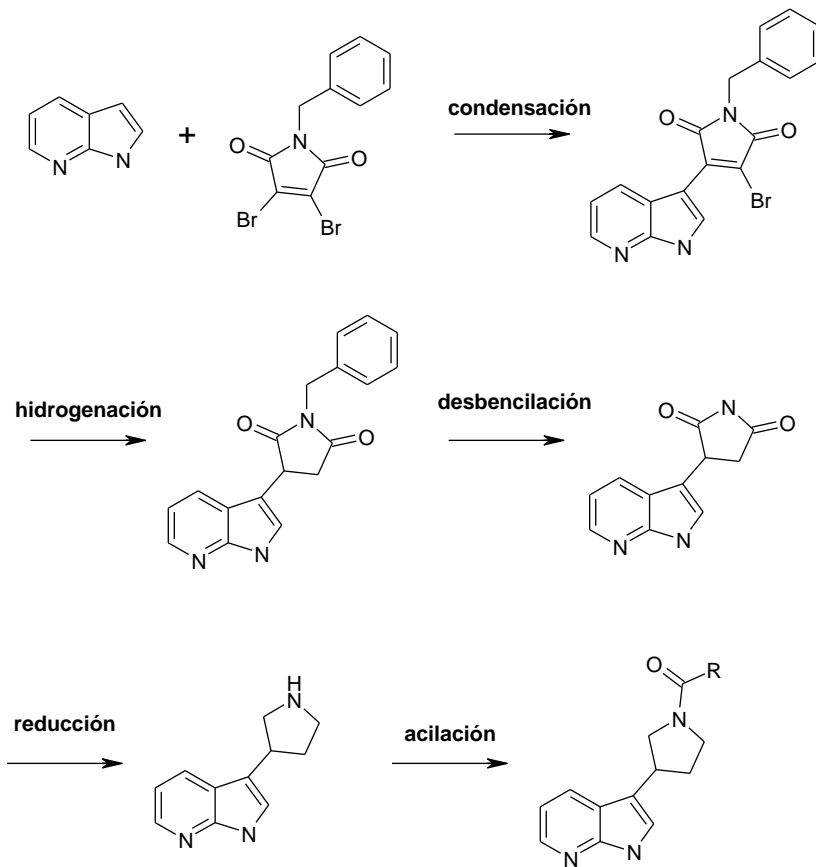
Mediante el término «solvato» se hace referencia a un hidrato, alcoholato u otro solvato de cristalización.

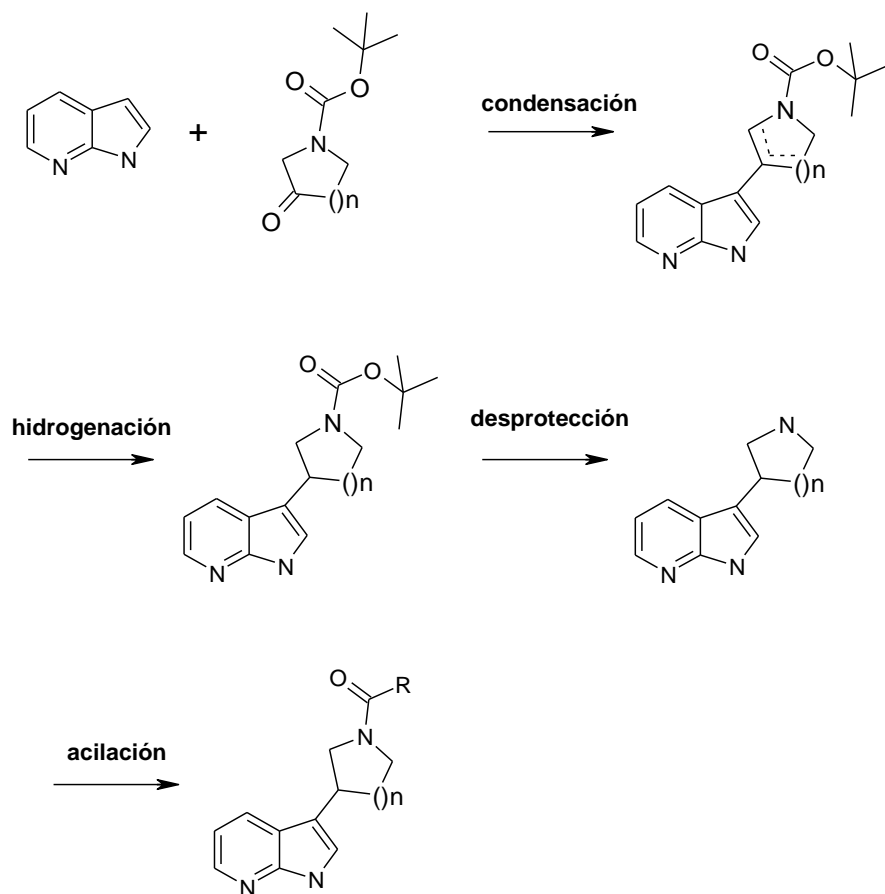
Los compuestos pueden prepararse mediante métodos generales según los esquemas 1 a 3, que se recogen a continuación. En todos los métodos preparativos, todas las materias primas son conocidas o pueden prepararse fácilmente a partir de materias primas conocidas.

Esquema 1



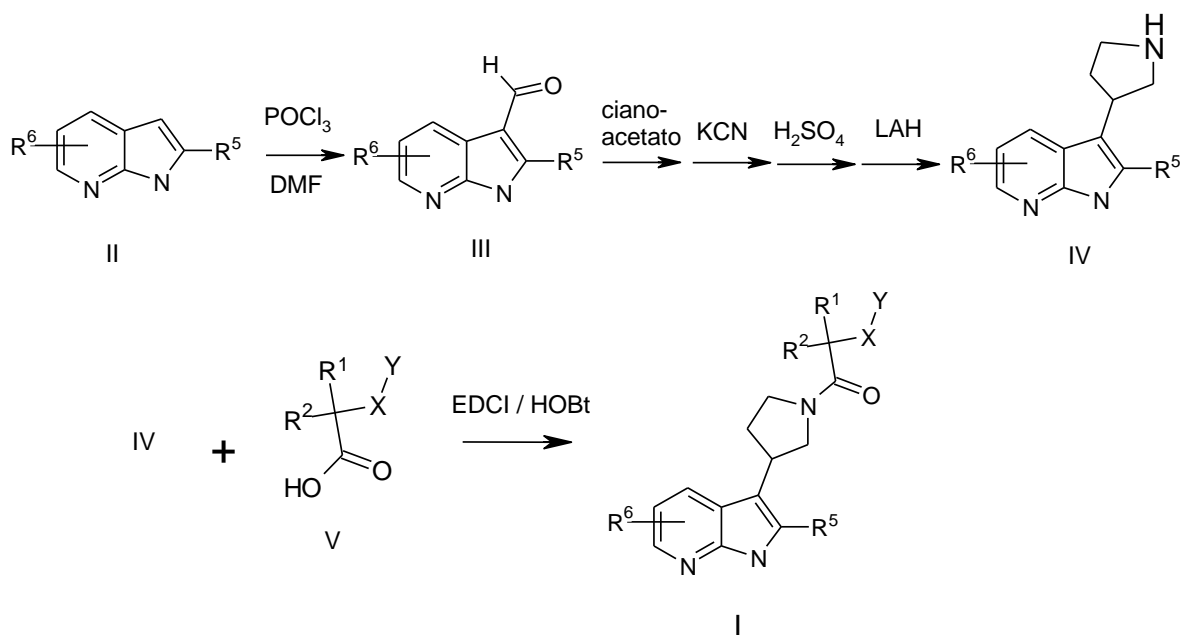
Esquema 2:



