

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 326**

51 Int. Cl.:  
**C07D 207/26** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07760236 .5**  
96 Fecha de presentación: **06.04.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2007719**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.12.2008**

54 Título: **Inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo 1**

30 Prioridad:  
**07.04.2006 US 790141 P**  
**05.04.2007 US 697044**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.09.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.09.2012**

73 Titular/es:  
**ABBOTT LABORATORIES**  
**CHAD 0377/AP6A-1 100 ABBOTT PARK ROAD**  
**ABBOTT PARK IL 60064-3500, US**

72 Inventor/es:  
**YEH, Vince S.;**  
**KURUKULASSURIYA, Ravi;**  
**MADAR, David J. y**  
**LINK, James T.**

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

ES 2 387 326 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la Enzima 11-Beta-Hidroxiesteroide Deshidrogenasa Tipo 1.

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de enzimas, y más específicamente inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo 1.

10 **Antecedentes de la Invención**

La insulina es una hormona que modula el metabolismo de glucosa y lípidos. La alteración de la acción de la insulina (es decir, resistencia a la insulina) da como resultado la reducción de la absorción, la oxidación y el almacenamiento de glucosa inducido por insulina, la reducción de la supresión dependiente de insulina de la liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo (es decir, lipólisis), y la reducción de la supresión mediada por insulina de la producción y secreción de glucosa hepática. La resistencia a la insulina se produce frecuentemente en enfermedades que conducen a un aumento de morbilidad y mortalidad prematuras.

La diabetes mellitus está caracterizada por una elevación de los niveles de glucosa en plasma (hiperglicemia) en estado de ayuno o después de la administración de glucosa durante un ensayo de tolerancia a la glucosa. Si bien esta enfermedad puede estar causada por varios factores subyacentes, se agrupa generalmente en dos categorías, diabetes Tipo 1 y Tipo 2. La diabetes Tipo 1, también referida como Diabetes Mellitus Insulinodependiente ("DMID"), está ocasionada por una reducción de la producción y secreción de insulina. En la diabetes Tipo 2, también referida como diabetes mellitus no insulinodependiente ("DMNID"), la resistencia a la insulina es un factor patogénico significativo en el desarrollo de la hiperglicemia. Típicamente, los niveles de insulina en los pacientes con diabetes Tipo 2 son elevados (es decir, hiperinsulinemia), pero éste incremento compensador no es suficiente para superar la resistencia a la insulina. La hiperglicemia persistente o no controlada en la diabetes mellitus tanto de Tipo 1 como de Tipo 2 está asociada con la creciente incidencia de complicaciones macrovasculares y/o microvasculares incluyendo aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad vascular periférica, ictus, nefropatía, neuropatía, y retinopatía.

La resistencia a la insulina, incluso en ausencia de hiperglicemia profunda, es un componente del síndrome metabólico. Recientemente, se han establecido los criterios diagnósticos para el síndrome metabólico. Para calificar a un paciente como poseedor del síndrome metabólico, se deben cumplir tres de los cinco criterios siguientes: elevada presión arterial por encima de 130/85 mmHg, glucosa en sangre en ayunas por encima de 110 mg/dl, obesidad abdominal por encima de alrededor 101,6 cm (hombres) o 88,9 cm (mujeres) de contorno de cintura, y cambios de lípidos en sangre definidos por un aumento de triglicéridos por encima de 150 mg/dl o disminución del colesterol HDL por debajo de 40 mg/dl (hombres) o 50 mg/dl (mujeres). En la actualidad se estima que 50 millones de adultos, solo en los Estados Unidos, cumplen estos criterios. Esa población, desarrolle o no diabetes mellitus manifiesta, tiene un riesgo creciente de desarrollar las complicaciones macrovasculares y microvasculares de la diabetes Tipo 2 enumeradas anteriormente.

