

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 365**

51 Int. Cl.:  
**C07C 235/14** (2006.01)  
**C07C 317/16** (2006.01)  
**C07C 323/41** (2006.01)  
**C07D 257/04** (2006.01)  
**C07D 233/54** (2006.01)  
**C07D 261/08** (2006.01)  
**C07D 213/64** (2006.01)  
**C07D 207/48** (2006.01)  
**A61K 31/4402** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06717418 .5**  
 96 Fecha de presentación: **05.01.2006**  
 97 Número de publicación de la solicitud: **1846363**  
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2007**

54 Título: **Derivados de adamantilo como inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1**

30 Prioridad:  
**05.01.2005 US 641520 P**  
**05.01.2006 US 325965**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.08.2012**

73 Titular/es:  
**Abbott Laboratories**  
**Dept. 377, Bldg AP6A-1 100 Abbott Park Road**  
**Abbott Park IL 60064-6008, US**

72 Inventor/es:  
**PATEL, Jyoti R.;**  
**SHUAI, Qi;**  
**LINK, James T.;**  
**ROHDE, Jeffrey J.;**  
**DINGES, Jurgén;**  
**SORENSEN, Bryan K.;**  
**WINN, Martin;**  
**YONG, Hong y**  
**YEH, Vince S.**

74 Agente/Representante:  
**Ungría López, Javier**

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).

ES 2 386 365 T3

## DESCRIPCIÓN

Derivados de adamantilo como inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1. La presente invención se refiere además al uso de inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 no dependiente de la insulina, la resistencia a la insulina, la obesidad, trastornos lipídicos, el síndrome metabólico, y otras enfermedades y afecciones que están mediadas por una acción excesiva de los glucocorticoides.

**Antecedentes de la invención**

15 La insulina es una hormona que modula el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. La alteración de la acción de la insulina (i.e., resistencia a la insulina) provoca una reducción de la absorción, la oxidación y el almacenamiento de la glucosa inducida por la insulina, una reducción de la inhibición dependiente de la insulina de la liberación de los ácidos grasos desde el tejido adiposo (i.e., lipólisis) y una reducción de la inhibición mediada por la insulina de la producción y la secreción de la glucosa hepática. La resistencia a la insulina se produce frecuentemente en enfermedades que conducen a una morbilidad y una mortalidad mayores y prematuras.

La diabetes mellitus se caracteriza por una elevación de los niveles de glucosa en plasma (hiperglucemia) en ayunas o tras la administración de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa. Aunque esta enfermedad puede estar causada por varios factores subyacentes, se agrupa en general en dos categorías: diabetes de tipo 1 y de tipo 2. La diabetes de tipo 1, también denominada diabetes mellitus dependiente de la insulina ("IDDM") está causada por una reducción de la producción y la secreción de insulina. En la diabetes de tipo 2, también denominada diabetes mellitus no dependiente de la insulina o NIDDM, la resistencia a la insulina es un factor patógeno relevante en el desarrollo de la hiperglucemia. Comúnmente, los niveles de insulina en los pacientes de diabetes de tipo 2 están elevados (i.e., hiperinsulinemia), pero este aumento compensatorio no basta para superar la resistencia a la insulina. La hiperglucemia persistente o descontrolada de la diabetes mellitus tanto de tipo 1 como de tipo 2 está asociada con un aumento de la incidencia de complicaciones macrovasculares y/o microvasculares entre las que se incluyen aterosclerosis, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, apoplejía, nefropatía, neuropatía y retinopatía.

La resistencia a la insulina, incluso en ausencia de una gran hiperglucemia, es un componente del síndrome metabólico. Recientemente, se han establecido criterios de diagnóstico para el síndrome metabólico. Para determinar si un paciente tiene el síndrome metabólico, se han de cumplir tres de los cinco criterios siguientes: presión sanguínea elevada por encima de 17,33/11,33 kPa, glucosa en sangre en ayunas por encima de 110 mg/dl, obesidad abdominal con un perímetro de la cintura de más de 101,6 cm (hombres) o 88,90 cm (mujeres) y cambios de los lípidos en sangre según lo definido por un aumento de los triglicéridos por encima de 150 mg/dl o una disminución del colesterol HDL por debajo de 40 mg/dl (hombres) o 50 mg/dl (mujeres). Actualmente, se estima que hay 50 millones de adultos, sólo en EE.UU., que cumplen estos criterios. Esa población, independientemente de si padece o no diabetes mellitus, tiene un mayor riesgo de desarrollar las complicaciones macrovasculares y microvasculares de la diabetes de tipo 2 anteriormente enumeradas.

45 Se ha reconocido que los tratamientos disponibles para la diabetes de tipo 2 tienen limitaciones. La dieta y el ejercicio físico pueden ser muy beneficiosos en los pacientes de diabetes de tipo 2, pero su realización es baja. Incluso en los pacientes que hacen dieta y ejercicio, pueden ser necesarias otras formas de terapias para mejorar aún más el metabolismo de la glucosa y de los lípidos.

50 Una estrategia terapéutica consiste en aumentar los niveles de insulina para superar la resistencia a la misma. Esto se puede conseguir mediante la inyección directa de insulina o mediante la estimulación de la secreción endógena de insulina en las células beta pancreáticas. Las sulfonilureas (p. ej., tolbutamida y glipizida) o la meglitinida son ejemplos de fármacos que estimulan la secreción de la insulina (i.e., secretores de insulina) aumentando de ese modo las concentraciones de insulina en circulación lo suficiente como para estimular el tejido resistente a la insulina. Sin embargo, la insulina y los secretores de insulina pueden conducir a concentraciones de glucosa peligrosamente bajas (i.e., hipoglucemia). Además, es frecuente que los secretores de insulina pierdan poder terapéutico a lo largo del tiempo.

60 Dos biguanidas, la metformina y la fenformina, pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa en pacientes diabéticos. En cualquiera caso, no se conoce bien el mecanismo de acción. Ambos compuestos pueden conducir a acidosis láctica y a efectos secundarios gastrointestinales (p. ej., náuseas o diarrea).

65 Los inhibidores de la alfa-glucosidasa (p.ej., acarbosa) pueden retardar la absorción de los hidratos de carbono del intestino tras las comidas, lo que a su vez puede disminuir los niveles de glucosa en sangre, particularmente, en el periodo postprandial. Como las biguanidas, estos compuestos también pueden provocar efectos secundarios gastrointestinales.

Las glitazonas (i.e., 5-benciltiazolidin-2,4-dionas) son una nueva clase de compuestos usados en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Estos agentes pueden reducir la resistencia a la insulina en múltiples tejidos, disminuyendo así la glucosa en sangre. También se puede evitar el riesgo de hipoglucemia. Las glitazonas modifican la actividad del receptor activado por proliferadores peroxisomales ("PPAR") de subtipo gamma. Actualmente, se cree que el PPAR es la principal diana terapéutica para el principal mecanismo de acción para los efectos beneficiosos de estos compuestos. Otros moduladores de la familia de proteínas PPAR se encuentran actualmente en desarrollo para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y/o la dislipidemia. Las glitazonas comercializadas producen efectos secundarios entre los que se incluyen el aumento del peso corporal y el edema periférico.

Se necesitan más tratamientos para normalizar los niveles de glucosa en sangre en los pacientes de diabetes mellitus. Se están investigando otras estrategias terapéuticas. Por ejemplo, se están estudiando los análogos del péptido 1 de tipo glucagón ("GLP-1") y los inhibidores de la peptidil peptidasa IV ("DPP-IV") que aumentan la secreción de insulina. Otros ejemplos incluyen: inhibidores de enzimas clave implicadas en la producción y secreción de glucosa hepática (p. ej., inhibidores de la fructosa-1,6-difosfatasa) y la modulación directa de enzimas implicadas en la señalización de la insulina (p. ej., proteína tirosina fosfatasa 1B o "PTP-1B").

Otro procedimiento para tratar o tratar profilácticamente la diabetes mellitus incluye el uso de inhibidores de 11- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1). Dichos procedimientos se describen en J. R. Seckl *et al.*, *Endocrinology*, 142: 1371-1376, 2001 y las referencias citadas en dicho documento. Los glucocorticoides son hormonas esteroideas que son potentes reguladores del metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Una acción excesiva de los glucocorticoides puede conducir a resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, dislipidemia, aumento de la obesidad abdominal e hipertensión. Los glucocorticoides circulan en la sangre en una forma activa (i.e., cortisol en seres humanos) y una forma inactiva (i.e., cortisona en seres humanos). La 11 $\beta$ -HSD1, que se expresa a un alto nivel en el hígado y en el tejido adiposo, convierte la cortisona en cortisol conduciendo a una mayor concentración local de cortisol. La inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 evita o disminuye la amplificación específica del tejido de la acción de los glucocorticoides, confiriendo así efectos beneficiosos en la presión sanguínea y el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. El documento WO 2004056745 describe ciertas adamantilacetamidas como inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa. El documento WO 2006024627 describe otro derivado de la N-Z-adamantil-2-fenoxi-acetamida como inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

Así pues, la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 beneficia a los pacientes que sufren diabetes de tipo 2 no dependiente de la insulina, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, síndrome metabólico, y otras enfermedades y afecciones mediadas por una acción excesiva de los glucocorticoides.

### Resumen de la invención

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos de fórmula (I) según lo expuesto en la reivindicación 1 anexa.

Otro aspecto de la presente invención engloba una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) en combinación con un vehículo farmacéuticamente adecuado.

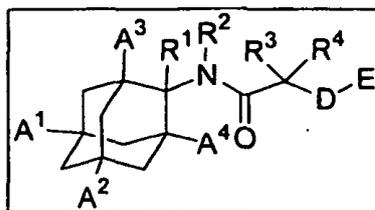
Según otro aspecto más, la presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I) para su uso como un medicamento.

Según otro aspecto más, la presente invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I) para la elaboración de un medicamento para tratar trastornos tales como diabetes de tipo 2 no dependiente de la insulina, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, síndrome metabólico, inicio del declive cognitivo, demencia, psicosis aguda inducida por esteroides, depresión, ansiedad o una afección que esté mediada por una acción excesiva de los glucocorticoides en un mamífero mediante la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I, mediante la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

Según otro aspecto más, la presente invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de trastornos tales como diabetes de tipo 2 no dependiente de la insulina, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, síndrome metabólico, inicio del declive cognitivo, demencia, psicosis aguda inducida por esteroides, depresión, ansiedad o una afección que esté mediada por una acción excesiva de los glucocorticoides en un mamífero mediante la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I.

### Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos de fórmula (I):



(I),

en la que:

- 5 A<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alqueno, alquil, alquil-NH-alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, -heterociclosulfonilo, halógeno, haloalquilo, -NR<sup>5</sup>-[C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)]<sub>n</sub>-C(O)-R<sup>8</sup>, -O-[C(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)]<sub>p</sub>-C(O)-R<sup>11</sup>, -OR<sup>12</sup>, -S-alquilo, -S(O)-alquilo, -N(R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)-N(R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>), -C(R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>)-OR<sup>20</sup>, -C(R<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)-N(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>), -C(=NOH)-N(H)<sub>2</sub>, -C(R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>)-C(O)N(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>), -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>R<sup>26</sup>) y -C(R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>);
- 10 A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> se seleccionan cada una individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, alquil-NH-alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclosulfonilo, halógeno, haloalquilo, -NR<sup>5</sup>-[C(R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)]<sub>n</sub>-C(O)-R<sup>8</sup>, -O-[C(R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)]<sub>p</sub>-C(O)-R<sup>11</sup>, -OR<sup>12</sup>, -S-alquilo, -S(O)-alquilo, -N(R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)-N(R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>), -C(R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>)-OR<sup>20</sup>, -C(R<sup>21</sup>R<sup>22</sup>)-N(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>), -C(=NOH)-N(H)<sub>2</sub>, -C(R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>)-C(O)N(R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>), -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>15</sup>R<sup>26</sup>) y -C(R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>);
- 15 cada R<sup>18a</sup> y R<sup>19a</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; n es 0 ó 1; p es 0 ó 1;
- 20 D es un miembro seleccionado del grupo que consiste en un -O-, -S-, -S(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-;
- E es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alcoxialquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo;
- 25 R<sup>1</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; R<sup>2</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y cicloalquilo; cada R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo;
- 30 R<sup>5</sup> es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, hidroxilo, alcoxilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo; cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo;
- 35 R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, hidroxilo, alcoxilo, cicloalquiloxilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxilo, heterociclooxialquilo y -N(R<sup>27</sup>R<sup>28</sup>);
- 40 cada R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo; R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo y -N(R<sup>29</sup>R<sup>30</sup>);
- 45 R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo; cada R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, arilsulfonilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y heterociclosulfonilo;
- 50 R<sup>15</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;
- 55 cada R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilsulfonilo, carboxilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxilo, cicloalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxilo, heteroariloxialquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxilo, heterociclosulfonilo,

hidroxilo, y -alquil-C(O)N(R<sup>201</sup>R<sup>202</sup>), o R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> tomados junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclo;

R<sup>201</sup> y R<sup>202</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

5 cada R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo;

10 cada R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterociclocarbonilo y heterociclosulfonilo;

15 cada R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxilo, alquilsulfonilo, arilo, arilcarbonilo, ariloxilo, arilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquiloxilo, cicloalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heteroariloxilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterociclocarbonilo, heterociclooxilo, heterociclosulfonilo e hidroxilo, o R<sup>23</sup> y R<sup>24</sup> tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo;

20 cada R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilsulfonilo, carboxilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxilo, cicloalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heteroariloxilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxilo, heterociclosulfonilo e hidroxilo, o R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> tomados junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclo;

25 cada R<sup>27</sup> y R<sup>28</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilsulfonilo, carboxilo, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxilo, heteroariloxialquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxilo, heterociclooxialquilo, heterociclosulfonilo e hidroxilo, o R<sup>27</sup> y R<sup>28</sup> tomados junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclo;

30 y cada R<sup>29</sup> y R<sup>30</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilsulfonilo, carboxilo, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxilo, heteroariloxialquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxilo, heterociclooxialquilo, heterociclosulfonilo e hidroxilo, o R<sup>29</sup> y R<sup>30</sup> tomados junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclo.

35 Otra aspecto de la presente invención se dirige a un compuesto seleccionado del siguiente grupo:

40 *E*-4-[(2-metil-2-[(4-(trifluorometil)encil]oxi)propanoil]amino]adamantano-1-carboxamida;  
 Ácido *E*-4-[(2-metil-2-[(2-metilciclohexil]oxi)propanoil]amino]adamantano-1-carboxílico;  
 Ácido *E*-4-[(2-metil-2-[(3-metilciclohexil]oxi)propanoil]amino]adamantano-1-carboxílico;  
 Ácido *E*-4-[(2-(cicloheptiloxi)-2-metilpropanoil]amino]adamantano-1-carboxílico;  
 Ácido *E*-4-[(2-(ciclohexilmetoxi)-2-metilpropanoil]amino]adamantano-1-carboxílico;  
 45 *E*-4-[(2-metil-2-[(4-metilciclohexil]oxi)propanoil]amino]adamantano-1-carboxamida;  
*E*-4-[(2-[(5-bromopiridin-2-il]oxi)-2-metilpropanoil]amino]adamantano-1-carboxamida;  
*E*-4-[(2-metil-2-[(5-morfolin-4-ilpiridin-2-il]oxi)propanoil]amino]adamantano-1-carboxamida;  
*E*-4-[(2-metil-2-(piridin-2-iloxi)propanoil]amino]adamantano-1-carboxamida;  
 50 *E*-4-[(2-[(5-(1*H*-imidazol-1-il)piridin-2-il]oxi)-2-metilpropanoil]amino]adamantano-1-carboxamida;  
 Ácido *E*-4-[(2-metil-2-[(1*S*,2*S*)-2-metilciclohexil]oxi)propanoil]amino]adamantano-1-carboxílico;  
*E*-4-[(2-metil-2-[(2-metilciclohexil]oxi)propanoil]amino]adamantano-1-carboxamida  
*E*-4-[(2-(cicloheptiloxi)-2-metilpropanoil]amino]adamantano-1-carboxamida;  
*E*-4-[(2-(ciclohexilmetoxi)-2-metilpropanoil]amino]adamantano-1-carboxamida;  
 55 *E*-4-[(2-metil-2-[(3-metilciclohexil]oxi)propanoil]amino]adamantano-1-carboxamida;  
 Ácido *E*-4-[(2-[(4,4-dimetilciclohexil]oxi)-2-metilpropanoil]amino]adamantano-1-carboxílico; y  
 Ácido *E*-4-[(2-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-iloxi)propanoil]amino]adamantano-1-carboxílico.

55 Otra realización de la presente invención revela un procedimiento para inhibir la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

60 Otra realización de la presente invención revela un procedimiento para tratar trastornos en un mamífero mediante la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

Otra realización de la presente invención revela un procedimiento para tratar la diabetes de tipo 2 no dependiente de la insulina en un mamífero mediante la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

65 Otra realización de la presente invención revela un procedimiento para tratar la resistencia a la insulina en un mamífero

mediante la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

5 Otra realización de la presente invención revela un procedimiento para tratar la obesidad en un mamífero mediante la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

10 Otra realización de la presente invención revela un procedimiento para tratar trastornos lipídicos en un mamífero mediante la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

15 Otra realización de la presente invención revela un procedimiento para tratar el síndrome metabólico en un mamífero mediante la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

20 Otra realización de la presente invención revela un procedimiento para tratar enfermedades y afecciones que están mediadas por la acción excesiva de los glucocorticosteroides en un mamífero mediante la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

25 Otra realización de la presente invención revela una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) en combinación con un vehículo farmacéuticamente adecuado.

Según otro aspecto más, la presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (1) para su uso como un medicamento.