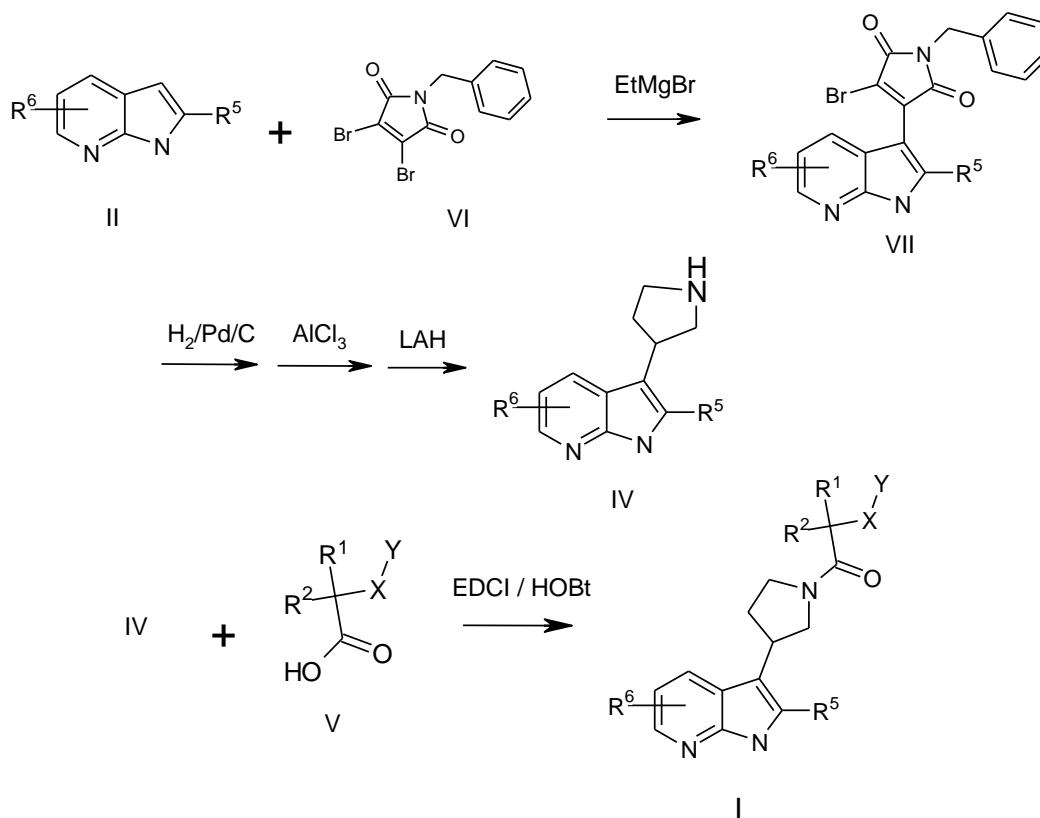
Esquema 3:

Por tanto, una realización adicional de la presente invención es un método para la preparación de los compuestos de la presente invención, caracterizado porque:

- 5 a) un azaindol de fórmula II, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se formula para obtener el aldehído de fórmula III, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, dicho aldehído de fórmula III se hace reaccionar con cianoacetato de etilo seguido de la adición de Michael de cianuro, ciclación ácida y reducción con hidruro para obtener un pirrolidin-azaindol de fórmula IV, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente;
- 10 la acilación de dicho pirrolidin-azaindol de fórmula IV, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se realiza con ácido carboxílico activado de fórmula V, donde R^1 , R^2 , X e Y son como se definió anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula I, donde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , X e Y son como se define anteriormente,

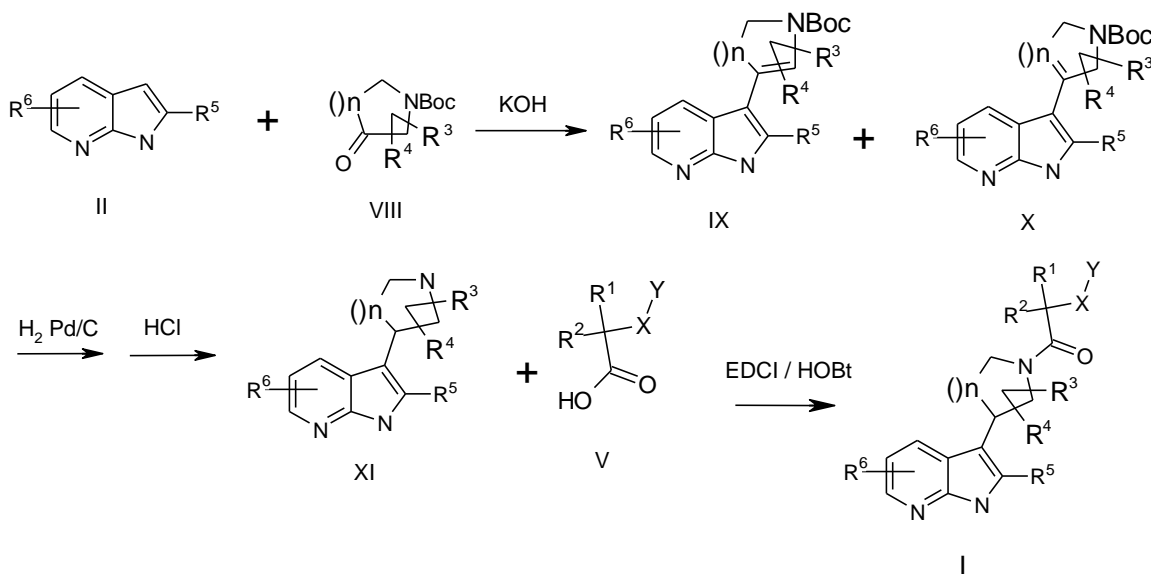


- 5 b) un azaindol de fórmula II, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se condensa con una bromomaleimida de fórmula VI para obtener la pirrolidindiona de fórmula VII, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, la hidrogenación de dicha pirrolidindiona de fórmula VII seguida sucesivamente de desprotección bencílica y reducción con hidruro produce un pirrolidin-azaindol de fórmula IV, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se realiza la acilación de dicho pirrolidin-azaindol de fórmula IV, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, con ácido carboxílico activado de fórmula V, donde R^1 , R^2 , X e Y son como se definió anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula I, donde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , X e Y son como se define anteriormente,



- 10 c) un azaindol de fórmula II, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se hace reaccionar en medio básico con una cetona de fórmula VIII, donde R^3 , R^4 y n son como se definió anteriormente, para obtener una mezcla de olefinas de fórmulas IX y X, donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definió anteriormente; la hidrogenación de

dichas olefinas de fórmulas IX y X donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definió anteriormente, seguida de la desprotección del grupo Boc produjo un pirrolidin-azaindol de fórmula XI, donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definió anteriormente, la acilación de dicho pirrolidin-azaindol de fórmula XI, donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definió anteriormente, se hace reaccionar con ácido carboxílico activado de fórmula V, donde R^1 , R^2 , X e Y son como se definió anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X e Y son como se definió anteriormente,



d) un resto X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y/o R^8 según se define en la reivindicación 1, se convierte en otro resto X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y/o R^8 , p. ej., mediante la introducción de un grupo alquilo, o

e) un compuesto de fórmula I se aísla y/o trata con un ácido o base, para obtener la sal del mismo.

Todos los productos sin procesar se sometieron a cromatografía convencional usando mezclas de solventes que contenían metanol, etanol, isopropanol, n-hexano, ciclohexano o éter de petróleo, respectivamente.

Para una descripción más detallada de los procesos de fabricación, véanse también los ejemplos y la descripción general que aparece a continuación de las condiciones preferidas.

También puede obtenerse una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto según la fórmula I aislando y/o tratando el compuesto de fórmula I obtenido mediante la reacción descrita con un ácido o una base.

Los compuestos de fórmula I y también las materias primas para su preparación se preparan mediante métodos como los descritos en los ejemplos o mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan con mayor detalle.

Las materias primas para el proceso reivindicado también pueden obtenerse, si se desea, *in situ* sin necesidad de asilarlos de la mezcla de reacción, sino en su lugar, convertirlas inmediatamente después en los compuestos de fórmula I. Por otro lado, es posible realizar la reacción por etapas.

Preferentemente, la reacción de los compuestos tiene lugar en presencia de un solvente idóneo, que preferentemente es inerte en las condiciones respectivas de reacción. Son ejemplos de solventes idóneos hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetílico del etilén-glicol o éter dimetílico del etilén-glicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzono; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes o con agua. En general, se prefieren los solventes polares. Ejemplos de solventes polares idóneos son hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente la dimetilformamida (DMF).

Como se estableció previamente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -100°C y 300°C, dependiendo de la etapa de la reacción y de las condiciones utilizadas.

Los tiempos de reacción están, generalmente, dentro del intervalo de unos minutos a varios días, dependiendo de la reactividad de los respectivos compuestos y de las respectivas condiciones de reacción. Los tiempos de reacción idóneos se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, monitorizando la reacción. En función de las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción idóneos generalmente están dentro del intervalo comprendido entre 10 min y 48 horas.