Los tratamientos disponibles para la diabetes Tipo 2 tienen limitaciones reconocidas. La dieta y el ejercicio físico pueden tener efectos profundamente beneficiosos en los pacientes con diabetes Tipo 2, pero su aceptación es escasa. Incluso en pacientes que tienen buena aceptación, se pueden requerir otras formas de terapia para mejorar adicionalmente el metabolismo de glucosa y lípidos.

Una estrategia terapéutica es aumentar los niveles de insulina para superar la resistencia a la insulina. Esto se puede lograr a través de la inyección directa de insulina o a través de la estimulación de la secreción de insulina endógena en las células beta pancreáticas. Las sulfonilureas (p. ej., tolbutamida y glipizida) o la meglitinida son ejemplos de fármacos que estimulan la secreción de insulina (es decir, secretagogos de insulina) aumentando de este modo las concentraciones de insulina circulantes lo suficiente para estimular el tejido resistente a la insulina. Sin embargo, la insulina y los secretagogos de insulina pueden conducir a concentraciones de glucosa peligrosamente bajas (es decir, hipoglicemia). Además, los secretagogos de insulina pierden frecuentemente potencia terapéutica a lo largo del tiempo.

Dos biguanidas, la metformina y la fenformina, pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa en pacientes diabéticos. Sin embargo, el mecanismo de acción no es bien entendido. Ambos compuestos pueden conducir a acidosis láctica y efectos secundarios gastrointestinales (p. ej., náuseas o diarrea).

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa (p. ej., acarbosa) pueden retrasar la absorción de hidratos de carbono desde el intestino después de las comidas, lo que puede a su vez disminuir los niveles de glucosa en sangre, particularmente en el período postprandial. Al igual que las biguanidas, estos compuestos también pueden ocasionar efectos secundarios gastrointestinales.

Las glitazonas (es decir, 5-benciltiazolidino-2,4-dionas) son una clase más nueva de compuestos utilizados en el tratamiento de la diabetes Tipo 2. Estos agentes pueden reducir la resistencia a la insulina en múltiples tejidos,

reduciendo de este modo la glucosa en sangre. También se puede evitar el riesgo de hipoglicemia. Las glitazonas modifican la actividad del subtipo gamma del Receptor Activado por Proliferadores de Peroxisomas ("PPAR"). En la actualidad se cree que PPAR es la diana terapéutica principal del mecanismo de acción principal para los efectos beneficiosos de estos compuestos. Otros moduladores de la familia de proteínas PPAR se encuentran en desarrollo actualmente para el tratamiento de la diabetes Tipo 2 y/o la dislipidemia. Las glitazonas comercializadas adolecen de efectos secundarios incluyendo la ganancia de peso corporal y el edema periférico.

Se necesitan tratamientos adicionales para normalizar los niveles de glucosa en sangre en pacientes con diabetes mellitus. Se están explorando otras estrategias terapéuticas. Por ejemplo, se están llevando a cabo investigaciones que tienen que ver con análogos del Péptido 1 Tipo Glucagón ("GLP-1") e inhibidores de la Dipeptidil 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 fructosa-1,6-bisfosfatasa) y la modulación directa de enzimas implicadas en la señalización de insulina (p. ej., Proteína Tirosina Fosfatasa-1B, o "PTP-1B").

Otro método de tratamiento o para de tratamiento profiláctico de la diabetes mellitus incluye la utilización de inhibidores de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo 1 (11β-HSD1). Tales métodos son comentados por J. R. Seckl et al., en *Endocrinology*, 142: 1371-1376, 2001 y diversas referencias citadas en la misma. La 11β-HSD1, que es altamente expresada en el hígado y el tejido adiposo, es una enzima que convierte la cortisona en cortisol, lo que conduce a una concentración local más alta de cortisol. El cortisol (en seres humanos) es una forma activa de un glucocorticoide, mientras que la cortisona (en seres humanos) es una forma inactiva de glucocorticoide. Los glucocorticoides son hormonas esteroideas que son potentes reguladores del metabolismo de glucosa y lípidos. La acción excesiva de los glucocorticoides puede conducir a resistencia a la insulina, diabetes Tipo 2, dislipidemia, aumento de la obesidad abdominal, e hipertensión. Por lo tanto, la inhibición de 11β-HSD1 evita o disminuye la amplificación específica del tejido de la acción de los glucocorticoides y confiere efectos beneficiosos sobre la presión arterial y el metabolismo de glucosa y lípidos.

Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos que inhiban 11β-HSD1 para beneficiar a pacientes que sufran de diabetes tipo 2 no insulino dependiente, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, síndrome metabólico y otras enfermedades y afecciones mediadas por la acción excesiva de los glucocorticoides.

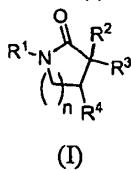
Los documentos EP 1180513, US 4324791, WO 03/059905 y Kolocouris et al (*J. Med. Chem.* 1996, 39, 3307-3318) describen pirrolidin-2-onas N-sustituidas y su uso como agentes antivirales, antiobesidad, analgésicos o antidiarreicos.

Los documentos WO 2006/104280 y WO 2004/089470 describen N- cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-pirrolidin-2-onas y su uso para la inhibición de la enzima 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo I.

El documento WO 2005/108361 describe N-adamantil-pirrolidin-2-onas que portan un sustituyente arilo o arilalquilo en la posición 3 y su uso para la inhibición de la enzima 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo I.

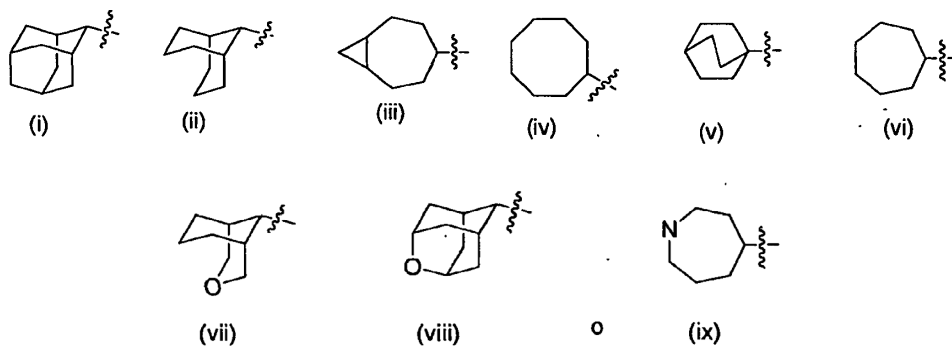
**Compendio de la Invención**

La presente invención se dirige a un compuesto de formula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una combinación de las mismas, donde:

n es 1;  
R<sup>1</sup> es



cada uno de los cuales está insustituido o sustituido independientemente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, haloalquilo, Cl, Br, F, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sub>b</sub>, -SR<sub>b</sub>, -S(O)R<sub>z</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>z</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(O)R<sub>b</sub>, -C(O)OR<sub>b</sub>, -C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(=NOH)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -R<sub>c</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-CN, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-SR<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sub>z</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)R<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>c</sub>, -N(R<sub>a</sub>)-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)R<sub>b</sub>, -N(R<sub>a</sub>)-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sub>b</sub>, -N(R<sub>a</sub>)-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -O-(CR<sub>d</sub>-R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)R<sub>b</sub>, -O-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sub>b</sub>, y -O-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>;  
 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  
 R<sup>4</sup> es -(CH<sub>2</sub>)-O-G o -(CH<sub>2</sub>)-N(R<sub>e</sub>)-G, donde G, en cada aparición, es independientemente fenilo o piridinilo, y cada G está insustituido o sustituido independientemente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, haloalquilo, Cl, Br, F, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sub>d</sub>, -S(R<sub>d</sub>), -S(O)(alquilo), -S(O)(haloalquilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo), -NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -C(O)(R<sub>d</sub>), -C(O)OR<sub>d</sub>, -C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, R<sub>c</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-CN, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>d</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(R<sub>d</sub>), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)(alquilo), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)(haloalquilo), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>(alquilo), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)(R<sub>d</sub>), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sub>d</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, y -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>c</sub>;  
 R<sub>a</sub>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo;  
 R<sub>b</sub>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, R<sub>c</sub> o -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>c</sub>;  
 R<sub>z</sub>, en cada aparición, es independientemente alquilo, haloalquilo, R<sub>c</sub> o -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>c</sub>;  
 R<sub>c</sub>, en cada aparición, es heteroarilo donde heteroarilo es imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, donde cada R<sub>c</sub> está insustituido o sustituido independientemente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, haloalquilo, Cl, Br, F, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sub>d</sub>, -S(R<sub>d</sub>), -S(O)(alquilo), -S(O)(haloalquilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo), -NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -C(O)(R<sub>d</sub>), -C(O)OR<sub>d</sub>, -C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-CN, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>d</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(R<sub>d</sub>), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)(alquilo), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)(haloalquilo), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>(alquilo), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)(R<sub>d</sub>), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sub>d</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, y -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>;  
 R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub>, en cada aparición, son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y m es 1,