30 Según otro aspecto más, la presente invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I) para la elaboración de un medicamento para tratar trastornos tales como diabetes de tipo 2 no dependiente de la insulina, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, síndrome metabólico, inicio del declive cognitivo, demencia, psicosis aguda inducida por esteroides, depresión, ansiedad o una afección que esté mediada por una acción excesiva de los glucocorticoides en un mamífero mediante la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I, mediante la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

35 Según otro aspecto más, la presente invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de trastornos tales como diabetes de tipo 2 no dependiente de la insulina, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, síndrome metabólico, inicio del declive cognitivo, demencia, psicosis aguda inducida por esteroides, depresión, ansiedad o una afección que esté mediada por una acción excesiva de los glucocorticoides en un mamífero mediante la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I.

40

#### **Definición de los términos**

45 El término "alqueniilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado mediante la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueniilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 2-propeniilo, 2-metil-2-propeniilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexeniilo, 2-hepteniilo, 2-metil-1-hepteniilo y 3-deceniilo. Los alqueniilo de la presente invención pueden estar sustituidos o no sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en carboxilo, alcoxicarbonilo y ariloxicarbonilo.

50 El término "alcoxilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo, según lo definido en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero sin limitación, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, *terc*-butoxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

55 El término "alcoxialquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alcoxilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, *terc*-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

60 El término "alcoxicarbonilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo alcoxilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo según lo definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

65 El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación,

metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo y *n*-decilo.

5 El término "alquilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo según lo definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

10 El término "alquilsulfonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo según lo definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

15 El término "alquil-NH", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo, según lo definido en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno.

El término "alquil-NH-alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquil-NH según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo según lo definido en la presente memoria.

20 El término "arilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo fenilo, o un sistema de anillos bicíclicos o tricíclicos condensados. Los sistemas de anillos bicíclicos condensados se ejemplifican mediante un grupo fenilo unido al resto molecular precursor y fusionado a un grupo cicloalquilo según lo definido en la presente memoria un grupo fenilo, un grupo heteroarilo según lo definido en la presente memoria o un heterociclo según lo definido en la presente memoria. Los sistemas de anillos tricíclicos condensados se ejemplifican mediante un sistema de anillos bicíclicos condensados arilo según lo definido en la presente memoria fusionado a un grupo cicloalquilo según lo definido en la presente memoria, un grupo fenilo, un grupo heteroarilo según lo definido en la presente memoria o un heterociclo según lo definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero sin limitación, antraceno, azuleno, fluoreno, indano, indeno, nafto, fenilo y tetrahidronafto.

30 Los grupos arilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, arilo, arilalcoxilo, arilcarbonilo, ariloxilo, arilsulfonilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, etilendioxilo, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo, heterociclocarbonilo, heterociclooxilo, heterociclosulfonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro,  $R_f R_g N-$ ,  $R_f R_g N$ alquilo,  $R_f R_g N$ carbonilo,  $-N(H)C(O)N(H)$ (alquilo) y  $R_f R_g N$ sulfonilo, en los que  $R_f$  y  $R_g$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilo y cicloalquilalquilo, en el que el cicloalquilo, cada cicloalquilo de cicloalquilalquilo representado por  $R_f$  y  $R_g$  está independientemente sustituidos o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo y haloalquilo. El sustituyente arilo, el arilo de arilalcoxilo, el arilo de arilcarbonilo, el arilo de ariloxilo, el arilo de arilsulfonilo, el sustituyente heteroarilo, el heteroarilo de heteroarilalquilo, el heteroarilo de heteroarilcarbonilo, el sustituyente heterociclo, el heterociclo de heterociclocarbonilo, el heterociclo de heterociclooxilo, el heterociclo de heterociclosulfonilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro,  $R_f R_g N-$ ,  $R_f R_g N$ alquilo,  $R_f R_g N$ carbonilo y  $R_f R_g N$ sulfonilo, en los que  $R_f$  y  $R_g$  son como se describen en la presente memoria.

50 El término "arilalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo según lo definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

El término "arilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo según lo definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, bencilo y nafto.

55 El término "aril-NH", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo, según lo definido en la presente memoria, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno.

60 El término "aril-NH-alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo aril-NH- según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo como se define en la presente memoria.

65 El término "arilalcoxilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxilo como se define en la presente memoria.

El término "ariloxilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un resto oxilo como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de ariloxilo incluyen, pero sin limitación, fenoxilo, naftiloxilo, 3-bromofenoxilo, 4-clorofenoxilo, 4-metilfenoxilo y 3,5-dimetoxifenoxilo.

5 El término "ariloxialquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo ariloxilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo como se define en la presente memoria.

10 El término "ariloxicarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo ariloxilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo como se define en la presente memoria.

15 El término "arilsulfonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, fenilsulfonilo, 4-bromofenilsulfonilo y naftilsulfonilo.

20 El término "carbonilo" como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo  $-C(O)-$ .

El término "carboxilo" como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo  $-C(O)-OH$ .

25 El término "carboxialquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo carboxilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo como se define en la presente memoria.

30 El término "carboxicicloalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo carboxilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo cicloalquilo como se define en la presente memoria.

35 El término "cicloalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. Los sistemas de anillos monocíclicos se ejemplifican mediante un grupo de hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillos bicíclicos condensados se ejemplifican mediante un grupo cicloalquilo unido al resto molecular precursor y fusionado a un grupo cicloalquilo como se define en la presente memoria, un grupo fenilo, un grupo heteroarilo según lo definido en la presente memoria o un heterociclo según lo definido en la presente memoria. Los sistemas de anillos tricíclicos condensados se ejemplifican mediante un sistema de anillos bicíclicos condensados cicloalquilo como se define en la presente memoria y fusionado a un grupo cicloalquilo según lo definido en la presente memoria, un grupo fenilo, un grupo heteroarilo según lo definido en la presente memoria o un heterociclo según lo definido en la presente memoria. Los sistemas de anillos bicíclicos también se ejemplifican mediante un sistema de anillos monocíclicos enlazados en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están ligados mediante un puente de alquileo de entre uno y tres átomos de carbono más. Los ejemplos representativos de los sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero sin limitación, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano. Los sistemas de anillos tricíclicos también se ejemplifican mediante un sistema de anillos bicíclicos en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico están ligados mediante un enlace o un puente de alquileo de entre uno y tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos tricíclicos incluyen, pero sin limitación, triciclo[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]nonano y triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano (adamantano).

50 Los grupos cicloalquilo de la presente invención pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquino, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ariloxilo, arilsulfonilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, etilendioxilo, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterociclooxilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro,  $R_fR_gN-$ ,  $R_fR_gN$ alquilo,  $R_fR_gN$ carbonilo y  $R_fR_gN$ sulfonilo, en los que  $R_f$  y  $R_g$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilo y cicloalquilalquilo, en los que el cicloalquilo, el cicloalquilo de cicloalquilalquilo representado por  $R_f$  y  $R_g$  están cada uno independientemente sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo y haloalquilo. El sustituyente arilo, el arilo de arilalquilo, el arilo de arilcarbonilo, el arilo de ariloxilo, el arilo de arilsulfonilo, el sustituyente heteroarilo, el heteroarilo de heteroarilalquilo, el heteroarilo de heteroarilcarbonilo, el sustituyente heterociclo, el heterociclo de heterocicloalquilo, el heterociclo de heterociclocarbonilo, el heterociclo de heterociclooxilo, el heterociclo de heterociclosulfonilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquino, carboxilo, carboxialquilo, ciano, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro,  $R_fR_gN-$ ,  $R_fR_gN$ alquilo,  $R_fR_gN$ carbonilo y  $R_fR_gN$ sulfonilo, en los que  $R_f$  y  $R_g$  son como se describen en la presente memoria.

El término "cicloalquilalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo como se define en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y 4-cicloheptilbutilo.

El término "cicloalquilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo según lo definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilcarbonilo, 2-ciclobutilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo.

El término "cicloalquioxilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo oxilo según lo definido en la presente memoria.

El término "cicloalquilsulfonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo según lo definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, ciclohexilsulfonilo y ciclobutilsulfonilo.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en la presente memoria, significa -Cl, -Br, -I o -F.

El término "haloalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere al menos a un halógeno según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo según lo definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "haloalquilcarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo haloalquilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo según lo definido en la presente memoria.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillos monocíclicos aromáticos o bicíclicos aromáticos. Los anillos monocíclicos aromáticos son anillos de cinco o seis miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Los anillos monocíclicos aromáticos de cinco miembros tienen dos enlaces dobles y los anillos monocíclicos aromáticos de seis miembros tienen tres enlaces dobles. Los grupos bicíclicos heteroarilo se ejemplifican mediante un anillo monocíclico heteroarilo unido al resto molecular precursor y fusionado a un grupo monocíclico cicloalquilo según lo definido en la presente memoria, un grupo monocíclico arilo según lo definido en la presente memoria, un grupo monocíclico heteroarilo según lo definido en la presente memoria o un heterociclo monocíclico según lo definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indolizínilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, quinolinilo, quinolizínilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo.

El término "heteroarilalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heteroarilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo según lo definido en la presente memoria.

Los heteroarilos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ariloxilo, arilsulfonilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, etilendioxilo, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterociclooxilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro,  $R_fR_gN-$ ,  $R_fR_gNalquilo$ ,  $R_fR_gNcarbonilo$  y  $R_fR_gNsulfonilo$ , en los que  $R_f$  y  $R_g$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilo y cicloalquilalquilo, en los que el cicloalquilo, el cicloalquilo de cicloalquilalquilo representado por  $R_f$  y  $R_g$  están cada uno independientemente sustituidos o no sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo y haloalquilo. El sustituyente arilo, el arilo de arilalquilo, el arilo de arilcarbonilo, el arilo de ariloxilo, el arilo de arilsulfonilo, el sustituyente heteroarilo, el heteroarilo de heteroarilalquilo, el sustituyente heterociclo, el heterociclo de heterocicloalquilo, el heterociclo de heterociclocarbonilo, el heterociclo de heterociclooxilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, ciano, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro,  $R_fR_gN-$ ,  $R_fR_gNalquilo$ ,  $R_fR_gNcarbonilo$  y  $R_fR_gNsulfonilo$ , en los que  $R_f$  y  $R_g$  son como se definen anteriormente.

El término "heterociclo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo monocíclico no aromáticos o un anillo bicíclico no aromático. El anillo monocíclico no aromático es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, azetidino, 5 aziridino, diazepino, ditanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolino, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2*H*-piranilo, tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, tetrahidrotienilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolin-sulfona) y tiopiranilo. Los heterociclos bicíclicos se ejemplifican mediante un heterociclo monocíclico unido al resto molecular precursor y fusionado a un grupo cicloalquilo 10 monocíclico según lo definido en la presente memoria, un grupo arilo monocíclico, un grupo heteroarilo monocíclico según lo definido en la presente memoria o un heterociclo monocíclico según lo definido en la presente memoria. Los sistemas de anillos bicíclicos también se ejemplifican mediante un sistema de anillos monocíclicos enlazados en el que dos átomos no adyacentes del anillo monocíclico están ligados mediante un puente de entre uno y tres átomos más seleccionados del grupo que consiste en carbono, nitrógeno y oxígeno. Los ejemplos representativos de sistemas de 15 anillos bicíclicos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, benzopiranilo, benzotipiranilo, benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, cinnolinilo, 1,5-diazocanilo, 3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-9-ilo, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano, octahidro-pirrol[3,4-*c*]pirrol, indolinilo, isoindolinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepino, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepino, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepino, tetrahidroisoquinolinilo y tetrahidroquinolinilo.

Los heterociclos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxilo, alcoxialcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquino, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ariloxilo, arilsulfonilo, carboxilo, 25 carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, etilendioxilo, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclocarbonilo, heterociclooxilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, R<sub>f</sub>R<sub>g</sub>N-, R<sub>f</sub>R<sub>g</sub>Nalquilo, R<sub>f</sub>R<sub>g</sub>Ncarbonilo y R<sub>f</sub>R<sub>g</sub>Nsulfonilo, en los que R<sub>f</sub> y R<sub>g</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilo y cicloalquilalquilo, en los que el cicloalquilo, el cicloalquilo del cicloalquilalquilo representado por R<sub>f</sub> y R<sub>g</sub> están cada uno independientemente sustituidos o no sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes 30 seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo y haloalquilo. El sustituyente arilo, el arilo de arilalquilo, el arilo de arilcarbonilo, el arilo de ariloxilo, el arilo de arilsulfonilo, el heteroarilo, el heteroarilo de heteroarilalquilo, el sustituyente heterociclo, el heterociclo de heterocicloalquilo, el heterociclo de heterociclocarbonilo, el heterociclo de heterociclooxilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquino, 35 carboxilo, carboxialquilo, ciano, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, R<sub>f</sub>R<sub>g</sub>N-, R<sub>f</sub>R<sub>g</sub>Nalquilo, R<sub>f</sub>R<sub>g</sub>Ncarbonilo y R<sub>f</sub>R<sub>g</sub>Nsulfonilo, en los que R<sub>f</sub> y R<sub>g</sub> son como se describen en la presente memoria.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un heterociclo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo según lo definido en la presente 40 memoria. Los ejemplos representativos del heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, piridin-3-ilmetilo y 2-pirimidin-2-ilpropilo.

El término "heterocicloalcoxilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un heterociclo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxilo según lo definido en la presente 45 memoria.

El término "heterociclooxilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un heterociclo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo oxilo según lo definido en la presente 50 memoria.

El término "heterociclooxialquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un heterociclooxilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo según lo definido en la presente memoria.

El término "heterociclo-NH-", como se usa en la presente memoria, se refiere a un heterociclo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor mediante un átomo de nitrógeno.

El término "heterociclo-NH-alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un heterociclo-NH- según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo según lo definido en la presente memoria.

El término "heterociclocarbonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un heterociclo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo según lo definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heterociclocarbonilo incluyen, pero sin limitación, 1-piperidinilcarbonilo, 65 4-morfolinilcarbonilo, piridin-3-ilcarbonilo y quinolin-3-ilcarbonilo.

El término "heterociclosulfonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un heterociclo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo según lo definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heterociclosulfonilo incluyen, pero sin limitación, 1-piperidinilsulfonilo, 4-morfolinilsulfonilo, piridin-3-ilsulfonilo y quinolin-3-ilsulfonilo.

5

El término "hidroxilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo hidroxilo según lo definido en la presente memoria unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo según lo definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y 2-etil-4-hidroxiheptilo.

10

El término "oxo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo =O.

15

El término "oxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo -O-.

El término "sulfonilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo -S(O)<sub>2</sub>-.

### Sales

20

Los presentes compuestos pueden existir como sales terapéuticamente adecuadas. La expresión "sal terapéuticamente adecuada" se refiere a sales o zwitteriones de los compuestos que son solubles o dispersables en agua o aceite adecuados para tratar trastornos sin producir toxicidad, irritación ni respuesta alérgica, acorde con una proporción razonable de beneficio/riesgo y eficaces para el uso pretendido. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o haciendo reaccionar por separado un grupo amino de los compuestos con un ácido adecuado. Por ejemplo, se puede disolver un compuesto en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitación, metanol y agua, y tratarlo al menos con un equivalente de un ácido como ácido clorhídrico. La sal resultante puede precipitar y aislarse mediante filtración, y secarse bajo presión reducida. Alternativamente, se pueden retirar el disolvente y el ácido en exceso bajo presión reducida, proporcionándose la sal. Las sales representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, isetionato, fumarato, lactato, maleato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, oxalato, maleato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, glutamato, para-toluenosulfonato, undecanoato, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y similares. Los grupos amino de los compuestos también pueden estar cuaternizados con alquil-cloruros, alquil-bromuros y alquil-yoduros, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, laurilo, miristilo, estearilo y similares.

25

30

35

Las sales de adición de base se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación finales de los presentes compuestos mediante la reacción de un grupo carboxilo con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico tal como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio, o una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica. Dentro del alcance del ámbito de la presente invención, se contemplan sales de amina cuaternaria derivadas de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, *N,N*-dimetilanimilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, diciclohexilamina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y *N,N*-dibenciletilendiamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

40

45

### Profármacos

Los presentes compuestos también pueden existir como profármacos terapéuticamente adecuados. La expresión "profármaco terapéuticamente adecuado" se refiere a aquellos profármacos o zwitteriones que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin producir toxicidad, irritación ni respuesta alérgica, acorde con una proporción razonable de beneficio/riesgo y que son eficaces para el uso pretendido. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* en los compuestos precursores de fórmula (I-IXc), por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. El término "profármaco" se refiere a compuestos que contienen, pero sin limitación, sustituyentes conocidos como "ésteres terapéuticamente adecuados". La expresión "éster terapéuticamente adecuado" se refiere a grupos alcóxicarbonilo unidos a la molécula precursora en un átomo de carbono disponible. Más específicamente, "éster terapéuticamente adecuado" se refiere a grupos alcóxicarbonilo unidos a la molécula precursora en uno o más grupos arilo, cicloalquilo y/o heteroarilo disponibles, según lo definido en la presente memoria. Los compuestos que contienen ésteres terapéuticamente adecuados son un ejemplo, pero no pretenden limitar el alcance de los compuestos considerados como profármacos. Los ejemplos de profármacos de grupos éster incluyen pivaloiloximetilo, acetoximetilo, ftalidilo, indanilo y metoximetilo, así como otros grupos conocidos en la técnica. En T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series y en Edward B. Roche, ed., "Bioreversible Carriers in Drug Design", American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos incorporados en la presente memoria por referencia, se encuentran otros ejemplos de grupos éster farmacológicos.

60

65

Isómeros ópticos-diestereómeros-isómeros geométricos

5 En los presentes compuestos, pueden existir centros asimétricos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos se preparan mediante la síntesis a partir de materiales iniciales quirales o mediante la preparación de mezclas racémicas y la separación mediante la conversión en una mezcla de diastereómeros seguida de la separación o la recristalización, técnicas cromatográficas o separación directa de los enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los materiales iniciales de una determinada estereoquímica bien se pueden obtener comercialmente o se pueden elaborar mediante los procedimientos descritos a continuación en la presente memoria y resolverlos mediante técnicas ampliamente conocidas en la materia.