Una base de la fórmula I puede convertirse en la sal de adición de ácido asociado usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en, preferentemente, un solvente inerte como el etanol, seguido de evaporación. Los ácidos idóneos para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o carboxílicos heterocíclicos monobásicos o polibásicos, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantanocarboxílico, ácido p-toluensulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido plamítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftalenmono y disulfónicos o ácido laurilsulfúrico.

Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, para aislar y/o purificar los compuestos de la fórmula I.

Por otro lado, los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en las correspondientes sales metálicas, en especial, en sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, usando bases (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico). Las sales idóneas son además sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil, dietil y diisopropilamonio, sales monoetanol, dietanol y diisopropanolamonio, ciclohexil y dicitlohexilamonio, sales dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo, de sales con arginina o lisina.

Si se desea, las bases libres de la fórmula I pueden liberarse de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico, siempre que la molécula no presente otros grupos ácidos. En los casos en que los compuestos de fórmula I tengan grupos ácidos libres, la formación de sales puede conseguirse, asimismo, mediante el tratamiento con bases. Las bases idóneas son hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

Cada etapa de la reacción descrita en este documento puede ir seguida, opcionalmente, de uno o más procedimientos de trabajo y/o procedimientos de aislamiento. En la técnica se conocen estos procedimientos idóneos, por ejemplo, a partir de trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. Entre los ejemplos de estos procedimientos, pero sin limitaciones, se incluyen evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado al vacío y/o a temperatura elevada.

Los compuestos descritos en este documento son inhibidores selectivos de la enzima 11 β -HSD1. Por tanto, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad reductasa de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, que es responsable de la conversión de la cortisona en cortisol.

Los inhibidores de la 11 β -HSD1 de fórmula estructural I generalmente tienen una constante de inhibición IC₅₀ de menos de aproximadamente 500 nM y, preferentemente, menos de aproximadamente 100 nM. Generalmente, la relación IC₅₀ de 11 β -HSD2 con respecto a 11 β -HSD1 de un compuesto es al menos aproximadamente dos o más, y preferentemente, aproximadamente diez o más. Incluso son más preferidos los compuestos con una proporción IC₅₀ de 11 β -HSD2 con respecto a 11 β -HSD1 de aproximadamente 20 o más. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención muestran idealmente una constante de inhibición IC₅₀ frente a 11 β -HSD2 mayor de aproximadamente 1.000 nM y, preferentemente, mayor de 5.000 nM.

La presente invención incluye el uso de un inhibidor de la 11 β -HSD1 para el tratamiento, control, mejora, prevención, retraso del inicio o reducción del riesgo de desarrollo de las enfermedades y afecciones que se describen en este documento, mediadas por un exceso o cantidades incontroladas de cortisol y/u otros corticosteroides en un paciente mamífero, especialmente un humano, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula estructural I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La inhibición de la

enzima 11 β -HSD1 limita la conversión de cortisona, que normalmente es inerte, en cortisol, lo que puede causar o contribuir a los síntomas de estas enfermedades y afecciones, si se presenta en cantidades excesivas.

Por tanto, una realización preferida de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención como inhibidor de la 11 β -HSD1.

- 5 Una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento.

Una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, que están producidas, mediadas y/o propagadas por altos niveles de cortisol.

- 10 Una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una o más enfermedades o afecciones seleccionadas entre el grupo compuesto por síndrome metabólico, diabetes, especialmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, prediabetes, resistencia a la insulina, baja tolerancia a la glucosa, hiperglucemia, obesidad y trastornos relacionados con el peso, trastornos lipídicos como dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL o niveles altos de LDL, glaucoma, osteoporosis, efectos mediados por glucocorticoides sobre la función neuronal, como deterioro cognitivo, ansiedad o depresión, enfermedad neurodegenerativa, trastornos inmunitarios como tuberculosis, lepra o psoriasis, hipertensión, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedades cardiovasculares, pancreatitis, retinopatía, neuropatía y nefropatía.

- 20 Una realización preferida adicional de la presente invención es una composición farmacéutica caracterizada porque contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la invención.

Una realización adicional de la presente invención es una composición farmacéutica caracterizada porque además contiene uno o más compuestos adicionales seleccionados entre el grupo compuesto por agentes excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención.

- 25 Una realización adicional preferida de la presente invención es un juego (kit) compuesto de envases separados con
- a) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la invención y
- b) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención.

- 30 Los compuestos de fórmula estructural I pueden usarse en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de fórmula estructural I o los otros fármacos son útiles. Típicamente, la combinación de los fármacos es más segura o eficaz que cada fármaco por separado, o la combinación es más segura o eficaz que lo que podría esperarse en base a las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos otros fármacos pueden administrarse por una vía o en una cantidad normalmente utilizada de forma simultánea o secuencial con un compuesto de fórmula estructural I.
- 35 Cuando un compuesto de fórmula estructural I se usa de forma simultánea con uno o más fármacos distintos, se prefiere un producto de combinación que contenga este otro fármaco (o fármacos) y el compuesto de fórmula estructural I. Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de fórmula estructural I y uno o más fármacos diferentes se administran en diferentes programas solapados. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención, el otro principio activo o ambos, puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado. Por consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos distintos, además de un compuesto de fórmula estructural I. Entre los ejemplos de otros principios activos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de fórmula estructural I, ser
- 40 administrados por separado o en la misma composición farmacéutica, se incluyen, pero sin limitaciones: inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), agentes sensibilizadores a la insulina, incluyendo agonistas PPAR γ como las glitazonas (p. ej., troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona y similares) y otros ligandos PPAR, incluyendo agonistas dobles PPAR α/γ , como KRP-297, y agonistas PPAR α como gemfibrozilo, colfibrato, fenofibrato y bezafibrato, y biguanidas, como metformina y fenformina; insulina o miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina como tolbutamida, glipizida, meglitinida y materiales relacionados; inhibidores de α -glucosidasa, como acarbosa; antagonistas del receptor de glucagón como los descritos en los documentos WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 y WO 00/69810; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1, como los descritos en los documentos WO 00/42026 y WO 00/59887; GIP, miméticos de GIP como los descritos en el documento WO 00/58360, y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP como los descritos en el documento WO 01/23420; agentes reductores de los niveles de colesterol, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, rosuvastatina y otras estatinas), secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol y derivados dialquilaminoalquilo de un dextrano entrecruzado), alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal de los mismos, inhibidores de la absorción de colesterol, como ezetimiba y
- 55

beta-sitosterol, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, como por ejemplo, avasimiba, y antioxidantes, como probucol; agonistas de PPAR δ , como los descritos en el documento WO 97/28149; compuestos antiobesidad como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, agonistas de los neuropéptidos Y1 o Y5, agonistas y antagonistas inversos del receptor CB 1, agonistas del receptor adrenérgico, agonistas del receptor de la melanocortina, en especial, agonistas del receptor de melanocortina-4, antagonistas de ghrelina y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH); inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; agentes utilizados en afecciones inflamatorias distintos a los glucocorticoides, como la aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, azulfidina e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTB-1B); antihipertensores, que incluyen aquellos que actúan sobre los sistemas angiotensina o renina, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II o inhibidores de renina, como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartán, cilxetilo, eprosantán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán y valsartán, e inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP). Las combinaciones anteriores incluyen un compuesto de fórmula estructural I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más compuestos activos adicionales. Ejemplos no limitantes son combinaciones de compuestos de fórmula estructural 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 antiobesidad.

Entre los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV que pueden combinarse con los compuestos de fórmula estructural I se incluyen los descritos en los documentos WO03/004498, WO 03/004496, EP 1 258 476, WO 02/083128, WO 02/062764, WO 03/00025, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/000180 y WO 03/000181. Entre los compuestos inhibidores de DP-IV específicos se incluyen tiazolidina iso-leucina; NVP-DPP728, P32/98 y LAF 237.

Entre los compuestos antiobesidad que pueden combinarse con compuestos de fórmula estructural I se incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas de los neuropéptidos Y1 o Y5, antagonistas o agonistas inversos del receptor cannabinoide CB1, agonistas del receptor de melanocortina, en especial, agonistas del receptor de melanocortina 4, antagonistas de ghrelina y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH). Para una revisión de los compuestos antiobesidad que pueden combinarse con compuestos de fórmula estructural I, véase S. Chaki y col., «Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity», Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001) y D. Spanswick y K. Lee, «Emerging antiobesity drugs», Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217-237 (2003).