Además, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo 1. Adicionalmente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de la diabetes no insulino dependiente tipo 2, la resistencia a la insulina, la obesidad, los trastornos lipídicos, el síndrome metabólico y otras enfermedades y afecciones que están mediadas por la acción excesiva de los glucocorticoides.

Finalmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

### **Descripción Detallada de la Invención**

En general, la presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo 1. Los compuestos de la presente invención son útiles en métodos para la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo 1 para el tratamiento de la diabetes no insulino dependiente tipo 2, la resistencia a la insulina, obesidad, los trastornos lipídicos, el síndrome metabólico y otras enfermedades y afecciones que están mediadas por la acción excesiva de los glucocorticoides.

Como se expone en la presente memoria, para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente, en el compuesto de la invención, o cualquier otra fórmula en la presente memoria, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "alqueno" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que incluye de 2 a 10 carbonos y que incluye al menos un enlace doble carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no están limitados a, eteno, 2-propeno, 2-metil-2-propeno, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada incluyendo de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no están limitados a, 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.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, incluyendo de 1 a 6 átomos de carbono. Los Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, y n-hexilo.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "arilo" significa un grupo fenilo o un sistema anular fusionado hidrocarbonado bicíclico que incluye cero heteroátomos y en el que uno o más de los anillos fusionados es un grupo fenilo. Los sistemas anulares fusionados hidrocarbonados bicíclicos se ilustran mediante un grupo fenilo fusionado a

un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en la presente memoria, un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en la presente memoria, u otro grupo fenilo. Los grupos arilo de la presente invención están anclados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible en el grupo. Los grupos arilo de la presente invención pueden estar insustituídos o sustituidos. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero no están limitados a, 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo, indan-4-ilo, indan-5-ilo, inden-1-ilo, naftilo, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo, y tetrahidronaftalenilo.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "cicloalquilo" o "cicloalcano" significa un sistema anular hidrocarbonado monocíclico saturado que incluye de tres a ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos de los sistemas anulares monocíclicos incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El término "cicloalquilo" de la presente invención también significa un sistema anular fusionado bicíclico donde el anillo cicloalquílico monocíclico está fusionado a otro grupo cicloalquilo monocíclico como se define en la presente memoria. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, biciclo[5,1,0]octilo y biciclo[6,2,0]decanilo. Los grupos cicloalquilo de la presente invención pueden estar insustituídos o sustituidos y están conectados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible del grupo. Los grupos cicloalquilo monocíclicos y bicíclicos, como se define en la presente memoria, pueden tener uno o dos puentes de alquileo de entre uno y tres átomos de carbono donde cada puente de alquileo conecta dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular cicloalquílico. Los ejemplos representativos de los sistemas anulares monocíclicos o bicíclicos que contienen tales conexiones entre dos átomos de carbono no adyacentes incluyen, pero no están limitados a, adamantilo, biciclo[3,3,1]nonilo y biciclo[2,2,2]octilo.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "cicloalqueno" o "cicloalqueno" significa un sistema anular hidrocarbonado monocíclico no aromático, parcialmente insaturado, que tiene 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas anulares de 4 miembros tienen un enlace doble. Los sistemas anulares de 5 o 6 miembros tienen uno o dos enlaces dobles, mientras que los sistemas anulares de 7 u 8 miembros tienen uno, dos o tres enlaces dobles. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalqueno incluyen, pero no están limitados a, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo. Los grupos cicloalqueno de la presente invención pueden estar insustituídos o sustituidos y se anclan al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible del grupo.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "halo" o "halógeno" significa -Cl, -Br, -I, o -F.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno son reemplazados por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