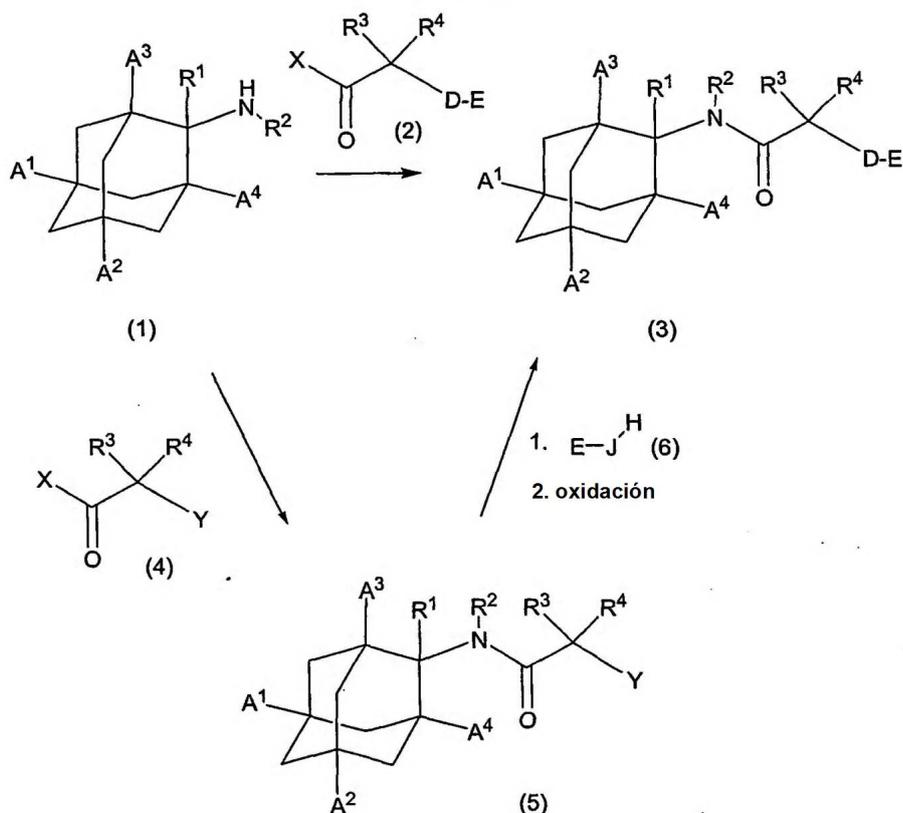
10 En los presentes compuestos, pueden existir isómeros geométricos. La invención contempla los diversos isómeros geométricos y sus mezclas obtenidos a partir de la eliminación de los sustituyentes de alrededor de un enlace doble carbono-carbono, un grupo cicloalquilo o un grupo heterocicloalquilo. Los sustituyentes de alrededor de un enlace doble carbono-carbono se designan con una configuración *Z* o *E* y los sustituyentes de alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo se designan con una configuración *cis* o *trans*. Además, la invención contempla los diversos isómeros y sus mezclas obtenidos a partir de la eliminación de los sustituyentes de alrededor de un sistema de anillos de adamantano. Se designan dos sustituyentes de alrededor de un anillo sencillo de un sistema de anillos de adamantano como de configuración relativa *Z* o *E*. Véase, por ejemplo, C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble *J. Org. Chem.* 63: 2758-2760, 1998.

20 Los compuestos y los procedimientos de la invención se podrán comprender mejor en relación con los siguientes esquemas sintéticos y experimentos que ilustran los procedimientos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la invención.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una variedad de procedimientos y rutas sintéticas. Los procedimientos y las rutas sintéticas representativos se muestran, pero sin limitación, en los Esquemas 1-18.

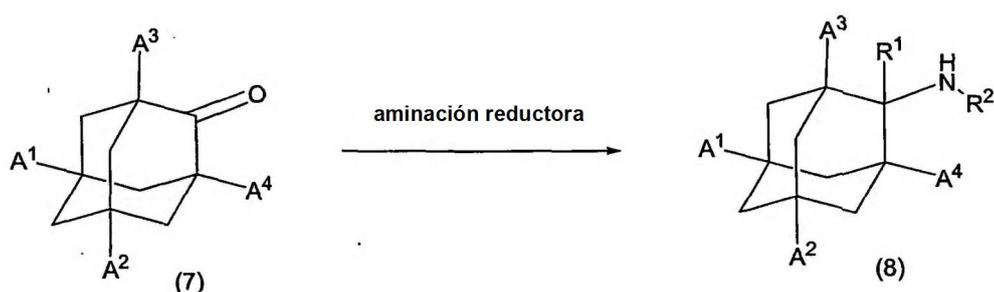
30 Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que se presentan a continuación son: Cbz para benciloxicarbonilo; CbzCl para cloruro de benciloxicarbonilo; DCE para 1,2-dicloroetano; DCM para diclorometano; DMAP para dimetilaminopiridina; DME para 1,2-dimetoxietano; DMF para *N,N*-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; DAST para trifluoruro de (dietilamino)azufre; DIPEA para base de Hunig para diisopropiletilamina; DMPU para 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona; EDCI para HCl de (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; EtOAc para acetato de etilo; Et<sub>2</sub>O para dietiléter; EtOH para etanol; HATU para hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; HOBt para hidrato de hidroxibenzotriazol; *i*PrOH para alcohol isopropílico; KOTMS para trimetilsilanolato de potasio; LAH para hidruro de litio y aluminio; MeOH para metanol; NMO para *N*-óxido de *N*-metilmorfolina; NaOAc para acetato de sodio; OXONE para peroximonosulfato de potasio; *t*BuOK para *terc*-butóxido de potasio; TBTU para tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; THF para tetrahidrofurano; TosMIC para isocianuro de *p*-toluenosulfonilmetilo; TPAP perrutenato de tetrapropilamonio; TFAA para anhídrido trifluoroacético; tosilo para *para*-toluen-sulfonilo, mesilo para metanosulfonilo y triflato para trifluorometano-sulfonilo.

Esquema 1



Los ácidos de fórmula general (2), en la que X = OH, se pueden acoplar a adamantaminas sustituidas de fórmula general (1) con reactivos tales como EDCI y HOBT, proporcionándose amidas de fórmula general (3). Los adamantanos sustituidos de fórmula general (3), en la que A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, D y E son como se definen en la fórmula I, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1. Las adamantaminas sustituidas de fórmula general (1), adquiridas comercialmente o preparadas mediante una metodología conocida por los expertos en la técnica, se pueden tratar con agentes de acilación de fórmula general (4), en la que X es cloro, bromo o flúor, Y es un grupo saliente tal como Br (o un grupo saliente protegido o enmascarado), proporcionándose amidas de fórmula general (5). Las amidas sustituidas de fórmula general (5) se pueden tratar con nucleófilos de fórmula general (6), en la que J es oxígeno o azufre y una base tal como hidruro de sodio. Cuando J es azufre, esa reacción puede estar seguida de una oxidación con reactivos como OXONE, proporcionándose amidas de fórmula general (3), en la que D se puede convertir en S(O) o S(O)<sub>2</sub>. En algunos ejemplos, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y/o A<sup>4</sup> de las aminas de fórmula (1) pueden existir como un grupo sustituido además con un grupo protector tal como ácido carboxílico protegido como el metiléster. Se pueden necesitar ejemplos que contengan un grupo funcional protegido debido a los esquemas sintéticos y a la reactividad de dichos grupos, que posteriormente se puedan retirar, proporcionándose el compuesto deseado. Dichos grupos protectores se pueden retirar mediante una metodología conocida por los expertos en la técnica o como se describe en T. W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" III ed. 1999, Wiley & Sons, Inc.

Esquema 2



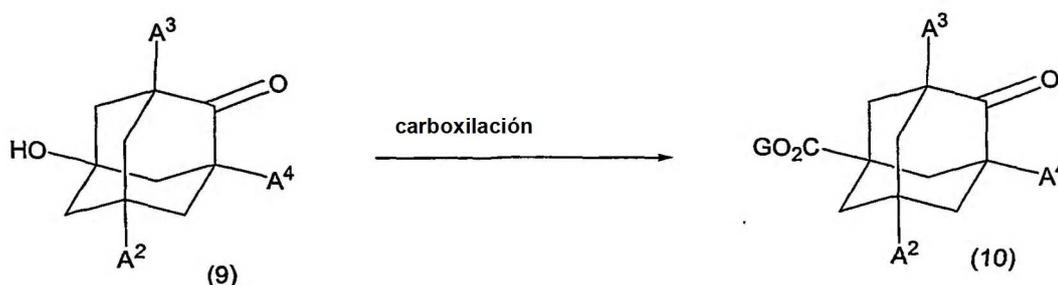
20

Las aminas de adamantano sustituidas de fórmula general (8), en la que A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen en

la fórmula I, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 2. Las cetonas de adamantano sustituidas de fórmula general (7) se pueden adquirir comercialmente o preparar mediante una metodología conocida por los expertos en la técnica. Las cetonas de fórmula general (7) se pueden tratar con amoníaco o aminas primarias ( $R^2NH_2$ ) seguidos de la reducción con reactivos tales como borohidruro de sodio o  $H_2$  sobre Pd/C en un disolvente como el metanol, proporcionándose aminas de fórmula general (8). En algunos ejemplos,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  y/o  $A^4$  de las cetonas de fórmula (7) pueden ser un grupo funcional sustituido con un grupo protector tal como ácido carboxílico protegido como metiléster. Estos grupos protectores se pueden eliminar mediante una metodología conocida por los expertos en la técnica en las aminas de fórmula general (8) o en los compuestos preparados posteriormente a partir de cetonas de fórmula general (7) o aminas de fórmula general (8).

10

Esquema 3

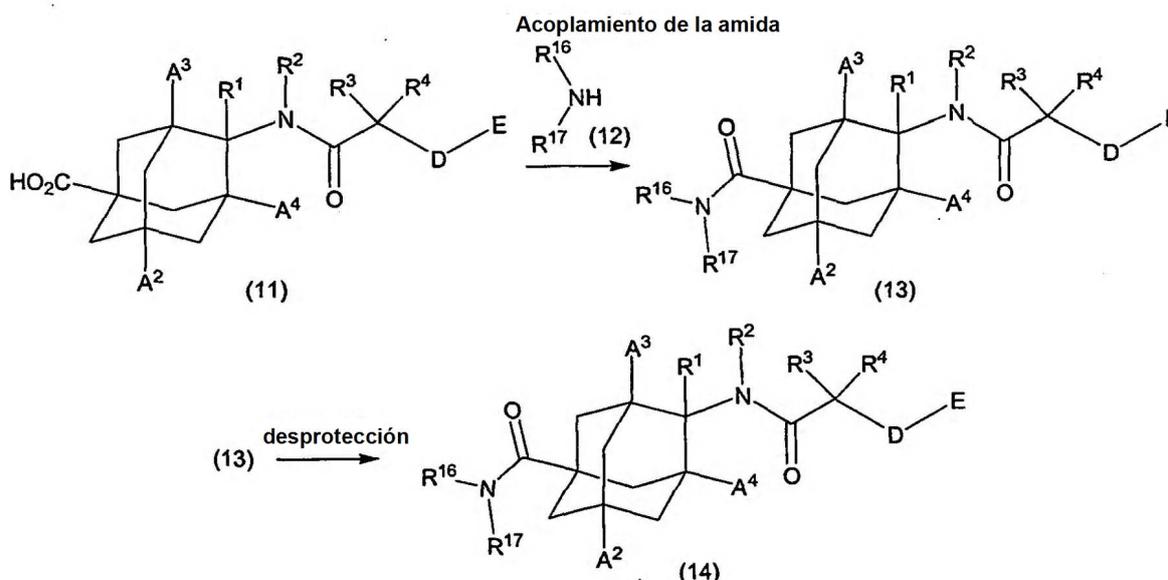


Los adamantanos sustituidos de fórmula general (10), en la que  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son como se definen en la fórmula I, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 3. Los adamantanos sustituidos de fórmula general (9) se pueden adquirir comercialmente o preparar mediante una metodología conocida por los expertos en la técnica. Los adamantanos de fórmula general (9) se pueden tratar con óleum y ácido fórmico seguidos de un alcohol GOH, en el que G es un alquilo, alquilo, cicloalquilo, hidrógeno, arilo o grupo protector de ácido, proporcionándose adamantanos de fórmula general (10). En algunos ejemplo, G de la fórmula (10) puede ser un grupo protector tal como metilo. Estos grupos protectores se pueden eliminar mediante una metodología conocida por los expertos en la técnica a partir de adamantanos de fórmula general (10) o en compuestos preparados posteriormente a partir de (10).

15

20

Esquema 4

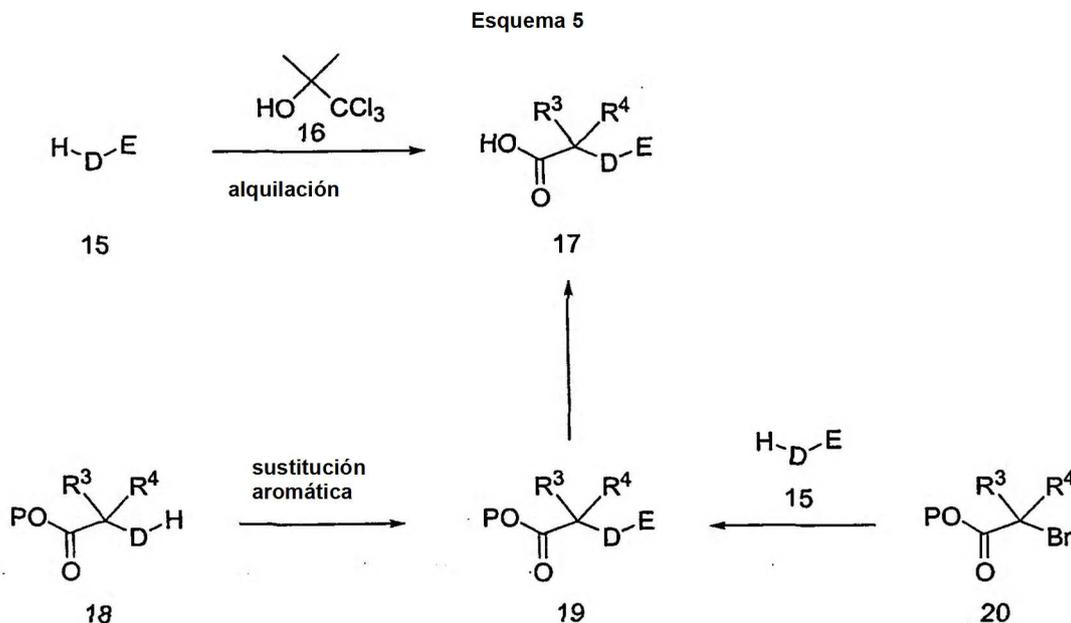


Los adamantanos sustituidos de fórmula general (14), en la que  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , D, E,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  son como se definen en la fórmula I, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 4. Los ácidos de adamantano de fórmula general (11) se pueden preparar según lo descrito en la presente memoria o mediante una metodología conocida por los expertos en la técnica. Los ácidos de fórmula general (11) se pueden acoplar con aminas de fórmula general (12), en la que  $R^{16}$  y  $R^{17}$  son como se definen en la fórmula I, con reactivos tales como tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), proporcionándose amidas de fórmula general (13). En algunos

25

ejemplos, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>16</sup> and R<sup>17</sup> de las aminas de fórmula (13) pueden contener un grupo funcional sustituido con un grupo protector, por ejemplo, un carboxilo protegido como un éster. Estos grupos protectores se pueden eliminar mediante una metodología conocida por los expertos en la técnica, proporcionándose amidas de fórmula general (14).

5



Los ácidos de fórmula general (17), en la que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, D y E son como se definen en la fórmula (I), se pueden preparar como se muestra en el Esquema 5.

10

Los fenoles y tioles de fórmula general (15), en la que D es -O- o -S-, adquiridos comercialmente o preparados mediante una metodología conocida por los expertos en la técnica, se pueden tratar con un reactivo como 1,1,1-tricloro-2-metil-propan-2-ol (16) en presencia de una base como hidróxido de sodio en un disolvente como la acetona, proporcionándose los ácidos de fórmula general (17).

15

Los ésteres de fórmula general (18), en la que P es un grupo protector de ácido tal como, pero sin limitación, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo (sustituido o no sustituido) o arilalquilo (sustituido o no sustituido) pueden someterse a una sustitución aromática o reacción relacionada con haluros de fórmula E-X<sub>1</sub>, en la que X<sub>1</sub> es Cl, Br o I, y E es como se define en la fórmula (I), en presencia de una base como hidruro de sodio en un disolvente como DMPU, proporcionándose compuestos de fórmula (19). La eliminación del grupo protector de ácido P proporciona ácidos de fórmula (17). La escisión del grupo protector de ácido se puede realizar mediante hidrólisis bien ácida o básica, en la que P es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidrogenólisis en la que P es bencilo.

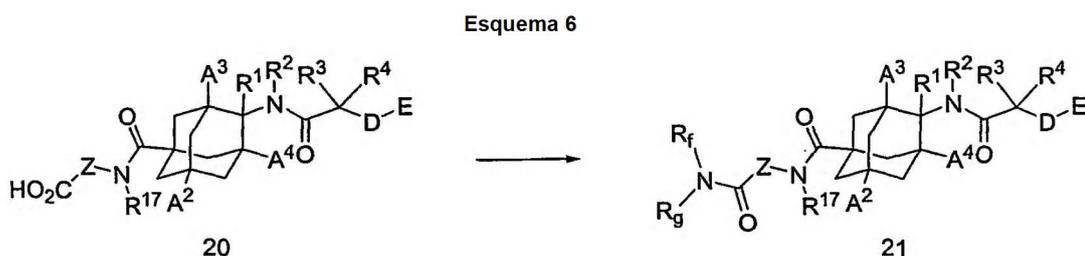
20

Alternativamente, los ésteres de fórmula general (18) se pueden acoplar con haluros de fórmula E-X<sub>1</sub>, en la que X<sub>1</sub> es Cl, Br o I, y E es arilo o heteroarilo, con un catalizador metálico como paladio junto con ligandos, proporcionándose compuestos de fórmula (19).