Entre los antagonistas del neuropéptido Y5 que pueden combinarse con compuestos de fórmula estructural I se incluyen los descritos en la patente de EE.UU. N° 6.335.345 y en el documento WO 01/14376 y los compuestos específicos identificados como GW59884A, GW569180A, LY366377 y COP-71683A.

Entre los antagonistas del receptor cannabinoide CB1 que pueden combinarse con compuestos de fórmula I se incluyen los descritos en la publicación PCT WO 03/007887, patente de EE.UU. N° 5.624.941, como rimonabant, publicación PCT WO 02/076949, como SLV-319, patente de EE.UU. N° 6.028.084, publicación PCT WO 98/41519, publicación PCT WO 00/10968, publicación PCT WO 99/02499, patente de EE.UU. N° 5.532.237 y patente de EE.UU. N° 5.292.736.

Entre los agonistas del receptor de melanocortina que pueden combinarse con los compuestos de fórmula I se incluyen los descritos en los documentos WO 03/009847, WO 02/068388, WO 99/64002, WO 00/74679, WO 01/70708 y WO 01/70337, así como los descritos en J. D. Speake y col., «Recent advances in the development of melanocortin-4 receptor agonists», Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1631-1638 (2002).

En otro aspecto de la invención, se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula estructural I, un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por: inhibidores de la DP-IV, agentes sensibilizadores a la insulina seleccionados entre el grupo compuesto por agonistas de PPAR α , agonistas de PPAR γ , agonistas dobles de PPAR α/γ y biguanidas; insulina y miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; inhibidores de α -glucosidasa; antagonistas del receptor de glucagón; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1; GIP, miméticos de GIP y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP; agentes reductores de colesterol seleccionados entre el grupo compuesto por inhibidores de la HMG-CoA reductasa, secuestradores, alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal de los mismos; inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa y antioxidantes; agonistas de PPAR δ ; compuestos antiobesidad; inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; agentes antiinflamatorios, excluyendo los glucocorticoides; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B) y antihipertensores que incluyen aquellos que actúan sobre los sistemas angiotensina o renina, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II o inhibidores de renina, como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartán, cilxetilo, eprosantán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán y valsartán; inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la fabricación de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos

seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y principios farmacéuticamente activos sólidos, líquidos o semilíquidos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma de dosificación adecuada.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que logre la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral.
10 Es especialmente preferida la administración oral.

Entre las formas de administración idóneas se incluyen, pero sin limitaciones, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidos, polvos, granulados, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, parches, colirios, solución, jarabe, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

15 Comprimidos:

mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares, comprimir dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa) y, opcionalmente, granular parte de la mezcla antes de la compresión.

Cápsulas:

20 mezclar el principio (o principios) activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente, granular el polvo, rellenar las cápsulas abiertas con el polvo/granulado, cerrar las cápsulas.

Semisólidos (pomadas, geles y cremas):

disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneizar (sólo las cremas).

Supositorios (por vía rectal y vaginal):

25 disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo capaz de licuarse mediante calor (vía rectal: el material vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciar dicha mezcla dentro de los moldes de supositorio, enfriar y sacar los supositorios de los moldes.

Aerosoles:

30 dispersar/disolver el principio o principios activos en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un atomizador.

En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden las etapas de procesamientos de medios mecánicos adecuados conocidos en la técnica que transfieren uno o más compuestos según la invención en una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos según la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados entre el grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención. Entre las etapas de procesamientos idóneas se incluyen, pero sin limitaciones, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los medios mecánicos para realizar dichos pasos de procesamiento son conocidos en la técnica a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición. A este respecto, los principios activos son, preferentemente, al menos un compuesto según esta invención y uno o más compuestos adicionales distintos a los compuestos según la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferentemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, que se describen en este documento.

45 Especialmente idóneos para su uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, zumos y gotas, idóneos para el uso rectal son los supositorios, idóneos para su uso parenteral son las soluciones, especialmente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes, e idóneas para su uso tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Los preparados indicados pueden estar liofilizados y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

Son excipientes idóneos las sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles de alquileno, glicoles de polietileno, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), preparados de celulosa y/o fosfatos cálcicos, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

Si se desea, pueden añadirse agentes de desintegración, tales como los almidones mencionados anteriormente y, también, almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato cálcico y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados, que, si se desea, sean resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas en solución y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma de administración que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo estando el último en forma de un envoltorio sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve como resistencia a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Pueden usarse diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca shellac, alcohol acetilo, soluciones de preparados adecuados de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas para su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las sustancias vehículo idóneas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son idóneas para la administración enteral (p. ej., oral) o parenteral o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, para la administración enteral se usan comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios, para la administración parenteral se usan soluciones, preferentemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes y para la aplicación tópica se usan pomadas, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparaciones para inyección.

Las preparaciones indicadas pueden esterilizarse y/o pueden contener excipientes, como compuestos lubricantes, conservantes, esterilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales que afectan a la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. También pueden contener, si se desea, uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

Entre otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral, se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferentemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las composiciones nuevas de la presente invención para su administración oral incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizadas, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes dispersantes o de suspensión idóneos para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Entre las formulaciones idóneas para la administración parenteral se incluyen soluciones de los compuestos activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales hidrosolubles y soluciones alcalinas. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen ácidos grasos, por ejemplo, el aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, el oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, como por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

Para su administración como un aerosol de inhalación, es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gas propulsor (por ejemplo, CO₂ o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso, pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables como, por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

Entre las preparaciones farmacéuticas posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos de una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Las bases para supositorios idóneas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los compuestos activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafinados.

Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos según la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas idóneas, p. ej., sales de amonio cuaternario.

Los preparados farmacéuticos pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, por ejemplo, un investigador o un médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adversos, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos según la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

Las sustancias según la invención se administran generalmente de forma análoga a las preparaciones comerciales. Normalmente, las dosis idóneas que son terapéuticamente eficaces están en el intervalo entre 0,0005 y 1.000 mg, preferentemente entre 0,005 y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferentemente, entre aproximadamente 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal.

Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la técnica determinan fácilmente las dosis preferidas de un compuesto determinado mediante una diversidad de medios. Un sistema preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

El hospedador, o paciente, puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, p. ej., primate sp, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos, équidos, bóvidos, cánidos, félidos, etc. Los modelos animales son interesantes para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

La dosis específica para el paciente individual depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, tasa de excreción, tipo de administración y forma de dosificación que se va a administrar, la combinación farmacéutica y la gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis eficaz terapéutica específica para el paciente individual puede determinarse fácilmente mediante experimentación habitual, por ejemplo, por el doctor o el médico que aconseja o es responsable del tratamiento terapéutico.

En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos en cuestión puede ser determinada mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente como para que los principios activos muestren una reacción relevante, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para la prueba *in vitro*, pueden usarse cultivos celulares de una muestra de biopsia.

Incluso sin más detalles, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «procesado convencional» significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario, se añade agua y, si es necesario se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo y diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de NaHCO₃ saturada, si se desea con agua y solución de NaCl saturada, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, mediante HPLC preparativa y/o cristalización. Si se desea, los compuestos purificados se liofilizan.

5

Espectrometría de masas (EM): ESI (ionización por electropulverización) (M+H)⁺

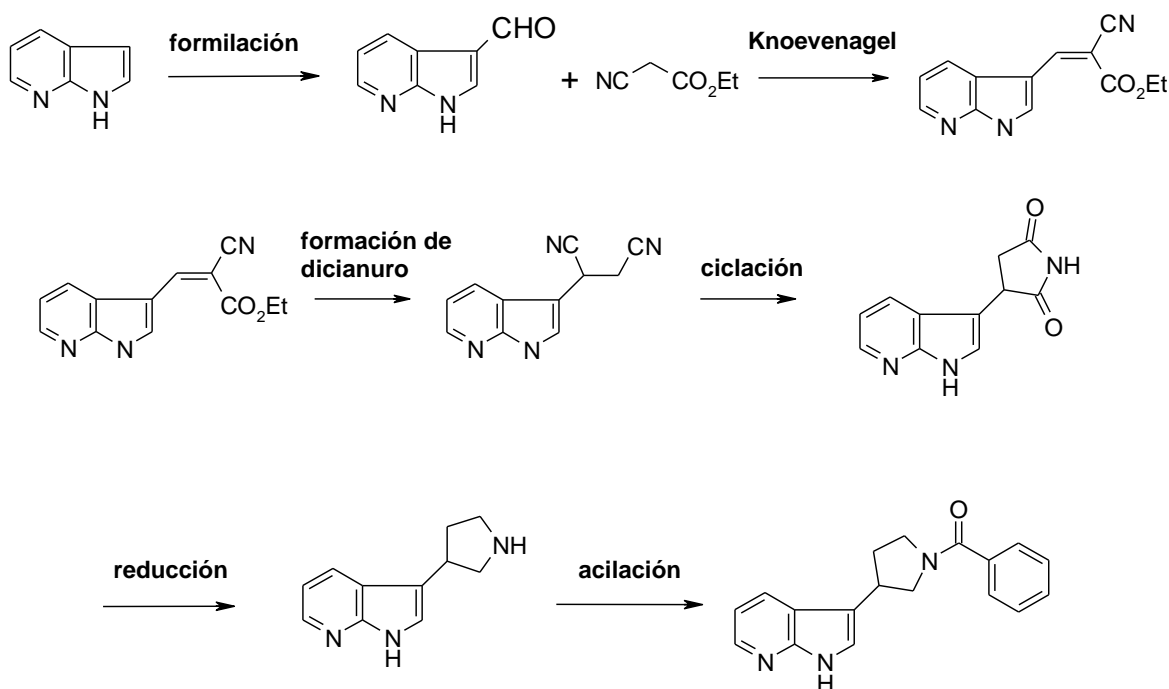
Lista de abreviaturas y acrónimos:

10 AcOH: ácido acético; anh: anhídrido; atm: atmósfera(s); BOC: terc-butoxicarbonilo; CDI: 1,1'-carbonildiimidazol; conc: concentrado; d: día(s); desc: descomposición; DMAC: NN-dimetilacetamida; DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona; DMF: NN-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforilazida; EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol (100%); Et₂O: éter dietílico; Et₃N: trietilamina; h: hora(s); MeOH: metanol; pet.: éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60°C); temp.: temperatura;

15 THF: tetrahydrofurano; TFA: trifluoro AcOH; Tf: trifluorometanosulfonilo.

Los compuestos de fórmula general I de la presente invención pueden prepararse según los procedimientos de los siguientes esquemas 1 y 2 y los ejemplos. En todos los métodos preparativos, todas las materias primas son conocidas o pueden prepararse fácilmente a partir de materias primas conocidas.

Esquema 1



20 **Ejemplo 1**

(2-fluorofenil)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

Etapa 1: formilación

1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxaldehído

El compuesto se preparó como se describe en Seng-Jun Oh y col. (Bioorg. Med. Chem., 2004, 12, 5505).

25 Se añadió POCl₃ (45 ml) gota a gota a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno a DMF seco (28 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. Se añadió lentamente 7-azaindol (25 g, 0,21 mol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y, posteriormente, a 80°C durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se introdujo en hielo, se neutralizó con una solución de NaOH 1 N enfriada, se extrajo con acetato de etilo, a continuación con CH₂Cl₂/MeOH (90/10), se basificó con una solución de NaOH 1 N y se extrajo de nuevo

con CH₂Cl₂/MeOH (90/10). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta la sequedad hasta obtener un sólido de color naranja (16,3 g).

HPLC-EM (M+1) 147,1

RMN ¹H (DMSO-d₆) 7,30 (dd, 1H), 8,36-8,43 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 12,82(s, 1H)

5 **Etapa 2: condensación de Knoevenagel**

Éster metílico del ácido 2-ciano-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-acrílico

Se tomó 7-azaindol-3-carboxialdehído (3,36 g, 22,99 mol) en 60 ml de metanol y se enfrió a 0°C. Se añadió piperidina (2,5 ml, 25,28 mmol) seguido de cianoacetato etílico (2,23 ml, 25,27 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, a continuación se concentró inactivada con agua y se filtró para obtener un producto sólido de color amarillo (4,07 g).

HPLC-EM (M+1) 228,0

RMN ¹H (DMSO-d₆) 3,85 (s, 3H), 7,33 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,65 (s, 1H)

Etapa 3: formación de dicianuro

2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-succinonitrilo

Se tomó cianoéster (4,42 g, 19,45 mmol) en metanol (60 ml) y agua (12 ml). Se añadió cianuro potásico (2,53 g, 38,85 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2,5 h. La masa de la reacción se concentró después de inactivar con agua, se extrajo con acetato etílico y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación mediante cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂/MeOH (95/05) como eluyente, dio lugar a un producto sólido de color marrón (2,67 g).

HPLC-EM (M+1) 197,0

RMN ¹H (DMSO-d₆) 3,46 (d, 2H), 5,02 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 11,93 (s, 1H)

Etapa 4: ciclación

3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-2,5-diona

Se tomó el dicianuro (0,64 g, 3,26 mmol) en (3 ml) de ácido acético glacial y se añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,64 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1,5 h. La mezcla se concentró y se inactivó con agua, seguido de la extracción con acetato etílico. La capa orgánica se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando heptano/acetato etílico (10/90) y, a continuación, acetato etílico como eluyente para obtener un sólido de color naranja (0,368 g).

HPLC-EM (M+1) 216,1

RMN ¹H (DMSO-d₆) 2,87 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 11,33 (s, 1H), 11,60 (s, 1H)

Etapa 5: reducción

3-pirrolidin-3-il-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

Se tomó LAH (0,211 g, 5,5 mmol) en un matraz RB y se enfrió a 0-5°C, se añadió THF seco (10 ml) lentamente seguido de diona (0,25 g, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se inactivó con agua, NaOH al 15% y agua. El producto derivado se extrajo con acetato etílico y se concentró hasta obtener un aceite (187 mg) como producto no procesado, que se utilizó en la siguiente fase sin purificación adicional.

RMN ¹H (DMSO-d₆) 1,78 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,7-3,05 (m, 2H), 3,2-3,45 (m, 3H), 7,03 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 11,37 (s, 1H)

40 **Etapa 6: acilación**

(2-fluorofenil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

La amina anterior (0,2 g, 1,08 mmol) se disolvió en DMF (3 ml) y se enfrió a 0°C. A continuación se añadieron HOBT (0,0432 g, 0,318 mmol), EDCI (0,303 g, 1,59 mmol) seguido de trietilamina (0,44 ml) y ácido 2-fluorobenzoico (0,178 g, 1,27 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se inactivó con 20 ml de una solución de bicarbonato sódico al 10% y se extrajo con acetato etílico. El acetato etílico se concentró y se obtuvo en producto puro mediante cromatografía en columna como un sólido de color blanco (0,050 g).

HPLC-EM (M+1) 310,1

RMN ¹H (CDCl₃) 2-2,5 (m, 2H), 3,4-4 (m, 4H), 4,2 (m, 1H), 7-7,5 (m, 6H), 7,9 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 11,25 (s, 1H)

Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 2

5 (4-metoxi-2-metilfenil)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

HPLC-EM (M+1) 336,0

RMN ¹H (CDCl₃) 2-2,5 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 3,2-4 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 4,25 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,1-7,3 (m, 3H), 8,0 (dd, 1H), 8,35 (s, 1H), 10,6 (sl, 1H)

Ejemplo 3

10 (Ciclohexil)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

HPLC-EM (M+1) 298,3

RMN ¹H (CDCl₃) 1-2,5 (m, 13H), 3,4-3,9 (m, 4H), 4,1 (m, 1H), 7,1-7,3 (m, 2H), 8,15 (dd, 1H), 8,35 (s, 1H), 10,8 (sl, 1H)

Ejemplo 4

15 (Piridin-3-il)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

HPLC-EM (M+1) 293,1

RMN ¹H (MeOD) 2,1-2,5 (m, 2H), 3,6-4 (m, 4H), 4,2 (m, 1H), 7,1 (dd, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,9-8,3 (m, 3H), 8,65 (dd, 1H), 8,8 (s, 1H)

Ejemplo 5

20 [3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-o-tolil-metanona

HPLC-EM (M+1) 306,3

RMN ¹H (CDCl₃) 2,1-2,5 (m, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,3-4,2 (m, 5H), 7,1-7,5 (m, 6H), 8,15-8,3 (m, 2H)

Ejemplo 6

(2-metil-2-fenil-1)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona

25 HPLC-EM (M+1) 334,1

RMN ¹H (DMSO-d₆) 1,5 (s, 6H), 1,6-2,2 (m, 2H), 2,6-2,9 (m, 1H), 3,1-3,9 (m, 4H), 6,9-7,5 (m, 7H), 7,9 (dd, 1H), 8,2 (s, 1H)