25

Los compuestos de fórmula (19) también se pueden obtener mediante la reacción de bromoésteres de fórmula general (20) con compuestos de fórmula (15), en la que D es -O- o -S-, y E se define como en la fórmula (I), en presencia de una base tal como, pero sin limitación, carbonato de potasio, proporcionándose ésteres de fórmula general (19).

30

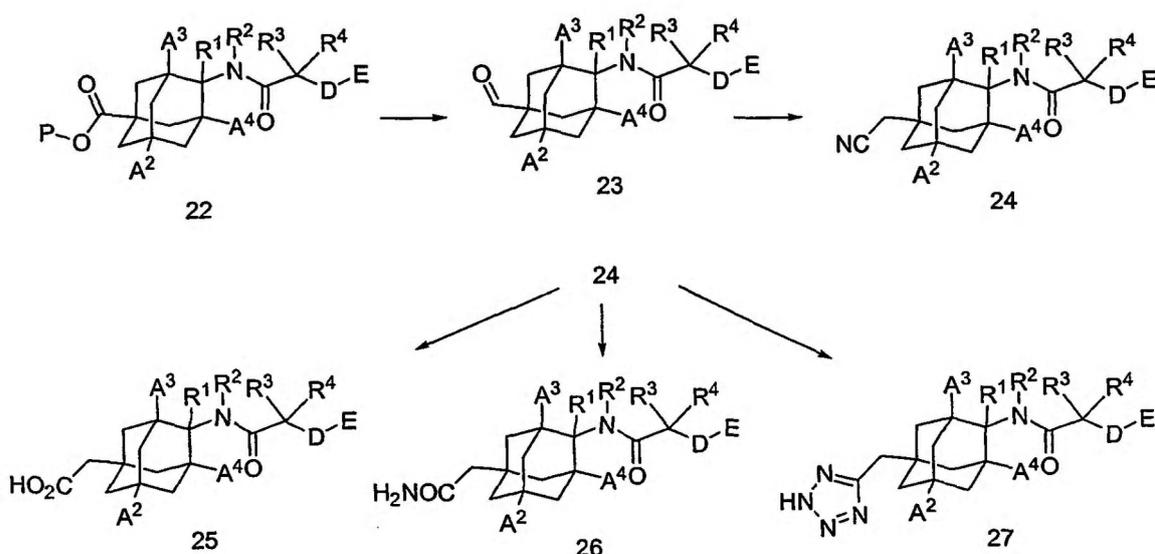


Las amidas de adamantano sustituidas de fórmula general (21), en la que R<sub>f</sub> y R<sub>g</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoialquilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo, en los que el

5 cicloalquilo, el cicloalquilo del cicloalquilalquilo representado por  $R_f$  y  $R_g$  están cada uno independientemente sustituidos o no sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno y haloalquilo, Z es alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilo, y  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{18}$ ,  $R^2$ , D y E son como se definen en la fórmula (I), se pueden preparar como se muestra en el Esquema 6.

10 Los ácidos de adamantano de fórmula general (20) se pueden acoplar con aminas de fórmula  $R_f R_g NH$  en presencia de un agente de acoplamiento tal como, pero sin limitación, TBTU, y una base tal como, pero sin limitación, diisopropiletilamina. La reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como, pero sin limitación, DMF a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente  $50^\circ C$ , proporcionándose amidas de fórmula general (21).

Esquema 7

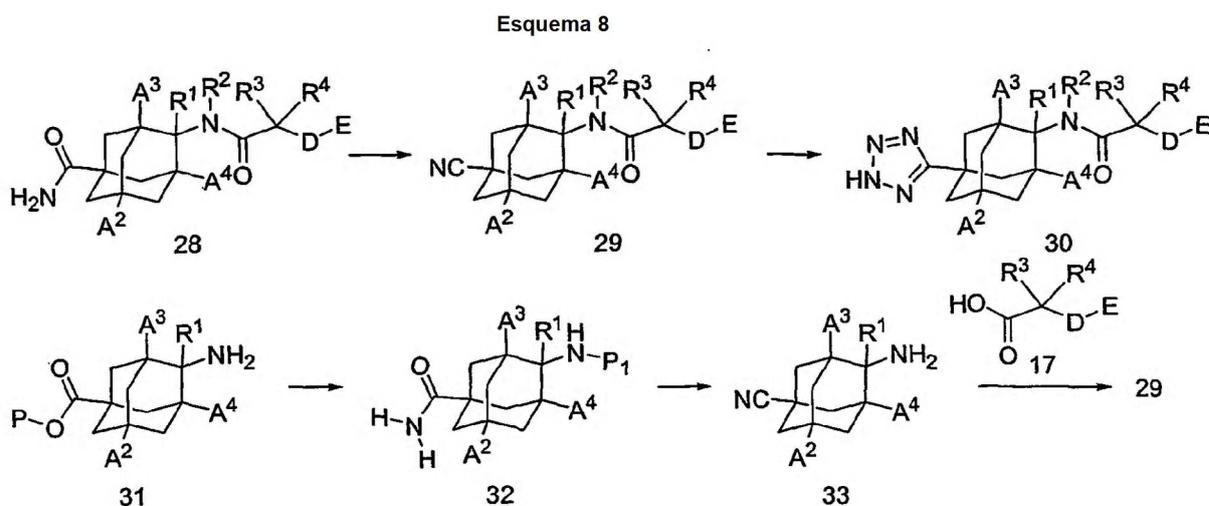


15 Los adamantanos sustituidos de fórmula general (25), (26) y (27), en las que  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , D y E son como se definen en la fórmula I, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 7.

20 Los adamantanos de fórmula general (22), en la que P es hidrógeno o un grupo protector de ácido tal como, pero sin limitación, alquilo  $C_1-C_6$ , arilo (sustituido o no sustituido) o arilalquilo (sustituido o no sustituido), se pueden convertir en aldehídos de fórmula (23) mediante (a) el tratamiento con un agente reductor tal como, pero sin limitación, hidruro de litio y aluminio, en un disolvente como el THF; y (b) el tratamiento del producto de la etapa (a) con un agente de oxidación tal como, pero sin limitación, TPAP, en presencia de NMO y en un disolvente como el dicloroetano.

25 Los aldehídos de adamantano de fórmula general (23) se pueden tratar con TosMIC y una base como t-BuOK en una mezcla de disolventes como DME y etanol, proporcionándose nitrilos de fórmula general (24). Los nitrilos de fórmula general (24) se pueden hidrolizar con hidróxido de potasio en un disolvente como etilenglicol, proporcionándose ácidos de fórmula general (25). Cuando se tratan con peróxido de hidrógeno e hidruro de sodio en una mezcla de disolventes como metanol y DMSO, los nitrilos de fórmula general (24) se pueden transformar en amidas de fórmula (26).

30 Los tetrazoles de fórmula (27) se pueden preparar a partir de adamantanos de fórmula general (24) cuando se tratan con reactivos como azida de sodio y bromuro de cinc en un disolvente como el agua y el isopropanol.



Los adamantanos sustituidos de fórmula general (30), en la que  $\text{A}^2, \text{A}^3, \text{A}^4, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{D}$  y  $\text{E}$  son como se definen en la fórmula (I), se pueden preparar como se muestra en el Esquema 8.

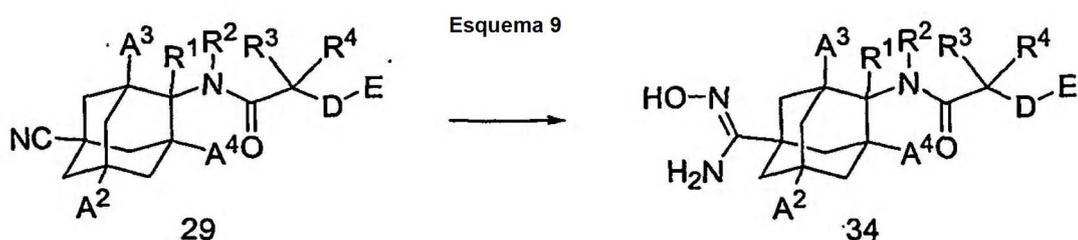
5

Los adamantanos sustituidos de fórmula general (28) se pueden deshidratar con un reactivo como TBTU en presencia de una base como isopropiletilamina en un disolvente como *N,N*-dimetilacetamida, proporcionándose nitrilos de fórmula general (29). Los nitrilos de fórmula general (29) se pueden tratar con reactivos como cloruro de trimetil-estaño y azida de sodio en un disolvente como tolueno, proporcionándose tetrazoles de fórmula general (30).

10

Alternativamente, las aminas de adamantano de fórmula general (31), en la que  $\text{P}$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , se pueden (a) tratar con un reactivo como CbzCl en un disolvente como diclorometano en presencia de una base como diisopropiletilamina; (b) tratar el producto resultante con un reactivo como KOTMS en un disolvente como THF; y (c) tratar el ácido de la etapa (b) con amoníaco o hidróxido de amonio en presencia de un reactivo como EDCI y HOBt, y una base como diisopropiletilamina en un disolvente como DMF, proporcionándose amidas de adamantano de fórmula general (32), en la que  $\text{P}$  es un grupo protector como  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ . Las amidas de fórmula general (32) se pueden (a) tratar con un reactivo como anhídrido trifluoroacético en un disolvente como diclorometano en presencia de una base como trietilamina; y (b) tratar el compuesto intermedio de la etapa (a) con un catalizador como  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  sobre carbono bajo una atmósfera de hidrógeno, proporcionándose aminas de fórmula (33). Las aminas de fórmula general (33) se pueden acoplar con ácidos de fórmula general (17) en presencia de un reactivo como HATU y una base como diisopropiletilamina en un disolvente como DMF, proporcionándose compuestos de fórmula general (29).

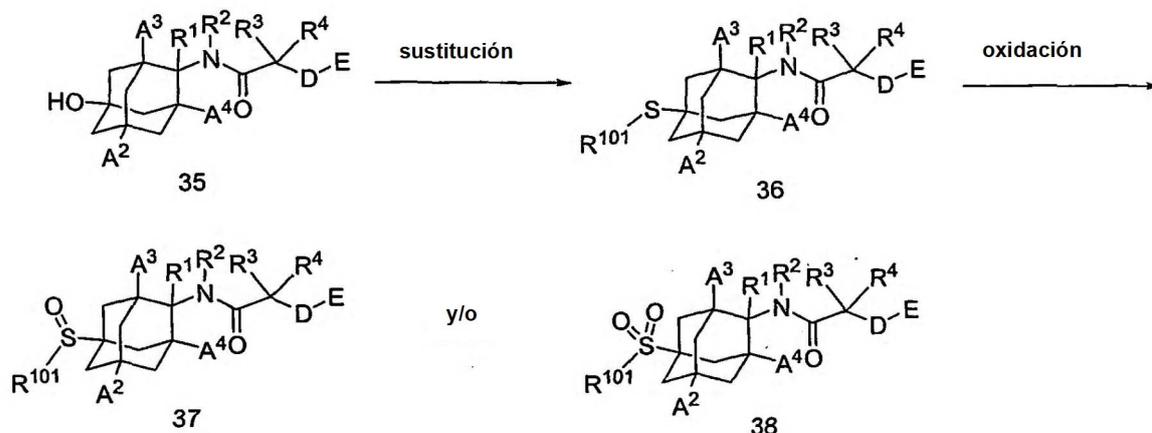
20



Los adamantanos sustituidos de fórmula general (34), en la que  $\text{A}^2, \text{A}^3, \text{A}^4, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{D}$  y  $\text{E}$  son como se definen en la fórmula (I), se pueden preparar mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula (29) con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente como DMSO en presencia de una base como diisopropiletilamina.

25

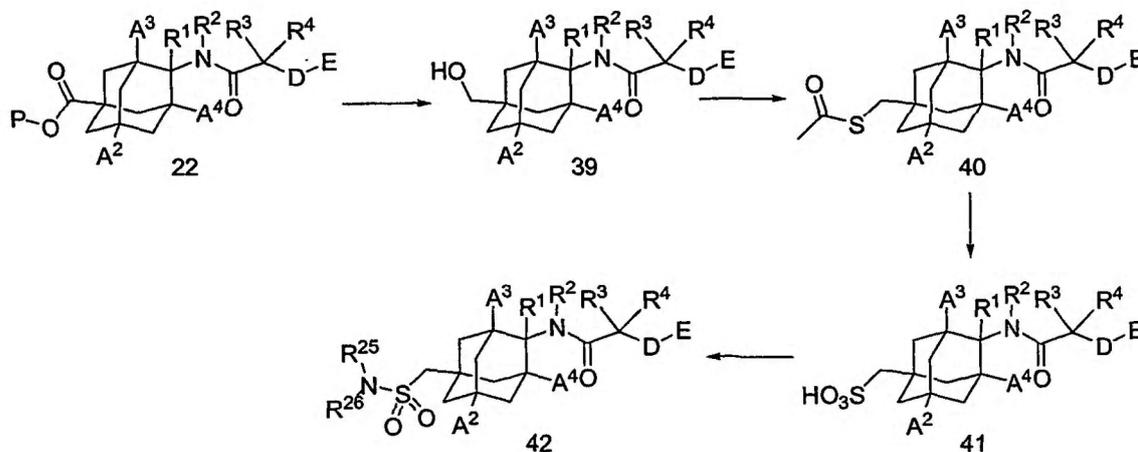
Esquema 10



Los adamantanos sustituidos de fórmula general (37) y (38), en la que A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, D y E son como se definen en la fórmula I, y R<sup>101</sup> es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 10.

Los adamantanos sustituidos de fórmula general (35) se pueden (a) tratar con anhídrido trifluoroacético en un disolvente como ácido trifluoroacético; y (b) tratar el producto de la etapa (a) con un tiol de fórmula R<sup>101</sup>SH a una temperatura elevada, comúnmente, a aproximadamente 120°C durante un período de aproximadamente 20 horas en un disolvente como ácido trifluoroacético, proporcionándose los tioéteres de fórmula general (36). Los tioéteres de fórmula general (36) se pueden oxidar con un agente de oxidación tal como, pero sin limitación, ácido 3-cloroperbenzoico en un disolvente tal como, pero sin limitación, diclorometano, proporcionándose sulfóxidos de fórmula general (37) y/o sulfonas de fórmula general (38).

Esquema 11



Los adamantanos sustituidos de fórmula general (42), en la que A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, D y E son como se definen en la fórmula (I), se pueden preparar como se muestra en el Esquema 11.

Los adamantanos sustituidos de fórmula general (22), en la que P es hidrógeno o un grupo protector de ácido tal como, pero sin limitación, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo (sustituido o no sustituido) o arilalquilo (sustituido o no sustituido), se pueden convertir en alcoholes de fórmula (39) mediante el tratamiento con un agente reductor tal como, pero sin limitación, hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente como el THF. La reacción de los alcoholes de fórmula general (39) con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base como piridina y en un disolvente como diclorometano proporciona el triflato intermedio que se puede aislar. El tratamiento del triflato con tioacetato de potasio en un disolvente como dimetilformamida proporciona adamantanos de fórmula general (40). Los tioacetatos de adamantano de fórmula general (40), cuando se tratan con un agente de oxidación tal como, pero sin limitación, peróxido de hidrógeno y una base como acetato de sodio en un disolvente como ácido acético proporcionan ácidos sulfónicos de fórmula general (41).

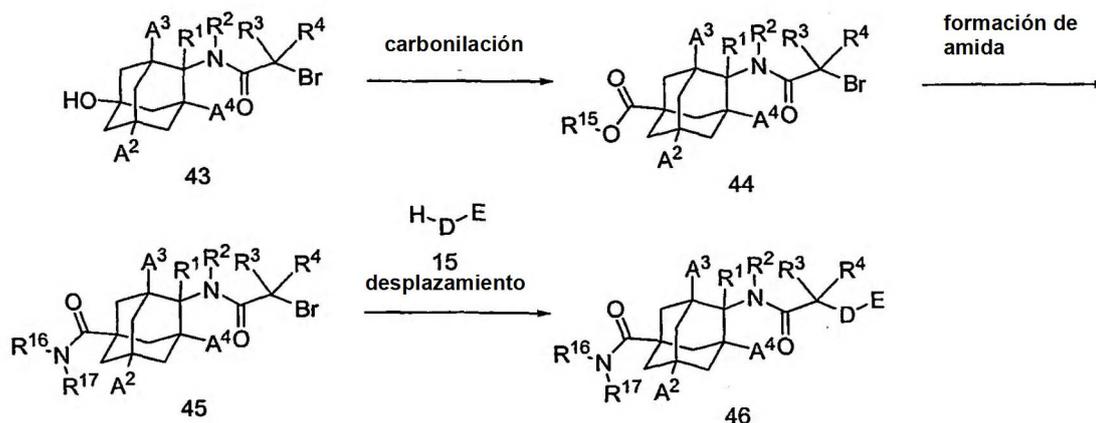
Los ácidos sulfónicos de fórmula general (41) se pueden acoplar con una amina de fórmula  $R^{25}R^{26}NH$ , en la que  $R^{25}$  y  $R^{26}$  son como se definen en la fórmula I, proporcionándose compuestos de fórmula (42). Los expertos en la técnica conocen numerosas condiciones de reacción para dicha conversión. Uno de dichos acoplamientos utiliza trifosgeno en presencia de una base como trietilamina con una cantidad catalítica de dimetilformamida en un disolvente como diclorometano, seguido de la adición de una amina de fórmula  $R^{25}R^{26}NH$ .