Ejemplo 7

(4-dimetilaminofenil)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

30 HPLC-EM (M+1) 335,1

Ejemplo 8

(1-fenilciclopropil)-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

HPLC-EM (M+1) 332,2

RMN ¹H (DMSO-d₆) 0,75-1,4 (m, 4H), 1,8-2,2 (m, 2H), 3,1-3,9 (m, 5H), 6,9-7,4 (m, 7H), 7,9 (dd, 1H), 8,2 (s, 1H)

35 **Ejemplo 9**

2-(4-clorofenil)-2-metil-1-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona

HPLC-EM (M+1) 368,0

RMN ¹H (CDCl₃) 1,5 (m, 6H), 1,7-2,3 (m, 2H), 2,8-4,1 (m, 5H), 6,9-7,5 (m, 6H), 7,9 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,6 (s, 1H)

Ejemplo 102-metil-2-fenoxi-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona

HPLC-EM (M+1) 350,2

Ejemplo 115 (1-(4-clorofenil)ciclobutil-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

HPLC-EM (M+1) 380,0

RMN ¹H (MeOD) 1,8-2,5 (m, 6H), 2,7-3,25 (m, 4H), 3,5-4 (m, 3H), 6,9-7,5 (m, 6H), 8,0 (dd, 1H), 8,15 (sl, 1H)Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se describe en el ejemplo 1 usando 3-piperidin-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina en lugar de 3-pirrolidin-3-il-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina.10 **Ejemplo 12**2-(4-clorofenoxi)-2-metil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona

HPLC-EM (M+1) 398,1

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 1,1-1,9 (m, 4H), 1,61 (s, 6H), 2,65-3,2 (m, 3H), 4,6 (d, 2H), 6,8-7,1 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 11,33 (s, 1H)15 **Ejemplo 13**2-metil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-2-[4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona

HPLC-EM (M+1) 501,2

Ejemplo 144-(4-fluorofenoxi)-3,3-dimetil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1-ona

20 HPLC-EM (M+1) 410,2

Ejemplo 152-(4-clorofenil)-2-metil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona

HPLC-EM (M+1) 382,1

Ejemplo 1625 [1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-metanona

HPLC-EM (M+1) 380,1

Ejemplo 174-(4-fluorofenoxi)-3,3-dimetil-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-butan-1-ona

HPLC-EM (M+1) 396,1

30 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 1,13 (d, 6H), 2,04 (m, 1H), 2,38 (m, 3H), 3,25-4,05 (m, 7H), 6,91 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 7,33 (dd, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 11,47 (sl, 1H)**Ejemplo 18**[1-(4-fluorofenoxi)-ciclopropil]-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

HPLC-EM (M+1) 366,1

35 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 0,90-1,52 (m, 5H), 2,01 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 3,40-4,25 (m, 4H), 7,03 (m, 3H), 7,05-7,30 (m, 3H), 7,94 (t, 1H), 8,21 (dd, 1H), 11,41 (dl, 1H)

Ejemplo 19[1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-metanona

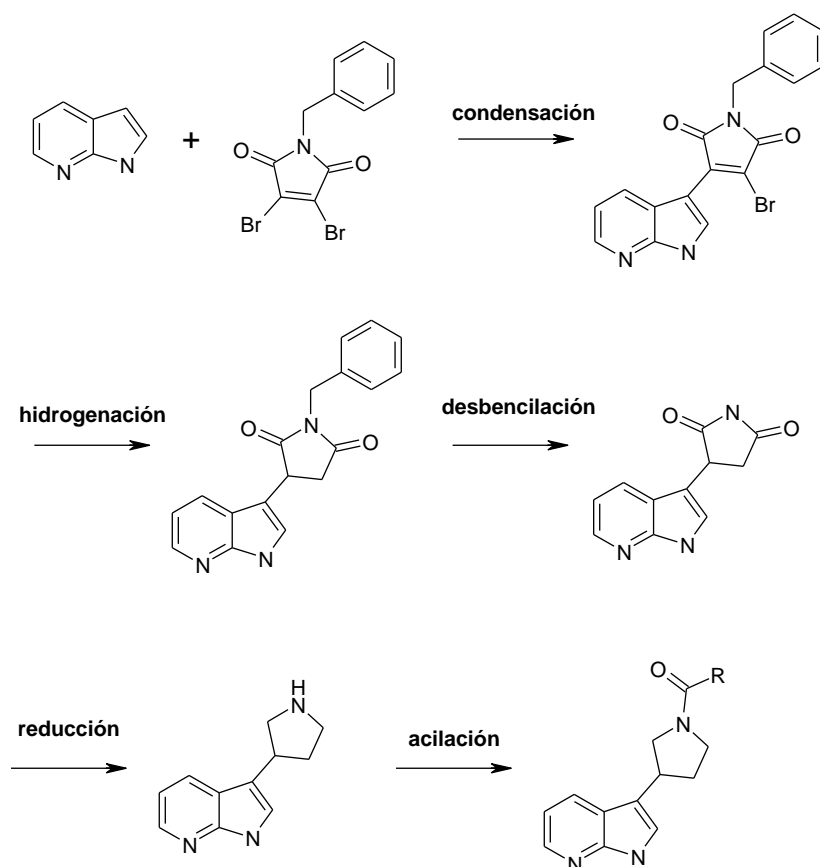
HPLC-EM (M+1) 366,1

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) 1-1,50 (m, 4H), 2,01 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,40-3,95 (m, 4H), 7,03 (m, 1H), 7,10-7,45 (m, 5H), 7,90 (dd, 1H), 8,21 (t, 1H), 11,45 (sl, 1H)

Ejemplo 202-(4-clorobencenosulfonil)-1-[3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etanona

HPLC-EM (M+1) 404,0

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) 2,01 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 3,25-4,15 (m, 5H), 4,69 (s, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,01 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 11,50 (sl, 1H)

Esquema 2:**Ejemplo 21****Etapa 1: condensación**

15 1-bencil-3-bromo-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-2,5-diona

El compuesto se preparó según Bioorg. Med. Chem., 2004, 12, 3167.

20 Se añadió gota a gota una solución de EtMgBr (86,96 ml, 86,96 mmol, 1 M en THF) bajo atmósfera de nitrógeno a una solución de 7-azaindol (10,273 g, 86,96 mmol) en 240 ml de tolueno a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, se añadió gota a gota una solución de 2,3-dibromo-N-bencilmaleimida (10 g, 28,98 mmol) en tolueno (240 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 0,3 h, se añadió CH₂Cl₂ (360 ml) y la mezcla se calentó a 45°C durante 72 h. La hidrólisis se realizó mediante una solución saturada de NH₄Cl. Después de la extracción con acetato etílico y la concentración al vacío, el compuesto deseado se precipitó a partir del CH₂Cl₂ y se secó (6,92 g de un polvo de color amarillo).

HPLC-EM (M+1) 384,0

RMN ¹H (DMSO-d₆) 4,72 (s, 2H), 7,15-7,45 (m, 7H), 8,24 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 12,75 (s, 1H)

Etapa 2: hidrogenación

1-bencil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-2,5-diona

- 5 El bromuro de vinilo (6,8 g, 17,79 mmol) en MeOH (100 ml) se hidrogenó en Pd/C al 5% (0,68 g) a presión (10 bares) durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y concentró hasta la sequedad. El residuo sin procesar se purificó mediante cromatografías ultrarrápida usando CH₂Cl₂, a continuación, CH₂Cl₂/MeOH (97/03) como eluyente para obtener un aceite que se trituró con acetona para obtener 2,23 g del producto deseado como un polvo de color amarillo claro.