Los compuestos de fórmula (42), en la que  $W^5$  es como se define en la fórmula (I) distinto de hidrógeno y  $R^{26}$  es hidrógeno, o  $R^{25}$  y  $R^{26}$  son como se definen en la fórmula (I) distintos de hidrógeno, también se pueden obtener a partir de la mono o dialquilación de los compuestos de fórmula (42), en la que  $R^{25}$  y  $R^{26}$  son hidrógeno.

Se puede facilitar la monoalquilación con un reactivo de alquilación de fórmula  $R^{25}X_1$ , en la que  $R^{25}$  es metilo, bencilo y alilo, y  $X_1$  es un grupo saliente tal como, pero sin limitación, Cl, Br, I, trifalto o tosilato. La reacción se realiza generalmente en presencia de una base tal como, pero sin limitación, carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de cesio y similares) en un disolvente tal como, pero sin limitación, DMF, proporcionándose compuestos de fórmula (42), en la que  $R^{25}$  es metilo, bencilo y alilo, y  $R^{26}$  es hidrógeno. Además, la alquilación con  $R^{26}X_1$ , en la que  $R^{26}$  es metilo, bencilo y alilo, y  $X_1$  es como se define anteriormente, mediante las mismas condiciones de reacción anteriormente mencionadas, proporciona los compuestos de fórmula (42), en la que  $R^{25}$  y  $R^{26}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, bencilo y alilo. La reacción se puede realizar en etapas o *in situ* sin el aislamiento del producto de la monoalquilación.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (42), en la que  $R^{25}$  y  $R^{26}$  son idénticos y son como se definen en la fórmula (I) distintos hidrógeno, se pueden preparar a partir de la reacción de los compuestos de fórmula (42), en la que  $R^{25}$  y  $R^{26}$  son hidrógeno y aproximadamente dos equivalentes del agente de alquilación.

Esquema 12

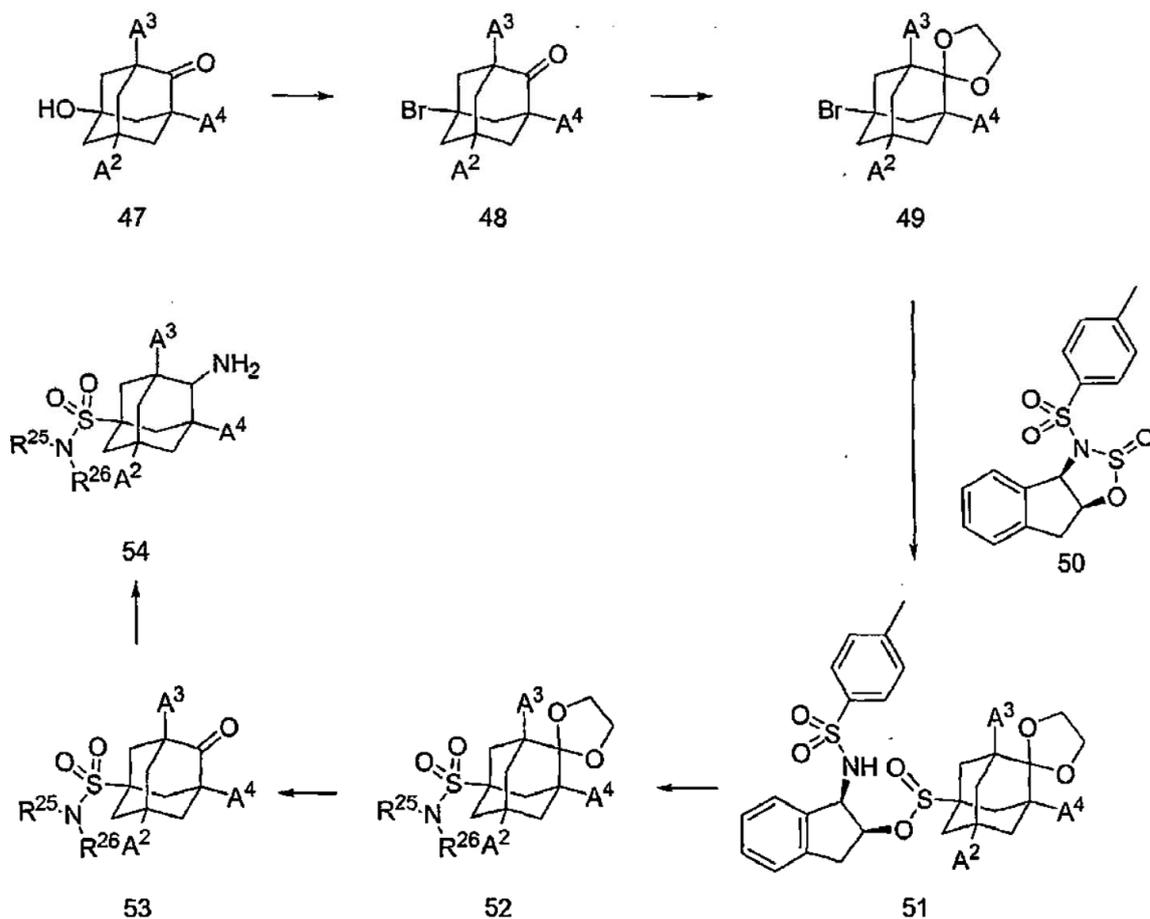


Los adamantanos sustituidos de fórmula general (46), en la que A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, D y E son como se definen en la fórmula (I), se pueden preparar como se muestra en el Esquema 12.

Los adamantanos sustituidos de fórmula general (43) se pueden carbonilar con ácido fórmico y óleum, y verter en una solución de fórmula  $R^{15}OH$ , proporcionándose un adamantano de fórmula general (44), en la que  $R^{15}$  es como se define en la fórmula (I). Los adamantanos de fórmula general (44), en la que  $R^{15}$  no es hidrógeno, se pueden convertir en adamantanos de fórmula (44), en la que  $R^{15}$  es hidrógeno mediante las metodologías enumeradas en T. W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" III ed. 1999, Wiley & Sons, Inc. Los ácidos resultantes se pueden acoplar a aminas de fórmula general  $R^{16}R^{17}NH$ , proporcionándose las amidas de fórmula (45) en presencia de reactivos de acoplamiento tales como, pero sin limitación, EDCI y HOBt, en un disolvente como diclorometano. Los adamantanos de fórmula general (45) se pueden tratar con alcoholes o tioles de fórmula general (15), en la que D es -O- o -S-, y E es como se define en la fórmula (I), en presencia de una base como carbonato de potasio en un disolvente como tolueno, proporcionándose adamantanos de fórmula general (46).

Los adamantanos de fórmula general (46), en la que D es -S-, se pueden convertir en compuestos de fórmula (46), en la que D es -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-, haciéndolos reaccionar con un agente de oxidación tal como, pero sin limitación, OXONE en un disolvente como metanol.

Esquema 13



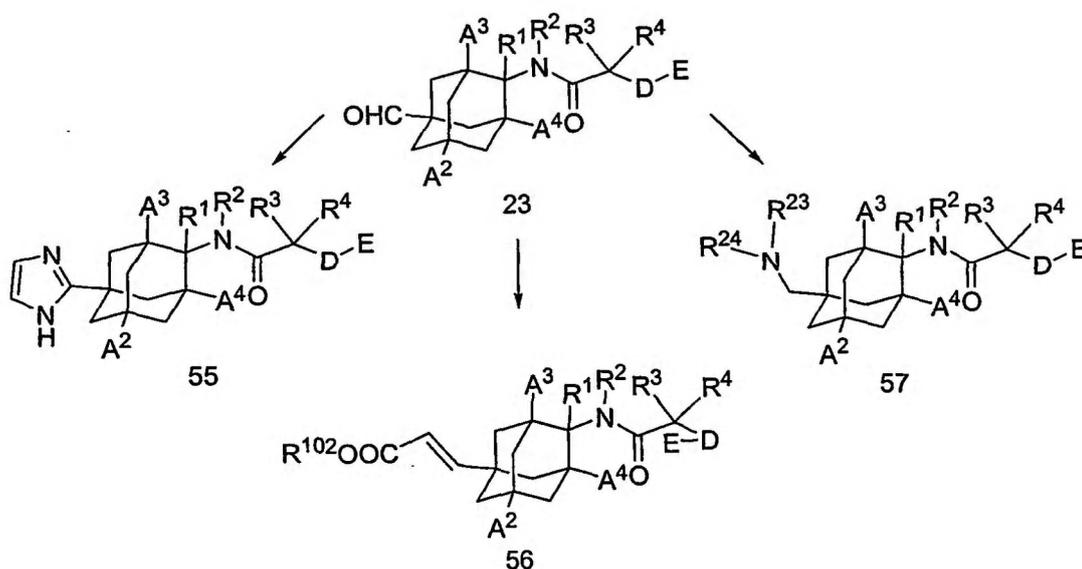
Los adamantanos sustituidos de fórmula general (54), en la que A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> son como se definen en la fórmula (I), se pueden preparar como se muestra en el Esquema 13.

5

Los adamantanos sustituidos de fórmula general (47) se pueden bromar con un reactivo como ácido bromhídrico en un disolvente como agua, proporcionándose bromuros de fórmula general (48). Los adamantanos de fórmula general (48), cuando se tratan con etilenglicol y una cantidad catalítica de un ácido como ácido *p*-toluenosulfónico en un disolvente como benceno proporcionan adamantanos de fórmula general (49). Los bromuros de fórmula general (49) se pueden (a) tratar con cinc de Rieke en un disolvente como tetrahidrofurano; y (b) seguido por el tratamiento con reactivo (50) (preparado como se describe en Han Z.; Krishnamurti, D.; Grover, P.; Fang, Q. K.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7880-7881) en un disolvente como tetrahidrofurano, proporcionándose adamantanos de fórmula general (51). Los adamantanos de fórmula general (51) se pueden tratar con amida de litio de fórmula LiNHR<sup>25</sup>R<sup>26</sup> (preparada *in situ* haciendo reaccionar amoniaco con litio o aminas de fórmula R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>NH, en la que R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> son distintos de hidrógeno, con *t*-butil-litio) en una mezcla de disolventes como amoniaco y tetrahidrofurano. Las sulfinamidas resultantes se pueden oxidar con un reactivo como tetróxido de osmio con un catalizador oxidante como NMO en un disolvente como tetrahidrofurano, proporcionándose sulfonamidas de fórmula general (52). Los adamantanos de fórmula general (52) se pueden descetalizar con reactivos como ácido clorhídrico en un disolvente como agua y tetrahidrofurano, proporcionándose cetonas de fórmula (53). Las cetonas de fórmula (53) se pueden tratar con aminas de fórmula R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>NH, seguidas de la reducción con reactivos reductores tales como, pero sin limitación, borohidruro de sodio o hidrógeno sobre Pd/C en un disolvente como metanol, proporcionándose aminas de fórmula general (54).

20

Esquema 14



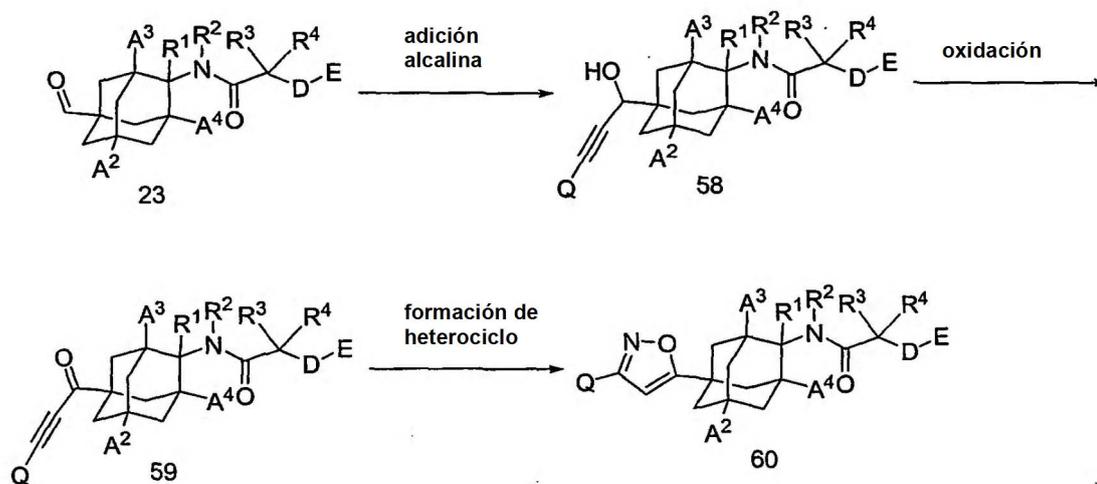
5 Los adamantanos sustituidos de fórmula general (55), (56) y (57), en las que  $R^{102}$  es hidrógeno, alquilo o arilo, y  $A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{23}, R^{24}, D$  y  $E$  son como se definen en la fórmula (I), se pueden preparar como se muestra en el Esquema 14.

Los adamantanos sustituidos de fórmula general (23) se pueden tratar con reactivos como amoníaco y glicoxal en un disolvente como agua, proporcionándose imidazoles de fórmula general (55).

10 La reacción de los compuestos de fórmula (23) con reactivo de Wittig tal como, pero sin limitación, trietilfosonoacetato y una base como hidruro de sodio en un disolvente como dimetoxietano proporciona ésteres de fórmula general (56), en la que  $R^{102}$  es alquilo o arilo. Los ésteres de fórmula general (56) se pueden escindir con hidróxido de litio en una mezcla de disolventes como tetrahidrofurano y agua, proporcionándose ácidos de fórmula general (56), en la que  $R^{102}$  es hidrógeno.

15 Los adamantanos de fórmula general (23) se pueden aminor reductoramente con aminas de fórmula general  $R^{23}R^{24}NH$  con un reactivo como triacetoxiborohidruro de sodio en presencia de un ácido como ácido acético en un disolvente como dicloroetano, proporcionándose aminas de fórmula general (57).

Esquema 15



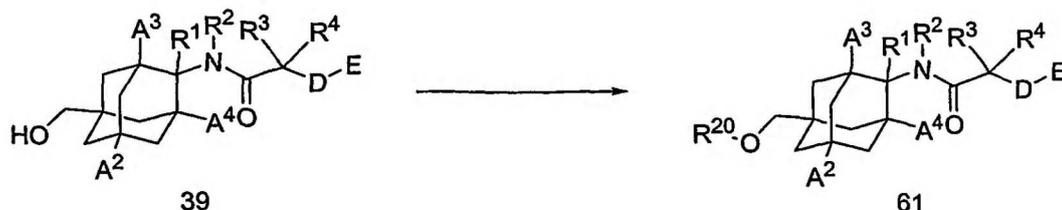
20 Los adamantanos sustituidos de fórmula general (60), en la que  $A^2, A^3, A^4, R^1, R^2, R^3, R^4, D$  y  $E$  son como se definen en la fórmula I y  $Q$  es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 15.

Los adamantanos sustituidos de fórmula general (23) se pueden tratar con un reactivo como cloruro de acetiln magnesio en un disolvente como THF, proporcionándose alcoholes de fórmula general (58). Los alcoholes de

adamantano de fórmula general (58) se pueden oxidar con un reactivo como peryodinato de Dess-Martin en un disolvente como diclorometano, proporcionándose alquinonas de fórmula general (59). Las alquinonas de fórmula general (59) se pueden hacer reaccionar con un reactivo como clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base como carbonato de potasio en un disolvente como isopropanol, proporcionándose heterociclos de fórmula general (60).

5

Esquema 16

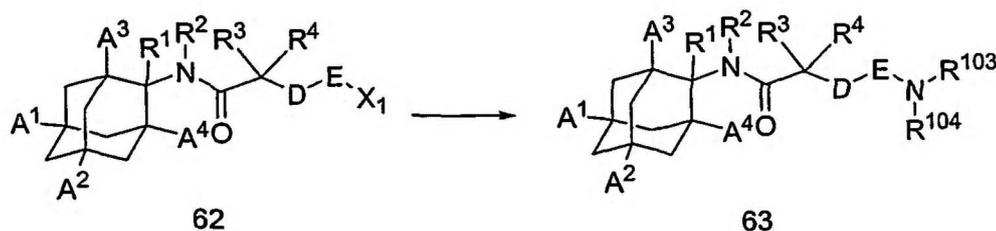


Los adamantanos sustituidos de fórmula general (61), en la que  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{20}$ , D y E son como se definen en la fórmula (I), se pueden preparar como se muestra en el Esquema 16.

10

Los adamantanos de fórmula general (39) se pueden alquilar con un reactivo de fórmula  $R^{20}X_1$ , en la que  $X_1$  es un haluro u otro grupo saliente como bromuro, yoduro, tosilato o triflato en presencia de una base como hidruro de sodio en un disolvente como dimetilformamida, produciéndose éteres de fórmula general (61).

Esquema 17



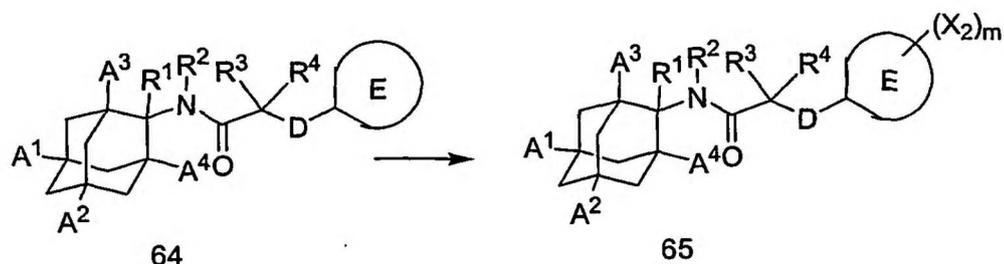
15

Los adamantanos sustituidos de fórmula general (63), en la que E es arilo o heteroarilo y  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y D son como se definen en la fórmula (I), y  $R^{103}$  y  $R^{104}$  son alquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilo, o  $R^{103}$  y  $R^{104}$  combinados con el átomo al que están unidos forman un heterociclo o heteroarilo, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 17.

20

Los adamantanos sustituidos de fórmula general (62), en la que  $X_1$  es haluro o triflato se pueden acoplar con aminas de fórmula  $NHR^{103}R^{104}$  con una combinación de reactivos como yoduro de cobre y *N,N*-dimetilglicina en un disolvente como DMSO bajo calentamiento con microondas, proporcionándose los adamantanos de fórmula general (63).

Esquema 18



25

Los adamantanos sustituidos de fórmula general (65), en la que m es 1 ó 2,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y D son como se definen en la fórmula (I), E es arilo o heteroarilo, y  $X_2$  es halógeno, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 18.

30

Los adamantanos de fórmula general (64) se pueden halogenar con un reactivo como *N*-bromosuccinimida en presencia de un ácido como HBr en un disolvente como diclorometano, proporcionándose arilhaluros de fórmula general (65).

Se entiende que los esquemas descritos en la presente memoria pretenden ser ilustrativos y que, en el ámbito de la invención, se incluye la experimentación rutinaria que engloba la manipulación apropiada de la secuencia de la ruta sintética, la protección de cualquier funcionalidad química que no sea compatible con las condiciones de reacción y la desprotección. Los expertos en la técnica conocen la protección y desprotección de ácidos carboxílicos y aminas, pudiéndose encontrar referencias de las mismas en "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, P. G. M. Wuts, III edición, 1999, Wiley & Sons, Inc.

Los compuestos y procedimientos de la presente invención se entenderán mejor con referencia a los siguientes ejemplos que pretenden ser ilustrativos, y no restrictivos, del alcance de la invención. Además, todas las citas de la presente memoria se incorporan por referencia.

Los compuestos de la invención se nombraron con ACD/ChemSketch versión 5.01 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o recibieron nombres conforme a la nomenclatura ACD. Los isómeros de los sistemas de anillos de adamantano se nombraron conforme a las convenciones comunes. Dos sustituyentes de alrededor de un anillo sencillo del sistema de anillos de adamantano se designan como de configuración relativa *Z* o *E* (véase, por ejemplo, C. D. Jones, M. Kasej, R. N. Salvatore, W. J. le Noble *J. Org. Chem.* 63: 2758-2760, 1998).

#### 20 Ejemplo 1

##### Amida de ácido E-4-[2-metil-2-(4-(trifluorometil-benciloxi)-propionilamino]-adamantano-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento explicado resumidamente en el Ejemplo 1D y 1E, sustituyendo el alcohol 4-(trifluorometil)bencilico con fenol. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 7,73 (d, J = 8,11 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,11 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,78 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 1,88 (s, 2H), 1,76 - 1,85 (m, 5 H), 1,72 (s, 2H), 1,59 (d, J = 13,10 Hz, 2H), 1,39-1,44 (m, 8 H). EM (IES+)  $m/z$  439 (M+H) $^+$

#### 30 Ejemplo 2

##### Ácido E-4-[2-metil-2-(2-metil-ciclohexiloxi)-propionilamino]-adamantano-1-carboxílico

Se agitó una suspensión bifásica de metiléster de ácido E-4-(2-bromo-2-metil-propionilamino)-adamantano-1-carboxílico (71,6 mg, 0,2 mmoles), 2-metilciclohexanol (0,033 ml, 0,24 mmoles) y bromuro de tetrabutilamonio (6 mg, 0,02 mmoles) en DCM (1,0 ml) y NaOH acuoso al 50% (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Una vez diluida la mezcla de reacción con DCM, se neutralizó con HCl 3N y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con agua (3 x 2 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionándose el metiléster en bruto del compuesto del título que se purificó mediante CLAR de fase inversa y se hidrolizó con NaOH acuoso 2N, THF y etanol (2:1:1, 2 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera respectivamente, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionándose el compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 11,77-12,49 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 6,75 Hz, 1H), 3,19-3,28 (m, 1H), 0,98-1,96 (m, 28H), 0,85 - 0,96 (m, 3 H). EM (IES+)  $m/z$  378 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 3

##### Ácido E-4-[metil-2-(3-metil-ciclohexi)-propionilamino]-adamantano-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento explicado resumidamente en el Ejemplo 3, sustituyendo el 3-metil-ciclohexanol con 2-metilciclohexanol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 11,70-12,38 (m, 1H), 7,16 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,41 -3,53 (m, 1H), 1,33-1,96 (m, 18H), 1,05-1,31 (m, 8H), 0,66-0,99 (m, 5H). EM (IES+)  $m/z$  378 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 4

##### Ácido E-4-(2-cicloheptiloxi-2-metil-propionilamino)-adamantano-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento explicado resumidamente en el Ejemplo 3, sustituyendo el cicloheptanol con 2-metilciclohexanol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 11,85-12,35 (m, 1H), 7,21 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 3,70- 55 3,88 (m, 2H), 1,37-1,96 (m, 25H), 1,27 (s, 6 H). EM (IES+)  $m/z$  378 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 5

##### Ácido E-4-(2-(ciclohexilmetoxi)-2-metil-propionilamino)-adamantano-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento explicado resumidamente en el Ejemplo 3, sustituyendo el ciclohexilmetanol con 2-metilciclohexanol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 11,70-12,50 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 6,14 Hz, 2H), 1,41-1,95 (m, 19H), 1,26 (s, 6 H), 0,90-1,25 (m, 5H). EM (IES+)  $m/z$  378 (M+H) $^+$ .

5

Ejemplo 6Amida de ácido E-4-[2-metil-2-(4-metil-ciclohexiloxi)-propionilamino]-adamantano-1-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó según el procedimiento explicado resumidamente en el Ejemplo 3 y 1E, sustituyendo el 4-metilciclohexanol con 2-metilciclohexanol. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 7,14 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,72 -3,82 (m, 1H), 3,39-3,50 (m, 1H), 1,19-1,96 (m, 26H), 0,91-1,05 (m, 2H), 0,81-0,89 (m, 3H). EM (IES+)  $m/z$  377 (M+H) $^+$ .

15 Ejemplo 37E-4-((2-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]-2-metilpropanoil)amino)adamantano-1-carboxamidaEjemplo 7A

20

Ácido 2-(5-Bromo-piridin-2-iloxi)-2-metil-propiónico

## Etapa A

25 A una solución agitada y enfriada (0°C) de metiléster de ácido 2-hidroxi-2-metil-propiónico (2,6 ml, 22,70 mmol) y 5-bromo-2-fluoro-piridina (3,32 g, 18,92 mmol) en THF (26 ml) y DMPU (13 ml), se añadió NaH en porciones (1 g, 60% en aceite, 24,59 mmol). Tras la adición, se calentó la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Luego se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado para detener la reacción y se usó  $\text{Et}_2\text{O}$  para dividir la mezcla. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtró. Tras concentrar, se purificó el residuo sobre gel de sílice usando EtOAc al 20%/hexano y se concentró, dando un aceite transparente.

30

## Etapa B

35 Se disolvió el producto de la Etapa A (1,56 g, 5,71 mmol) en THF (30 ml), y se añadió KOTMS (1,1 g, 8,57 mmol) en una porción. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 ml) y agua (40 ml) a la reacción para dividir la mezcla. Se separaron las fases y se acidificó la fase acuosa con solución de  $\text{NaHSO}_4$  al 10% y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

40 Ejemplo 7BE-4-((2-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]-2-metilpropanoil)amino)adamantano-1-carboxamida

## Etapa A

45

Se añadió HATU (2,46 g, 6,48 mmol) en una porción a una solución del producto de la Etapa B del Ejemplo 30A (1,40 g, 5,40 mmol), el producto del Ejemplo 7B (1,45 g, 5,95 mmol) y DIPEA (2,82 ml, 16,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (20 ml). Se dejó agitar la solución resultante a temperatura ambiente durante una noche antes de diluirla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con solución de  $\text{NaHSO}_4$  acuosa,  $\text{NaOH}$  1M, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. Se purificó el residuo sobre gel de sílice usando EtOAc al 30%/hexanos y se concentró, dando un aceite.

50

## Etapa B

55 Al producto de la Etapa A (2,27 g, 5,04 mmol) en THF (15 ml), se añadió KOTMS (1,42 g, 11,08 mmol) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante una noche antes de diluirla con  $\text{Et}_2\text{O}$  y agua. Se separaron las fases y se acidificó la fase acuosa con solución de  $\text{NaHSO}_4$  y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporaron, dando un sólido blanco.

## Etapa C

60

Se añadió EDCI (1,40 g, 7,25 mmol) a una solución del producto de la Etapa B (2,17 g, 4,84 mmol), HOBt (1,17 g, 8,71 mmol), DIPEA (2,5 ml, 14,4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (20 ml). Se dejó agitar la solución resultante a temperatura ambiente durante 1 h antes de añadir una solución de  $\text{NH}_3$  (12 ml, 2M en iPrOH). Se agitó la mezcla durante 2 horas a 25°C, se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con solución de  $\text{NaHSO}_4$ ,  $\text{NaOH}$  1M, salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. Se purificó el residuo sobre gel de sílice usando MeOH al 5%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8,11 (d, J = 2,52 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,74; 2,60 Hz, 1H), 6,84 (d,

65

J = 8,74 Hz, 1H), 3,89-3,92 (m, 1H), 1,91-1,99 (m, 6H), 1,83 (s, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,41-1,62 (m, 4H). EM (IES+)  $m/z$  436 (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 8

5

(E)-4-[(2-Metil-2-[[5-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-iloxi]propanoil)amino]adamantano-1-carboxamida

10

15

Se disolvieron Cul (10,5 mg, 0,055 mmol), *N,N*-dimetilglicina (11,3 mg, 0,109 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (76 mg, 0,549 mmol), pirazol (22 mg, 0,329 mmol) y el producto de la Etapa C del Ejemplo 30B (80 mg, 0,183 mmol) en DMSO (1 ml), y se calentó la mezcla resultante en un instrumento para microondas Emry Optimize de Personal Chemistry a 160°C durante 20 minutos. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se filtró a través de un lecho corto de sílice y, tras evaporar, se purificó el residuo mediante CLAR en fase inversa con CH<sub>3</sub>CN/TFA al 0,1% en agua, dando el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 1,40-1,64 (m, 4H), 1,66-1,76 (m, 7H), 1,77-1,87 (m, 3H), 1,90-2,04 (m, 7H), 3,93 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 2,54; 1,86 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,99; 2,88 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,71 Hz, 1H). EM (IES+)  $m/z$  424,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Datos biológicos:

20

#### Medición de las constantes de inhibición:

25

30

35

40

Se evaluó la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad enzimática de 11 $\beta$ -HSD-1 *in vitro* en un ensayo de proximidad de centelleo (SPA). Se incubaron sustrato de cortisona valorada, cofactor NADPH y compuesto valorado con enzima 11 $\beta$ -HSD-1 humana truncada (24-287AA) a temperatura ambiente para permitir que se produjera la conversión en cortisol. Se detuvo la reacción añadiendo un inhibidor inespecífico de 11 $\beta$ -HSD-1, ácido 18 $\beta$ -glicirretínico. Se capturó el cortisol valorado mediante una mezcla de un anticuerpo monoclonal anti-cortisol y perlas de SPA revestidas con anticuerpos antimurinos. Se agitó la placa de reacción a temperatura ambiente y luego se midió la radiactividad unida a las perlas de SPA en un contador de centelleo  $\beta$ . El ensayo de 11 $\beta$ -HSD-1 se llevó a cabo en placas de microvaloración de 96 pocillos en un volumen total 220  $\mu$ l. Para iniciar el ensayo, se añadieron a los pocillos 188  $\mu$ l de mezcla patrón que contenía <sup>3</sup>H-cortisona 17,5nM, cortisona 157,5nM y NADPH 181mM. Para dirigir la reacción en sentido directo, también se añadió G-6-P 1mM. Se disolvió el compuesto sólido en DMSO para preparar un cultivo patrón 10mM, seguido de una dilución por 10 con DMSO al 3% en tampón de Tris/EDTA (pH 7,4). Luego se añadieron 22  $\mu$ l de compuestos valorados por triplicado al sustrato. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 10  $\mu$ l de 0,1 mg/ml de lisados de *E. coli* que sobreexpresaban la enzima 11 $\beta$ -HSD-1. Tras agitar e incubar las placas durante 30 minutos a temperatura ambiente, se detuvieron las reacciones añadiendo 10  $\mu$ l de ácido glicirretínico 1mM. Se capturó el producto, el cortisol valorado, mediante la adición de 10  $\mu$ l de anticuerpos monoclonales anti-cortisol 1 $\mu$ M y 100  $\mu$ l de perlas de SPA revestidas con anticuerpos antimurinos. Tras agitar durante 30 minutos, se leyeron las placas en un contador de centelleo líquido TopCount. El porcentaje de inhibición se calculó en base al fondo y la señal máxima. Los pocillos que contenían sustrato sin compuesto ni enzima se usaron como fondo, mientras que los pocillos que contenían sustrato y enzima sin ningún compuesto se consideraron la señal máxima. Se calculó así el porcentaje de inhibición de cada compuesto con respecto a la señal máxima, y se generaron curvas de CI<sub>50</sub>. Este ensayo también se aplicó a 11 $\beta$ -HSD-2, mediante el que se usaron cortisol valorado y NAD<sup>+</sup> como sustrato y cofactor respectivamente.

45

Los compuestos de la presente invención son activos en el ensayo de 11 $\beta$ -HSD-1 anteriormente descrito y muestran selectividad por la 11 $\beta$ -HSD-1 humana frente a la 11 $\beta$ -HSD-2 humana como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1. Actividad de 11 $\beta$ -HSD-1 y 11 $\beta$ -HSD-2 para los compuestos representativos

Compuesto	CI <sub>50</sub> (nM) de 11 $\beta$ -HSD-1	CI <sub>50</sub> (nM) de 11 $\beta$ -HSD-2
A	28	> 10.000
B	35	10.000
C	35	
D	34	
E	72	29.000
F	24	32.000
G	44	11.000
H	40	2.600
I	38	15.000
J	45	37.000
K	18	35.000
L	45	59.000
M	43	21.000
N	41	>100.000
O	96	100.000
P	41	>100.000

Compuesto	Cl <sub>50</sub> (nM) de 11β-HSD-1	Cl <sub>50</sub> (nM) de 11β-HSD-2
Q	29	10.000
R	68	65.000
S	53	10.000
T	28	10.000
U	26	14.000
V	89	90.000
w	48	18.000
X	30	>100.000
Y	30	>100.000
Z	89	>100.000

Los datos de la Tabla 1 demuestran que los compuestos A, B, C, D y E son activos en el ensayo de SPA enzimático de 11β-HSD-1 anteriormente descrito y que el compuesto analizado mostró selectividad por 11β-HSD-1 frente a 11β-HSD-2. Los inhibidores de 11β-HSD-1 de la presente invención tienen en general una constante de inhibición Cl<sub>50</sub> de menos del 600nM y, preferentemente, de menos de 50nM. Los compuestos son preferentemente selectivos, con una constante de inhibición Cl<sub>50</sub> contra 11β-HSD-2 mayor de 1000nM y, preferentemente, mayor de 10.000nM. Generalmente, la relación entre la IC<sub>50</sub> de 11β-HSD-2 y de 11β-HSD-1 de un compuesto es al menos de 10 o mayor y, preferentemente, de 100 o mayor.

#### 10 Estabilidad metabólica

Condiciones de la incubación:

Examen de la estabilidad metabólica: se incubó cada sustrato (10μM) con proteína microsómica (0,1-0,5 mg/ml) en tampón de fosfato de potasio 50mM (pH 7,4) en una placa de 48 pocillos. Se inició la reacción enzimática mediante la adición de NADPH 1mM, luego se incubó a 37°C en una incubadora de Forma Scientific (Marietta, OH, EE.UU.) con una agitación suave. Se detuvieron las reacciones mediante la adición de 800 μl de ACN/MeOH (1:1, v/v) que contenían 0,5μM de patrón interno (IS) tras una incubación de 3 min. Luego se filtraron las muestras usando filtración de 96 pocillos Captiva (Varian, Lake Forest, CA, EE.UU.) y se analizaron mediante EM-CL (espectrometría de masas). Se realizaron incubaciones microsómicas de hígado por duplicado.

Análisis de EM-CL:

Se determinó el precursor que quedaba en la mezcla de incubación mediante EM-CL. El sistema de EM-CL consistió en Agilent serie 1100 (Agilent Technologies, Waldbronn, Alemania) y API 2000 (MDS SCIEX, Ontario, Canadá). Se usó un Luna C8(2) (50 x 2,0 mm, tamaño de partícula 3μm, Phenomenex, Torrance, CA, EE.UU.) para cuantificar cada compuesto a temperatura ambiente. La fase móvil consistió en (A): NH<sub>4</sub>AC 10mM (pH 3,3) y (B): ACN al 100% y se administró a un caudal de 0,2 ml/min. La elución se realizó con un gradiente lineal de B al 0-100% durante 3 min, manteniendo luego B al 100% durante 4 min y volviendo a A al 100% durante 1 min. Se equilibró la columna durante 7 min antes de la siguiente inyección.

Las relaciones de las áreas de los picos (cada sustrato con respecto a IS) en cada tiempo de incubación se expresaron como el porcentaje de las relaciones (cada sustrato con respecto a IS) de las muestras control (incubación de 0 min). El precursor que quedaba en la mezcla de incubación se expresó como el porcentaje de los valores a una incubación de 0 min. Se calculó el porcentaje de renovación con la siguiente ecuación (% de renovación = renovación del 100% - % del resto de precursor) y se registra como el porcentaje de renovación en la Tabla 2.

Tabla 2. Estabilidad metabólica cromosómica

Compuesto	Renovación microsómica de hígado humano (%)	Renovación microsómica de hígado murino (%)
A	19	37
B	47	25
E	0	0
EE	88	86

Los compuestos A, B y E contienen un adamantano sustituido, mientras que el anillo de adamantano del compuesto EE está sin sustituir. Los datos de estabilidad metabólica microsómica de la Tabla 2 demuestran que los compuestos de adamantano sustituidos de la presente invención pueden presentar un aumento de la estabilidad metabólica en comparación con los compuestos de adamantano no sustituidos, lo que puede conducir a semividas *in vivo* más largas y a ventajas farmacocinéticas frente a los adamantanos no sustituidos.