10 HPLC-EM (M+1) 306,1

RMN ¹H (DMSO-d₆) 3,2 (dd, 1H), 3,3 (dd, 1H), 4,38-4,75 (m, 3H), 7,16-7,49 (m, 6H), 7,7 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 12,4 (s, 1H)

Etapa 3: desbencilación

(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-pirrolidin-2,5-diona

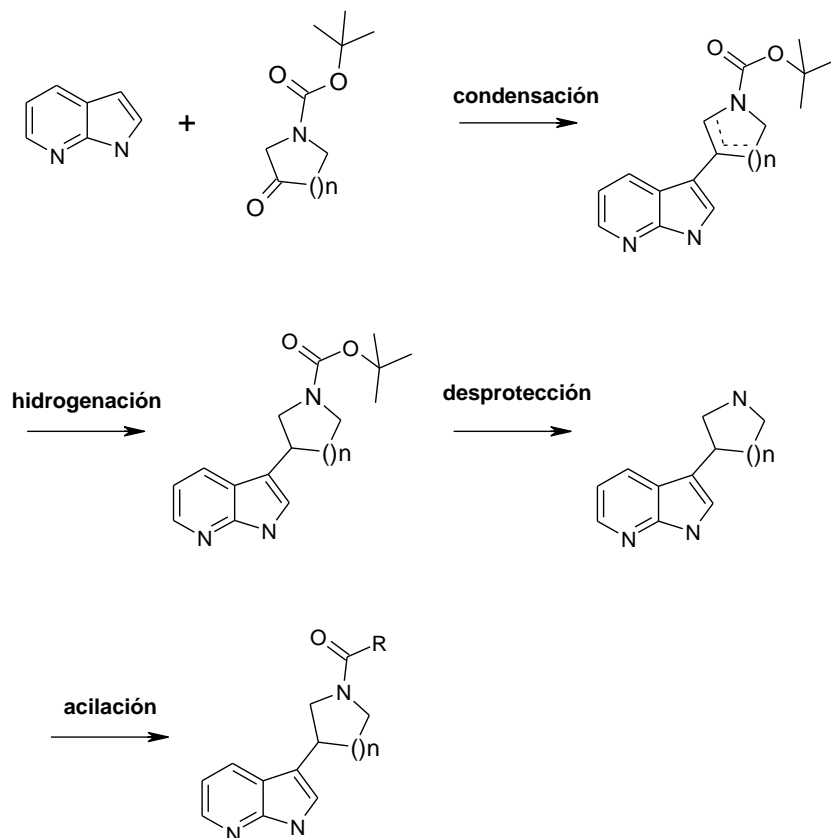
- 15 Al compuesto anterior (0,5 g, 1,638 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió AlCl₃ (1,093 g, 8,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. El tolueno se evaporó, se añadió agua y el residuo se extrajo con acetato de etilo. Tras la evaporación, se purificó el producto sin procesar mediante cromatografía ultrarrápida usando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH (95/05) y se precipitó a partir del éter isopropílico para obtener 0,26 g de un sólido de color marrón.

20 HPLC-EM (M+1) 216,0

RMN ¹H (DMSO-d₆) 2,87 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 11,33 (s, 1H), 11,60 (s, 1H)

Etapas 4 y 5: la reducción y la acilación se realizaron como se ha descrito en el ejemplo 1.

Esquema 3:



Ejemplo 22**Etapas 1: condensación**

Éster *tert*-butílico del ácido 5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-3,4-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico y éster *tert*-butílico del ácido 5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico

5 La mezcla de 7-azaindol (0,5 g, 4,23 mmol), N-Boc-piperidin-3-ona (2,1 g, 10,5 mmol) y KOH 2 M en MeOH (11 ml) se calentó a 60°C durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se colocó en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta la sequedad. El residuo se trituró con una mezcla de cloruro de metileno y heptano. El precipitado se filtró y secó para obtener una mezcla ~75/25 de los productos deseados como un sólido de color amarillo claro (0,356 g). La solución madre (original) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando como eluyente una mezcla de heptano/acetato de etilo de 60/40 a 40/60 para obtener una mezcla ~65/35 de los productos deseados como un polvo de color amarillo claro (0,455 g).

15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆): producto principal 1,51 (d, 9H), 1,92 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 11,64 (sl, 1H), producto secundario 1,46 (s, 9H), 2,30 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,24 (sl, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,56 (sl, 1H), 8,20 (m, 2H), 11,75 (sl, 1H)

Etapas 2: hidrogenación

Éster *tert*-butílico del ácido 3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

20 Se hidrogenó una mezcla de los isómeros anteriores (0,428 g, 1,43 mmol) en una mezcla 1/1 de MeOH/THF (10 ml) con Pd(OH)₂/C al 10-20% (0,01 g) a presión (10 bares) durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y concentró hasta la sequedad. El residuo sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando como eluyente una mezcla de heptano/acetato de etilo 60/40 para obtener el producto deseado como un sólido oleoso (0,17 g).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 1,43 (s, 9H), 1,75-1,85 (m, 3H), 2,04 (dl, 1H), 2,89 (m, 3H), 3,93 (dl, 1H), 4,1 (sl, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 11,45 (sl, 1H)

Etapas 3: desprotección

3-piperidin-3-il-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

30 Al compuesto anterior (93 mg, 0,31 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió 0,232 ml de una solución 4 M de HCl en dioxina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando como eluyente una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (90/10/3) para obtener el producto deseado como un sólido oleoso (10 mg).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 1,55-1,75 (m, 3H), 2,02 (sl, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 2H), 3,75 (sl, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 11,40 (sl, 1H)

Etapas 4: la acilación se realizó como se ha descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 23: ensayos- medidas de las constantes de inhibición

35 Las enzimas 11beta-hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11beta-HSD1) y de tipo 2 (11beta-HSD2) humanas recombinantes se expresaron en *E. coli*. Las fracciones de microsomas hepáticos de ratón y rata se obtuvieron de TEBU.

40 El ensayo de la enzima 11beta-HSD1 se realizó en placas de microvaloración de 96 pocillo en un volumen total de 100 µl que contenían tampón Hepes 30 mM, pH 7,4 con EDTA 1 mM, sustrato mezcla de cortisona/NADPH (200 nM/200 µM), G-6-P (1 mM) e inhibiciones en diluciones seriadas. Las reacciones se iniciaron con la adición de 10 µl de 11beta-HSD1 (3 µg) de *E. coli*, o bien como fracciones de microsomal de hígado de rata y ratones (2,5 µg). Después de mezclar, las placas se agitaron durante 150 minutos a 37°C. Las reacciones se terminaron con 10 µl de una solución de parada de ácido 18-beta-glicirretínico. Las determinaciones de los niveles de cortisol en las preparaciones de 11beta-HSD1 se siguieron mediante tecnología de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF, por sus siglas en inglés) (ensayo de cortisol HTRF de Cis bio internacional).

45 La actividad se expresa en % del control o concentración que inhibe el 50% de la actividad enzimática (IC50).

Este ensayo se aplicó de forma similar a la enzima 11beta-HSD2, donde se usaron cortisol, NAD y carbenoxolona como sustrato, cofactor y agente de parada, respectivamente.

Nº del ejemplo	Inhibición de 11-beta HSD-1 humana IC50 (µM)	Inhibición de 11-beta HSD-1 murina IC50 (µM)	Inhibición de 11-beta HSD-1 de rata IC50 (µM)	Inhibición de 11-beta HSD-2 humana IC50 (µM)	Relación de selectividad HSD2/HSD1 humanas
Ej. 3	0,54	0,95	0,51	-	-
Ej. 5	0,36	60% del control a 1 µM	-	-	-
Ej. 6	0,025	0,23	0,051	> 10	> 400
Ej. 7	-	0,17	0,043	> 10	-
Ej. 8	0,050	-	0,048	> 10	> 200
Ej. 9	0,0098	-	0,92	> 10	> 1.000
Ej. 11	0,0073	-	1,7	-	-
Ej. 13	1,14	-	-	-	-
Ej. 14	0,11	86 % del control a 1 µM	85 % del control a 1 µM	-	-
Ej. 17	0,016	2,1	-	-	-
Ej. 20	0,029	-	-	-	-

Ejemplo 24: viales para inyección

5 Una solución de 100 g de un compuesto activo de la presente invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico se ajustó a pH 6,5 en 3 l de agua bidestilada usando ácido clorhídrico 2 N, se esterilizó por filtración, se colocó en viales para inyección que se liofilizaron en condiciones estériles y se sellaron asépticamente. Cada vial para inyección contiene 5 mg del compuesto activo.

Ejemplo 25: supositorios

Una mezcla de 20 g de un compuesto activo de la presente invención se combinó con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se vertió en los moldes y se dejó enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del compuesto activo.

10 Ejemplo 26: solución

Se preparó una solución de 1 g de un compuesto activo de la presente invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajustó a pH 6,8, se completó hasta 1 l y se esterilizó por radiación. Esta solución puede usarse en forma de colirio.

Ejemplo 27: pomada

15 Se mezclaron 500 mg de un compuesto activo de la presente invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo 28: comprimidos

20 Se comprimó una mezcla de 1 kg de un compuesto activo de la presente invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para obtener comprimidos de forma habitual, de manera que cada comprimido contenga 10 mg de compuesto activo.