Mecanismo bioquímico

Los glucocorticoides son hormonas esteroideas que desempeñan un importante papel en la regulación de múltiples procesos fisiológicos en una amplia selección de tejidos y órganos. Por ejemplo, los glucocorticoides son potentes reguladores del metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Una acción excesiva de los glucocorticoides puede conducir a resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, dislipidemia, obesidad visceral e hipertensión. El cortisol es la forma activa principal y la cortisona la forma inactiva principal de los glucocorticoides en seres humanos, mientras que la corticosterona y la deshidrocorticosterona son la forma activa e inactiva principales en roedores.

Antes se creía que los principales determinantes de la acción de los glucocorticoides eran la concentración de hormona en circulación y la densidad de los receptores de glucocorticoides en los tejidos diana. En la última década, se descubrió que los niveles de glucocorticoides en los tejidos también pueden estar controlados por las enzimas 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasas (11 $\beta$ -HSD). Hay dos isozimas 11 $\beta$ -HSD que tienen diferentes afinidades por los sustratos y cofactores. La enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 $\beta$ -HSD-1) es una enzima de baja afinidad con  $K_m$  por la cortisona en el intervalo micromolar, que prefiere a NADPH/NADP<sup>+</sup> (nicotinamida adenina dinucleótido) como cofactores. La 11 $\beta$ -HSD-1 se expresa ampliamente y, particularmente, se encuentran altos niveles de expresión en hígado, cerebro, pulmón, tejido adiposo y células del músculo liso vascular. Los estudios *in vitro* indican que la 11 $\beta$ -HSD-1 puede actuar como reductasa y como deshidrogenasa. Sin embargo, muchos estudios han demostrado que es predominantemente una reductasa *in vivo* y en células intactas. Convierte los 11-cetoglucocorticoides (i.e., cortisona y deshidrocorticosterona) en 11-hidroxiglucocorticoides activos (i.e., cortisol o corticosterona) y, por tanto, amplifica la acción de los glucocorticoides con especificidad tisular.

Sólo con un 20% de homología con la 11 $\beta$ -HSD-1, la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (11 $\beta$ -HSD-2) es dependiente de NAD<sup>+</sup>, una deshidrogenasa de alta afinidad con una  $K_m$  por el cortisol en el intervalo nanomolar. La 11 $\beta$ -HSD-2 se encuentra fundamentalmente en tejidos diana mineralocorticoides tales como riñón, colon y placenta. La acción de los glucocorticoides está mediada por la unión de los glucocorticoides a receptores tales como los receptores de mineralocorticoides y los receptores de glucocorticoides. Mediante la unión a su receptor, el mineralocorticoide principal, la aldosterona, controla el equilibrio de agua y sales en el organismo. Sin embargo, los receptores de mineralocorticoides tienen una alta afinidad tanto por el cortisol como por la aldosterona. La 11 $\beta$ -HSD-2 convierte el cortisol en cortisona inactiva, evitando por tanto que los receptores de mineralocorticoides no selectivos se expongan a altos niveles de cortisol. Las mutaciones del gen que codifica la 11 $\beta$ -HSD-2 provocan el Síndrome de Exceso de Mineralocorticoides Aparente (AME), que es un síndrome congénito que provoca hipocalcemia e hipertensión severa. Los pacientes de AME tienen niveles elevados de cortisol en los tejidos diana mineralocorticoides debido a la reducción de la actividad de 11 $\beta$ -HSD-2. Los síntomas del AME también pueden ser inducidos por la administración de inhibidor de 11 $\beta$ -HSD-2, ácido glicirretínico. La actividad de 11 $\beta$ -HSD-2 en la placenta es probablemente importante para proteger el feto de la exposición excesiva a los glucocorticoides maternos, lo que puede dar lugar a hipertensión, intolerancia a la glucosa y retraso del crecimiento. Debido a los posibles efectos secundarios derivados de la inhibición de 11 $\beta$ -HSD-2, la presente invención describe los inhibidores selectivos de 11 $\beta$ -HSD.

Los niveles y/o la actividad de los glucocorticoides pueden contribuir a numerosos trastornos, entre los que se incluyen diabetes de tipo II, obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión. La administración de los compuestos de la presente invención disminuye el nivel de cortisol y de otros 11 $\beta$ -hidroxiesteroides en los tejidos diana, reduciendo así los efectos de la actividad de los glucocorticoides en tejidos diana clave. La presente invención se podría usar para el tratamiento, el control, la mejora, la prevención, el retraso de la aparición o la reducción del riesgo de desarrollar las enfermedades y afecciones que se describen en la presente memoria.

Como los glucocorticoides son potentes reguladores del metabolismo de la glucosa y de los lípidos, la acción de los glucocorticoides puede contribuir o dar lugar a resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, dislipidemia, obesidad visceral e hipertensión. Por ejemplo, el cortisol antagoniza el efecto de la insulina en el hígado provocando una reducción de la sensibilidad a la insulina y un aumento de la gluconeogénesis. Por lo tanto, los pacientes que ya padecen intolerancia a la glucosa tienen una mayor probabilidad de desarrollar diabetes de tipo 2 en presencia de niveles anormalmente altos de cortisol. En Estudios previos (B. R. Walker *et al.*, *J. of Clin. Endocrinology and Met.*, 80: 3155-3159, 1995), se ha demostrado que la administración de inhibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 no selectivo, carbenoxolona, mejora la sensibilidad a la insulina en los seres humanos. Por lo tanto, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 puede tratar, controlar, mejorar, retrasar o prevenir la aparición de la diabetes tipo 2.

Se ha demostrado que la administración de glucocorticoides *in vivo* reduce la secreción de insulina en ratas (B. Billaudel *et al.*, *Horm. Metab. Res.* 11: 555-560, 1979). También se ha publicado que la conversión de la deshidrocorticosterona en corticosterona realizada por la 11 $\beta$ -HSD-1 inhibe la secreción de insulina de los linfocitos  $\beta$  pancreáticos murinos aislados (B. Davani *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 275:34841-34844, 2000), y que la incubación de islotes aislados con un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 mejora de la secreción de la insulina estimulada por la glucosa (H Orstater *et al.*, *Diabetes Metab. Res. Rev.* 21: 359-366, 2005). Por lo tanto, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 puede tratar, controlar, mejorar, retrasar o prevenir la aparición de la diabetes de tipo 2 mediante la mejora de la secreción de la insulina estimulada por la glucosa en el páncreas.

La obesidad abdominal se asocia estrechamente con la intolerancia a la glucosa (C.T. Montague *et al.*, *Diabetes*, 49: 883-888, 2000), hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y otros factores del síndrome metabólico (también conocidos como síndrome del cromosoma X), como la hipertensión sanguínea, VLDL elevado y HDL reducido. Hay muchos datos en animales que apoyan el papel de 11 $\beta$ -HSD-1 en la patogénesis del síndrome metabólico (Masuzaki, *et al.*, *Science*. 294: 2166-2170, 2001; Paterson, J. M., *et al.*; *Proc Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 101: 7088-93, 2004; Montague y O'Rahilly. *Diabetes*. 49: 883-888, 2000). Por lo tanto, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 puede tratar, controlar, mejorar, retrasar o prevenir la aparición de la obesidad. El tratamiento a largo plazo con un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 también puede ser útil para retrasar el inicio de la obesidad, o quizás para prevenirla por completo si los pacientes usan un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 en combinación con una dieta, ejercicio, o simultánea o consecutivamente con otros enfoques farmacológicos.

Mediante la reducción de la resistencia a la insulina y/o el mantenimiento de la glucosa en suero a concentraciones normales y/o la reducción de la obesidad, los compuestos de la presente invención también tienen utilidad en el tratamiento y la prevención de las afecciones que acompañan a la diabetes de tipo 2 y la resistencia a la insulina, incluyendo el síndrome metabólico o el síndrome del cromosoma X, obesidad, hipoglucemia reactiva y dislipidemia diabética.

La 11 $\beta$ -HSD-1 está presente en múltiples tejidos, entre los que se incluyen el músculo liso vascular, en los que se cree que los niveles de glucocorticoides locales aumentan la resistencia a la insulina, conduciendo a las reducciones de la producción de óxido nítrico y a la potenciación de los efectos vasoconstrictores tanto de las catecolaminas como de la angiotensina II (M. Pirpiris *et al.*, *Hypertension*, 19:567-574, 1992, C. Komel *et al.*, *Steroids*, 58: 580-587, 1993, B. R. Walker y B. C. Williams, *Clin. Sci.* 82:597-605, 1992; Hodge, G. *et al Exp. Physiol* 87: 1-8, 2002). Los altos niveles de cortisol en los tejidos donde está presente el receptor de mineralocorticoides pueden provocar hipertensión, como se observa en los pacientes del síndrome de Cushing (Véase, D. N. Orth, *N. Engl. J. Med.* 332:791-803, 1995, M. Boscaro, *et al.*, *Lancet*, 357: 783-791, 2001, X. Bertagna, *et al.*, "Cushing's Disease". En: Melmed S., Ed. "The Pituitary". II ed. Maiden, MA: Blackwell; 592-612, 2002). Los ratones transgénicos que sobreexpresan 11 $\beta$ -HSD-1 en el hígado y la grasa también son hipertensos, un fenotipo que se cree que resulta de la activación de los glucocorticoides del sistema renina-angiotensina (Paterson, J. M. *et al.*, *PNAS*. 101: 7088-93, 2004; Masuzaki, H. *et al.*, *J. Clin. Invest.* 112: 83-90, 2003). Por lo tanto, la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 puede tratar, controlar, mejorar, retrasar o prevenir la aparición de la hipertensión.

El síndrome de Cushing es un trastorno metabólico que pone en peligro la vida caracterizado por niveles de glucocorticoides sostenidos y elevados provocados por la producción endógena y excesiva de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales. Las características típicas del síndrome de Cushing incluyen obesidad central, diabetes y/o resistencia a la insulina, cara de luna llena, joroba de búfalo, adelgazamiento de la piel, dislipidemia, osteoporosis, disminución de la capacidad cognitiva, demencia, hipertensión, privación del sueño y aterosclerosis, entre otras ("Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism". Editado por Kenneth Becker, Lippincott Williams y Wilkins Publishers, Filadelfia, 2001; p. 723-8). Las mismas características pueden deberse también a la administración exógena de altas dosis de glucocorticoides exógenos, tales como la prednisona o dexametasona, como parte de una pauta de tratamiento antiinflamatorio. Los síndromes de Cushing endógenos normalmente evolucionan de la hiperplasia hipofisaria, alguna otra fuente ectópica de ACTH, o de un carcinoma suprarrenal o hiperplasia nodular. La administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 puede reducir las concentraciones locales de glucocorticoides y, por lo tanto, tratar, controlar, mejorar, retrasar o prevenir la aparición de la enfermedad de Cushing y/o síntomas similares derivados del tratamiento con glucocorticoides.

La 11 $\beta$ -HSD-1 se expresa en el cerebro de los mamíferos, y los datos publicados indican que los glucocorticoides pueden causar degeneración y disfunción neuronales, particularmente, en personas de edad avanzada (de Quervain *et al.*; *Hum Mol Genet.* 13: 47-52, 2004; Belanoff *et al.* *J. Psychiatr Res.* 35: 127-35, 2001). Las pruebas en roedores y seres humanos sugieren que la elevación prolongada de los niveles de glucocorticoides en plasma afecta a la función cognitiva, que se acentúa con la edad. (Issa, A. M. *et al.* *J. Neurosci.* 10: 3247-54, 1990; Lupien, S. J *et al.* *Nat. Neurosci.* 1: 69-73, 1998; Yau, J. L. W. *et al Proc Natl Acad Sci*, EE.UU. 98:4716-4712, 2001). Thekkapat *et al.* han demostrado recientemente que el ARNm de 11 $\beta$ -HSD-1 se expresa en el hipocampo, la corteza frontal y el cerebelo humanos, y que el tratamiento de individuos diabéticos de edad avanzada con el inhibidor no selectivo de HSD1/2, la carbenoxolona, mejoró la fluidez verbal y la memoria (*Proc Natl Acad Sci*, EE.UU. 101: 6743-9, 2004). Otros efectos sobre el SNC de los glucocorticoides incluyen la psicosis aguda inducida por glucocorticoides, que genera una gran preocupación a los médicos en el tratamiento de pacientes con estos agentes esteroideos (Wolkowitz *et al.*; *Ann NY Acad Sci.* 1032: 191-4, 2004). Los estudios de mutagénesis condicional del receptor de glucocorticoides en ratones también han aportado pruebas genéticas de que la reducción de la señalización de glucocorticoides en el cerebro provoca disminuye la ansiedad (Tranche, F. *et al.* (1999) *Nature Genetics* 23: 99-103). Por lo tanto, es de esperar que los inhibidores potentes selectivos de 11 $\beta$ -HSD-1 traten, controlen, mejoren, retrasen o prevengan la aparición del deterioro cognitivo, la demencia, la psicosis aguda inducida por esteroides, la depresión y/o la ansiedad.

En los pacientes del síndrome de Cushing, el exceso de los niveles de cortisol contribuye al desarrollo de hipertensión arterial, dislipidemia, resistencia a la insulina y obesidad, afecciones propias del síndrome metabólico (Orth, D. N. *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 332: 791-803, 1995; Boscaro, M. *et al.*, *Lancet*, 357: 783-791, 2001, Bertagna, X. *et al.*, "Cushing's Disease". En: Melmed S., Ed. "The Pituitary". II ed., Malden, M. A: Blackwell; 592-612, 2002). La hipertensión y la

dislipemia también se asocian con el desarrollo de la aterosclerosis. Los ratones con la 11 $\beta$ -HSD-1 desactivada son resistentes a los efectos dislipidémicos de una dieta rica en grasas y tienen un mejor perfil lipídico en comparación con los controles de tipo natural (Morton N. M. *et al.*, *JBC*, 276:41293-41300, 2001), y los ratones que sobreexpresan 11 $\beta$ -HSD-1 en la grasa presentan fenotipo dislipidémico característico del síndrome metabólico, incluyendo la elevación de ácidos grasos libres y triglicéridos circulantes (Masuzaki, H., *et al.*, *Science*. 294:2166-2170,2001). También se ha demostrado que la administración de un inhibidor selectivo de 11 $\beta$ -HSD-1 reduce los niveles elevados de triglicéridos y ácidos grasos libres en plasma de ratones con una dieta rica en grasas, y reduce significativamente el contenido aórtico de ésteres de colesterol, reduciendo la progresión de las placas ateroscleróticas en ratones (Hermanowski-Vosatka, A. *et al. J. Exp. Med.* 202: 517-27, 2005). Por lo tanto, cabría esperar que la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 trate, controle, mejore, retrase o prevenga la aparición de dislipidemia y/o aterosclerosis.

Los glucocorticoides son conocidos por causar una variedad de efectos secundarios relacionados con la piel, entre los que se incluyen el adelgazamiento de la piel y la cicatrización de heridas deficiente (Anstead, G. *Adv Wound Care*. 11: 277-85, 1998; Beer, *et al.*; *Vitam Horm*. 59: 217-39, 2000). La 11 $\beta$ -HSD-1 se expresa en fibroblastos de piel humana, y se ha demostrado que el tratamiento tópico con inhibidor de HSD1/2 no selectivo, ácido glicérrico, aumenta la potencia de la hidrocortisona aplicada tópicamente en un análisis de vasoconstrictores cutáneos (Hammami, M. M y Siiteri, P. K. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73: 326-34, 1991). También se ha publicado información sobre los efectos ventajosos de inhibidores selectivos de 11 $\beta$ -HSD-1 tales como BVT.2733 en la cicatrización de las heridas (WO 2004/11310). Los altos niveles de glucocorticoides inhiben el flujo sanguíneo y la formación de nuevos vasos sanguíneos en los tejidos cicatrizantes. Se ha observado en modelos de angiogénesis *in vitro* e *in vivo* que el antagonismo sistémico con el receptor de glucocorticoides RU-486 aumenta la angiogénesis en esponjas subcutáneas, así como en el miocardio murino tras la ligadura de la arteria coronaria (Walker, *et al*, *PNAS*, 102: 12165-70, 2005). Los ratones con la 11 $\beta$ -HSD-1 desactivada también mostraron una mayor angiogénesis *in vitro* e *in vivo* en esponjas, heridas y miocardio infartado. Por tanto, cabe esperar que los inhibidores potentes y selectivos de 11 $\beta$ -HSD-1 traten, controlen, mejoren, retrasen o prevengan la aparición del adelgazamiento de la piel y/o potencien la cicatrización de heridas y/o la angiogénesis

Aunque el cortisol es un importante agente antiinflamatorio ampliamente reconocido (J. Baxer, *Pharmac. Ther.*, 2: 605-659,1976), si se encuentra presente en grandes cantidades, también tiene efectos perjudiciales. En ciertos estados patológicos tales como tuberculosis, psoriasis y estrés en general, una actividad elevada de los glucocorticoides cambia la respuesta inmune por una respuesta humoral, cuando, en realidad, puede ser más beneficiosa una respuesta de base celular para los pacientes. La inhibición de la actividad de 11 $\beta$ -HSD-1 puede reducir los niveles de glucocorticoides, cambiando la respuesta inmunológica por una respuesta de base celular. (D. Mason, *Immunology Today*, 12: 57-60, 1991, G. A. W. Rook, *Baillier's Clin. Endocrinol. Metab.* 13: 576-581, 1999). Por lo tanto, la administración de inhibidores específicos de 11 $\beta$ -HSD-1 podría tratar, controlar, mejorar, retrasar o prevenir la aparición de tuberculosis, psoriasis, estrés y enfermedades o afecciones en las que la actividad elevada de los glucocorticoides cambie la respuesta inmune por una respuesta humoral.