Ejemplo 29: comprimidos recubiertos

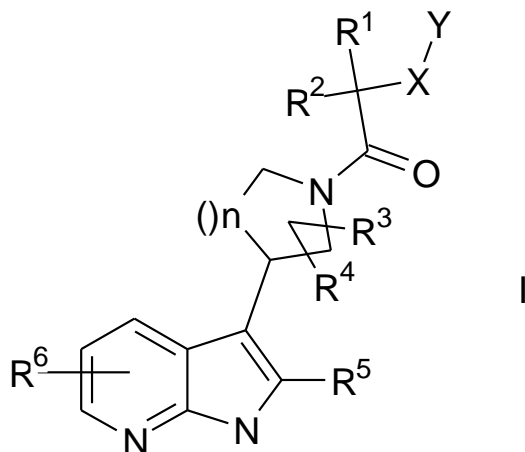
De forma análoga al ejemplo previo, se prensaron los comprimidos y, a continuación, se recubrieron de forma habitual usando un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

Ejemplo 30: cápsulas

25 Se dispensaron 2 kg de un compuesto activo de la presente invención dentro de cápsulas duras de gelatina de forma habitual, de modo que cada cápsula contenga 20 mg del compuesto activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I,



I

5 donde

R^1 y R^2 son independientemente entre sí H, A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,

R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,

R^5 y R^6 son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal,

X es $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$,

10 Y es A, alcoxilquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquiloxilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquiloxicarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , o alquiloxilo $R^7R^8NC_{1-4}$,

R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-7} ,

n es 1 ó 2 y

15 m es 0 ó 1,

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R^1 y R^2 son independientemente entre sí H, A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,

20 R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,

R^5 y R^6 son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal,

X es $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$,

25 Y es A, alcoxilquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquiloxilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquiloxicarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , o alquiloxilo $R^7R^8NC_{1-4}$,

R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-7} ,

n es 1 y

m es 0 ó 1,

30 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

- R^1 y R^2 son independientemente entre sí A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
 R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,
 R^5 y R^6 son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal,
X es $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$,
5 Y es A, alcoxilquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquioxilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquiloxicarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , o alquioxilo $R^7R^8NC_{1-4}$,
 R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-7} ,
n es 1 y
10 m es 0 ó 1,
y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que
- R^1 y R^2 son independientemente entre sí A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
15 R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,
 R^5 y R^6 son independientemente entre sí H o Hal,
X es $-(C)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$,
Y es A, alcoxilquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquioxilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquiloxicarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , o alquioxilo $R^7R^8NC_{1-4}$,
20 R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-7} ,
n es 1 y
m es 0 ó 1,
y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.
- 25 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que
- R^1 y R^2 son independientemente entre sí A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
 R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,
 R^5 y R^6 son independientemente entre sí H,
30 X es $-(C)_m-$,
Y es ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquioxilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquiloxicarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , o alquioxilo $R^7R^8NC_{1-4}$,
 R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-7} ,
35 n es 1 y
m es 0,
y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que
- 40 R^1 y R^2 son independientemente entre sí H, A, cicloalquilo, haloalquilo, Ar, heteroarilo o heterocicloalquilo,
 R^3 y R^4 son independientemente entre sí H, A, Hal u OH,

R^5 y R^6 son independientemente entre sí H, A, haloalquilo o Hal,

X es $-(C)_m$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$,

Y es A, alcoxilquilo, cicloalquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente mono, di o trisustituidos por Hal, A, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} , o alquilo $R^7R^8NC_{1-4}$,

R^7 y R^8 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-7} ,

n 2 y

m es 0 ó 1,

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

7. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo compuesto por:

a) (2-fluorofenil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

b) (4-metoxi-2-metilfenil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

c) (Ciclohexil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

d) (piridin-3-il)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

e) [3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-o-tolil-metanona

f) (2-metil-2-fenil-1)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona

g) 4-dimetilaminofenil-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

h) (1-fenilciclopropil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

i) 2-(4-clorofenil)-2-metil-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona

j) 2-metil-2-fenoxi-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona

k) (1-(4-clorofenil)ciclobutil)-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

l) 2-(4-clorofenoxi)-2-metil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona

m) 2-metil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-2-[4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona

n) 4-(4-fluorofenoxi)-3,3-dimetil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1-ona

o) 2-(4-clorofenil)-2-metil-1-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-propan-1-ona

p) [1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-[4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-metanona

q) 4-(4-fluorofenoxi)-3,3-dimetil-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-butan-1-ona

r) 1-(4-fluorofenoxi)-ciclopropil-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-metanona

s) [1-(4-clorofenil)-ciclopropil]-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-piperidin-1-il]-metanona

t) 2-(4-clorobencenosulfonil)-1-[3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etanona

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

8. Método para la preparación de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por

a) un azaindol de fórmula II, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se formula para obtener el aldehído de fórmula III, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, dicho aldehído de fórmula III se hace reaccionar con cianoacetato de etilo seguido de la adición de Michael de cianuro, ciclación ácida y reducción con hidruro para obtener un pirrolidin-azaindol de fórmula IV, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente; la acilación de dicho pirrolidin-azaindol de fórmula IV, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se realiza con ácido carboxílico activado de fórmula V, donde R^1 , R^2 , X e Y son como se

definió anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula I, donde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , X e Y son como se define anteriormente,

- 5 b) un azaindol de formula II, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se condensa con una bromomaleimida de fórmula VI para obtener la pirrolidindiona de fórmula VII, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, la hidrogenación de dicha pirrolidindiona de fórmula VII seguida sucesivamente de desprotección bencílica y reducción con hidruro produce un pirrolidin-azaindol de fórmula IV, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se realiza la acilación de dicho pirrolidin-azaindol de fórmula IV, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, con ácido carboxílico activado de fórmula V, donde R^1 , R^2 , X e Y son como se definió anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula I, donde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , X e Y son como se define anteriormente,
- 10 c) un azaindol de formula II, donde R^5 y R^6 son como se definió anteriormente, se hace reaccionar en medio básico con una cetona de fórmula VIII, donde R^3 , R^4 y n son como se definió anteriormente, para obtener una mezcla de olefinas de fórmulas IX y X, donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definió anteriormente; la hidrogenación de dichas olefinas de fórmulas IX y X donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definió anteriormente, seguida de la desprotección del grupo Boc produjo un pirrolidin-azaindol de fórmula XI, donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definió anteriormente, la acilación de dicho pirrolidin-azaindol de fórmula XI, donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definió anteriormente, se hace reaccionar con ácido carboxílico activado de fórmula V, donde R^1 , R^2 , X e Y son como se definió anteriormente, para obtener el compuesto de fórmula I donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X e Y son como se definió anteriormente,
- 15 d) un resto X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y/o R^8 según se define en la reivindicación 1, se convierte en otro resto X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y/o R^8 , p. ej., mediante la introducción de un grupo alquilo, o
- 20 e) un compuesto de formula I se aísla y/o trata con un ácido o base, para obtener la sal del mismo.
9. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7 para el uso como inhibidor de la enzima 11 β -HSD1.
10. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento.
- 25 11. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que estén causadas, mediadas y/o se propaguen por niveles elevados de cortisol.
- 30 12. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una o más enfermedades o afecciones seleccionadas entre el grupo compuesto por síndrome metabólico, diabetes, especialmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, prediabetes, resistencia a la insulina, baja tolerancia a la glucosa, hiperglucemia, obesidad y trastornos relacionados con el peso, trastornos lipídicos como dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL o niveles elevados de LDL, glaucoma, osteoporosis, efectos mediados por glucocorticoides sobre la función neuronal, como deterioro cognitivo, ansiedad o depresión, enfermedad neurodegenerativa,
- 35 trastornos inmunitarios como tuberculosis, lepra o psoriasis, hipertensión, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedades cardiovasculares, pancreatitis, retinopatía, neuropatía y nefropatía.
13. Composición farmacéutica caracterizada porque contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según una de la reivindicaciones 1 a 7.
- 40 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, caracterizada porque contiene uno o más compuestos adicionales, seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos fisiológicamente aceptables y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7.
15. Conjunto (kit) compuesto de envases independientes de
- 45 a) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7, y
- b) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más principios farmacéuticamente activos adicionales distintos a los compuestos según una de la reivindicaciones 1 a 7.
- 50 16. Proceso para la fabricación de una composición farmacéutica, caracterizado porque uno o más compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7 y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos sólidos, líquidos o semilíquidos y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7, se convierten en una forma de dosificación adecuada.