Uno de los efectos secundarios más significativos asociados con la terapia tópica y sistémica con glucocorticoides es el glaucoma, que produce un aumento considerable de la presión intraocular con el potencial de provocar ceguera Annaly *et al.*; *Arch Ophthalmol*. 78:193-7,1967; Stokes *et al.*; *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 44:5163-7, 2003). Las células que producen la mayoría del humor acuoso en el ojo son las células epiteliales no pigmentadas (NPE). Se ha demostrado que estas células expresan 11 $\beta$ -HSD-1, y en concordancia con la expresión de 11 $\beta$ -HSD-1, se han descubierto proporciones elevadas de cortisol:cortisona en el humor acuoso (Rauz *et al.*, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 42: 2037-2042, 2001). Por otra parte, se ha demostrado que los pacientes de glaucoma que no están recibiendo esteroides exógenos tienen niveles elevados de cortisol frente a la cortisona en su humor acuoso (Rauz *et al. QJM*. 96: 481-490, 2003). El tratamiento de pacientes con el inhibidor no selectivo de HSD1/2, carbenoxolona, durante 4 ó 7 días redujo significativamente la presión intraocular y la generación de cortisol local en el ojo (Rauz *et al.*; *QJM*. 96: 481-490, 2003). Por tanto, se espera que los inhibidores potentes y selectivos de 11 $\beta$ -HSD-1 traten, controlen, mejoren, retrasen o prevengan la aparición del glaucoma.

Se sabe que los glucocorticoides (GC) aumentan la resorción ósea y reducen la formación de los huesos en mamíferos (Turner *et al. Calcif Tissue Int*. 54: 311-5, 1995; Lane, N. E. *et al. Med Pediatr Oncol*. 41: 212-6, 2003). Se ha demostrado la expresión del ARNm de 11 $\beta$ -HSD-1 y la actividad de la reductasa en cultivos primarios de osteoblastos humanos en homogeneizados de huesos humanos (Bland *et al.*; *J. Endocrinol*. 161:455-464, 1999; Cooper *et al.*; *Bone*, 23: 119-125, 2000). En explantes quirúrgicos procedentes de operaciones ortopédicas, se descubrió como la expresión de 11 $\beta$ -HSD-1 en cultivos primarios de osteoblastos aumentaba aproximadamente 3 veces más entre los donantes jóvenes y ancianos (Cooper *et al.*; *J. Bone Miner Res*. 17: 979-986, 2002). Los glucocorticoides tales como la prednisona y la dexametasona también se usan comúnmente para tratar una variedad de afecciones inflamatorias, entre las que se incluyen artritis, enfermedad inflamatoria intestinal y asma. Se ha observado que estos agentes esteroideos aumentan la expresión del ARNm y la actividad de 11 $\beta$ -HSD-1 en los osteoblastos humanos (Cooper *et al.*; *J. Bone Miner Res*. 17: 979-986, 2002). Estos estudios sugieren que 11 $\beta$ -HSD-1 desempeña un papel potencialmente importante en el desarrollo de los problemas relacionados con los huesos como consecuencia de los excesivos niveles o actividad de los glucocorticoides. Muestras óseas tomadas de voluntarios humanos sanos medicados por vía oral con el inhibidor no selectivo de HSD1/2 carbenoxolona mostraron una disminución significativa

en los marcadores de resorción ósea (Cooper *et al.*; *Bone*. 27: 375-81, 2000). Por tanto, se espera que los inhibidores potentes y selectivos de 11 $\beta$ -HSD-1 traten, controlen, mejoren, retrasen o prevengan la aparición de afecciones de la osteoporosis inducida por glucocorticoides o dependiente de la edad.

- 5 Las siguientes enfermedades, trastornos y afecciones se pueden tratar, controlar, prevenir o retrasar mediante el tratamiento con los compuestos de la presente invención: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) trastornos lipídicos, (5) hiperlipidemia, (6) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) hipertensión y otros trastornos en los que la resistencia a la insulina sea un componente y (21) otras enfermedades, trastornos y afecciones que puedan beneficiarse de la reducción de los niveles locales de glucocorticoides.

- 15 Las composiciones terapéuticas de los presentes compuestos comprenden una cantidad eficaz de los mismos formulada con uno o más excipientes adecuados terapéuticamente. La expresión "excipiente terapéuticamente adecuado", como se usa en la presente memoria, se refiere en general a cargas sólidas, semisólidas o líquidas farmacéuticamente adecuadas, diluyentes, material de encapsulación, formulación auxiliar y similares. Los ejemplos de excipientes terapéuticamente adecuados incluyen, pero sin limitación, azúcares, celulosa y sus derivados, aceites, glicoles, soluciones, tampones, colorantes, agentes de desmoldeo, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumadores y similares. Dichas composiciones terapéuticas se pueden administrar por vía parenteral, intracisternal, oral, rectal, intraperitoneal o por otras formas de dosificación conocidas en la técnica.

- 20 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Las formas de dosificación líquidas también pueden contener diluyentes, agentes de solubilización, agentes emulsionantes, diluyentes inertes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, aromatizantes, agentes perfumadores y similares.

- 25 Las preparaciones inyectables incluyen, pero sin limitación, soluciones, suspensiones y emulsiones estériles, inyectables, acuosas y oleaginosas, y similares. Dichas preparaciones también se pueden formular para que incluyan, pero sin limitación, diluyentes parenteralmente adecuados, agentes dispersantes, agentes humectante, agentes de suspensión y similares. Dichas preparaciones inyectables se pueden esterilizar mediante la filtración a través de un filtro de retención bacteriana. Dichas preparaciones también se pueden formular con agentes esterilizantes que se disuelvan o dispersen en los medios inyectable u otros procedimientos conocidos en la técnica.

- 30 La absorción de los compuestos de la presente invención se puede retardar usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tenga una baja hidrosolubilidad. La velocidad de aborción de los compuestos depende en general de la velocidad de disolución y de la cristalinidad. También se puede conseguir el retardo de la aborción de un compuesto administrado parenteralmente disolviendo o suspendiendo el compuesto en aceite. También se pueden preparar formas de dosificación de depósito inyectables mediante la microencapsulación de las mismas en polímeros biodegradables. También es posible controlar la velocidad de liberación del fármaco ajustando la proporción entre el compuesto y el polímero, y la naturaleza del polímero empleado. También se pueden preparar formulaciones inyectables de depósito encapsulando los compuestos en liposomas o microemulsiones compatibles con los tejidos corporales.

- 35 Las formas de dosificación sólidas para una administración oral incluyen, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, geles, píldoras, polvos, gránulos y similares. El compuesto farmacológico se combina en general con al menos un excipiente terapéuticamente adecuado, tal como vehículos, cargas, extendedores, agentes disgregantes, agentes retardantes de la disolución, agentes humectante, absorbentes, lubricantes y similares. Las cápsulas, los comprimidos y las píldoras también pueden contener agentes de tamponamiento. Los supositorios para una administración rectal se pueden preparar mezclando los compuestos con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a la temperatura ambiente pero líquido en el recto.

- 40 Los presentes compuestos farmacológicos también se pueden microencapsular con uno o más excipientes. También se pueden preparar comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos usando cubiertas y envolturas tales como materiales poliméricos y no poliméricos entéricos y de control de la velocidad o la liberación. Por ejemplo, los compuestos se pueden mezclar con uno o más diluyentes inertes. Los comprimidos también pueden incluir lubricantes y otros adyuvantes de procesamiento. De igual manera, las cápsulas pueden contener agentes opacificantes que retrasen la liberación de los compuestos en el tracto intestinal.

- 45 Los parches transdérmicos tienen el valor añadido de proporcionar una administración controlada de los presentes compuestos en el organismo. Dichas formas de dosificación se preparan mediante la disolución o la dispersión de los compuestos en un medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el paso de los compuestos a través de la piel. La velocidad de absorción se puede controlar empleando una membrana de control de la velocidad. Los compuestos también se pueden incorporar en una matriz polimérica o gel.

- 50 Para una forma de dosificación dada, es posible tratar, tratar profilácticamente o retrasar la aparición de los trastornos

de la presente invención en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención de conformidad con una pauta de dosificación adecuada. En otras palabras, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos de las fórmulas I a IX a un paciente para tratar y/o tratar profilácticamente trastornos modulados por la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1. El nivel de dosis específica terapéuticamente eficaz para una población de pacientes dada puede depender de una variedad de factores que incluyen, pero sin limitación, el trastorno específico que se vaya a tratar, la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto, la composición específica o la forma de dosificación, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta del paciente, la duración de la administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la duración del tratamiento, los fármacos usados en combinación, la terapia simultánea y otros factores conocidos en la técnica .

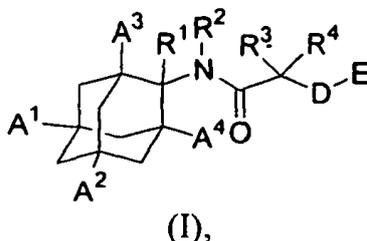
La presente invención también incluye metabolitos terapéuticamente adecuados formados mediante la biotransformación *in vivo* de cualquiera de los compuestos de fórmula I a IX. La expresión "metabolito terapéuticamente adecuado", como se usa en la presente memoria, se refiere, en general, a un compuesto farmacéuticamente activo formado mediante la biotransformación *in vivo* de los compuestos de fórmula I a IX. Los metabolitos farmacéuticamente activos incluyen, por ejemplo, pero sin limitación, compuestos formados mediante la hidroxilación o polihidroxilación de adamantano de cualquiera de los compuestos de fórmulas I a IX. En Goodman y Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", VII edición, MacMillan Publishing Company, Nueva York, NY, (1985), se encuentra una descripción de la biotransformación.

La dosis diaria total (simple o múltiple) de los compuestos farmacológicos de la presente invención necesaria para inhibir eficazmente la acción de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 puede variar de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día de peso corporal y, más preferentemente, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día de peso corporal. Las pautas de tratamiento incluyen generalmente la administración de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg de los compuestos al día en una o múltiples dosis.

Se entiende que la anterior descripción detallada y los ejemplos que la acompañan son simplemente ilustrativos y no se tomarán como restricciones del alcance de la invención, que se define únicamente mediante las reivindicaciones anexas y sus equivalentes.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

en la que:

10

$A^1$  se selecciona del grupo que consiste en alqueno, alquilo, alquil-NH-alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, -heterociclosulfonilo, halógeno, haloalquilo,  $-NR^5-[C(R^6R^7)]_n-C(O)-R^8$ ,  $-O-[C(R^9R^{10})]_p-C(O)-R^{11}$ ,  $-OR^{12}$ , -S-alquilo, -S(O)-alquilo,  $-N(R^{13}R^{14})$ ,  $-CO_2R^{15}$ ,  $-C(O)-N(R^{16}R^{17})$ ,  $-C(R^{18}R^{19})-OR^{20}$ ,  $-C(R^{21}R^{22})-N(R^{23}R^{24})$ ,  $-C(=NOH)-N(H)_2$ ,  $-C(R^{18a}R^{19a})-C(O)N(R^{23}R^{24})$ ,  $-S(O)_2-N(R^{25}R^{26})$ , y  $-C(R^{18a}R^{19a})-S(O)_2-N(R^{25}R^{26})$ ;

15

$A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  se seleccionan cada una individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, alquil-NH-alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclosulfonilo, halógeno, haloalquilo,  $-NR^5-[C(R^6R^7)]_n-C(O)-R^8$ ,  $-O-[C(R^9R^{10})]_p-C(O)-R^{11}$ ,  $-OR^{12}$ , -S-alquilo, -S(O)-alquilo,  $-N(R^{13}R^{14})$ ,  $-CO_2R^{15}$ ,  $-C(O)-N(R^{16}R^{17})$ ,  $-C(R^{18}R^{19})-OR^{20}$ ,  $-C(R^{21}R^{22})-N(R^{23}R^{24})$ ,  $-C(=NOH)-N(H)_2$ ,  $-C(R^{18a}R^{19a})-C(O)N(R^{23}R^{24})$ ,  $-S(O)_2-N(R^{25}R^{26})$  y  $-C(R^{18a}R^{19a})-S(O)_2-N(R^{25}R^{26})$ ;

20

cada  $R^{18a}$  y  $R^{19a}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

n es 0 ó 1;

p es 0 ó 1;

25

D es un miembro seleccionado del grupo que consiste en a -O-, -S-, -S(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-;

E es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alcoxialquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo;

$R^1$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

$R^2$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

30

cada  $R^3$  y  $R^4$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo, o  $R^3$  y  $R^4$  tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo;

$R^5$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, hidroxilo, alcoxilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

35

cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo;

40

$R^8$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, hidroxilo, alcoxilo, cicloalquiloxilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxilo, heterociclooxialquilo y  $-N(R^{27}R^{28})$ ;

45

cada  $R^9$  y  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o  $R^9$  y  $R^{10}$  tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo;

$R^{11}$  se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo y  $-N(R^{29}R^{30})$ ;

$R^{12}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

50

cada  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, arilsulfonilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y heterociclosulfonilo;

55

$R^{15}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo,

arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada  $R^{16}$  y  $R^{17}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilsulfonilo, carboxilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxilo, cicloalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heteroariloxilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxilo, heterociclosulfonilo, hidroxilo y  $-alquil-C(O)N(R^{201}R^{202})$ , o  $R^{16}$  y  $R^{17}$  tomados junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclo;

$R^{201}$  y  $R^{202}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

cada  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  y  $R^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo;

cada  $R^{21}$  y  $R^{22}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterociclocarbonilo y heterociclosulfonilo;

cada  $R^{23}$  y  $R^{24}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxilo, alquilsulfonilo, arilo, arilcarbonilo, ariloxilo, arilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquiloxilo, cicloalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heteroariloxilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterociclocarbonilo, heterociclooxilo, heterociclosulfonilo y hidroxilo, o  $R^{23}$  y  $R^{24}$  tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heterociclo;

cada  $R^{25}$  y  $R^{26}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilsulfonilo, carboxilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxilo, cicloalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxialquilo, heteroariloxilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxilo, heterociclosulfonilo e hidroxilo, o  $R^{25}$  y  $R^{26}$  tomados junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclo;

cada  $R^{27}$  y  $R^{28}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilsulfonilo, carboxilo, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxilo, heteroariloxialquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxilo, heterociclooxialquilo, heterociclosulfonilo y hidroxilo, o  $R^{27}$  y  $R^{28}$  tomados junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclo;

y cada  $R^{29}$  y  $R^{30}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilsulfonilo, carboxilo, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroariloxilo, heteroariloxialquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxilo, heterociclooxialquilo, heterociclosulfonilo e hidroxilo, o  $R^{29}$  y  $R^{30}$  tomados junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

*E*-4-[(2-metil-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]propanoil)amino]adamantano-1-carboxamida;

Ácido *E*-4-[(2-metil-2-[(2-metilciclohexil)oxi]propanoil)amino]adamantano-1-carboxílico;

Ácido *E*-4-[(2-metil-2-[(3-metilciclohexil)oxi]propanoil)amino]adamantano-1-carboxílico;

Ácido *E*-4-[(2-(cicloheptiloxi)-2-metilpropanoil)amino]adamantano-1-carboxílico;

Ácido *E*-4-[(2-(ciclohexilmetoxi)-2-metilpropanoil)amino]adamantano-1-carboxílico;

*E*-4-[(2-metil-2-[[4-metilciclohexil]oxi]propanoil)amino]adamantano-1-carboxamida;

*E*-4-[(2-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]-2-metilpropanoil)amino]adamantano-1-carboxamida;

(*E*)-4-[(2-metil-2-[[5-(1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il]oxi]propanoil)amino]adamantano-1-carboxamida;

*E*-4-[(2-metil-2-[[5-morfolin-4-ilpiridin-2-il]oxi]propanoil)amino]adamantano-1-carboxamida;

*E*-4-[(2-metil-2-piridin-2-iloxi)propanoil]amino]adamantano-1-carboxamida;

*E*-4-[(2-[[5-(1-imidazol-1-il)piridin-2-il]oxi]-2-metilpropanoil)amino]adamantano-1-carboxamida;

Ácido *E*-4-[(2-metil-2-[[1*S*,2*S*]-2-metilciclohexil]oxi]propanoil)amino]adamantano-1-carboxílico

*E*-4-[(2-metil-2-[(2-metilciclohexil)oxi]propanoil)amino]adamantano-1-carboxamida;

*E*-4-[(2-(cicloheptiloxi)-2-metilpropanoil)amino]adamantano-1-carboxamida;

*E*-4-[(2-(ciclohexilmetoxi)-2-metilpropanoil)amino]adamantano-1-carboxamida;

*E*-4-[(2-metil-2-[[3-metilciclohexil]oxi]propanoil)amino]adamantano-1-carboxamida;

Ácido *E*-4-[(2-[[4,4-dimetilciclohexil]oxi]-2-metilpropanoil)amino]adamantano-1-carboxílico; y

Ácido *E*-4-[(2-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-iloxi)propanoil)amino]adamantano-1-carboxílico.

3. Un compuesto según la reivindicación 2 que es *E*-4-[(2-metil-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]propanoil)amino]adamantano-1-carboxamida.

4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente adecuado.

5. Un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 para su uso como un medicamento.

- 5 6. Uso de un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1 para la elaboración de un medicamento para tratar trastornos en un mamífero mediante la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I mediante la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.
- 10 7. El uso de la reivindicación 6, en el que los trastornos son diabetes de tipo 2 no dependiente de la insulina, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, síndrome metabólico, inicio del declive cognitivo, demencia, psicosis aguda inducida por esteroides, depresión, ansiedad o una afección que esté mediada por una acción excesiva de los glucocorticoides.
- 15 8. Un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de trastornos en un mamífero mediante la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I.
9. Un compuesto de la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de trastornos que son diabetes de tipo 2 no dependiente de la insulina, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, síndrome metabólico, inicio del declive cognitivo, demencia, psicosis aguda inducida por esteroides, depresión, ansiedad o una afección que esté mediada por una acción excesiva de los glucocorticoides.