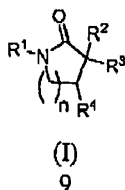
Según se utiliza en la presente memoria, el término "heterociclo" o "heterocíclico" significa un sistema anular saturado o parcialmente insaturado, no aromático, monocíclico o bicíclico. Los sistemas anulares monocíclicos se ilustran mediante un anillo de 4 miembros que incluye un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre; o un anillo de 5-, 6-, 7-, o 8 miembros que incluye uno, dos o tres heteroátomos donde los heteroátomos son seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. El anillo de 5 miembros tiene 0 o 1 enlaces dobles. El anillo de 6 miembros tiene 0, 1, o 2 enlaces dobles. El anillo de 7 u 8 miembros tiene 0, 1, 2, o 3 enlaces dobles. Los ejemplos representativos de los sistemas anulares monocíclicos incluyen, pero no están limitados a, azetidino, azepano, azepino, diazepino, dioxolano, dioxano, ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolino, 3-oxo-morfolino, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, 2-oxo-oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazino, piperidilo, pirano, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolino, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidropiridilo, tetrahidrotieno, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino (tiomorfolinosulfona), tiopirano, 1,4-diazepano, y tritiano. Los sistemas anulares bicíclicos se ilustran mediante cualquiera de los anteriores sistemas anulares monocíclicos fusionados a un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en la presente memoria, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en la presente memoria, o un grupo heterocíclico monocíclico adicional, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de los sistemas anulares bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, benzodioxino, benzodioxolilo, benzopirano, benzotiopirano, 2,3-dihidroindol-3-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo, 2,3-dihidrobenzotien-3-ilo, 2,3-dihidroisoindol-3-ilo, 1,3-dihidro-isobenzofuran-3-ilo, 1,3-dihidro-benzo[c]tien-3-ilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 3-azabicyclo[3,2,0]heptilo, 3,6-diazabicyclo[3,2,0]heptilo, octahidroclopenta[c]pirrolilo, hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrolilo, y octahidropirrolilo[3,4-c]pirrolilo. Los sistemas anulares monocíclicos o bicíclicos como se define en la presente memoria pueden tener dos de los átomos de carbono no adyacentes conectados por un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un puente de alquileo de entre uno y tres átomos de carbono adicionales. Los ejemplos representativos de los sistemas anulares monocíclicos o bicíclicos que contienen tal conexión entre dos átomos de carbono no adyacentes incluyen, pero no están limitados a, 2-azabicyclo[2,2,2]octilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,2]octilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,2]octilo, 2-azabicyclo[2,2,1]heptilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptilo, 2-azabicyclo[2,1,1]hexilo, 5-azabicyclo[2,1,1]hexilo, 3-azabicyclo[3,1,1]heptilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octilo, 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octilo, 1,4-

diazabicyclo[3,2,2]nonilo, 1,4-diazatriciclo[4,3,1,1<sup>3,8</sup>]undecilo, 3,10-diazabicyclo[4,3,1]decilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octilo, octahidro-1*H*-4,7-metanoisindolilo, y octahidro-1*H*-4,7-epoxiisindolilo. Los grupos heterocíclicos de la invención están sustituidos o insustituidos, y están conectados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible en los grupos. El heteroátomo nitrógeno puede estar cuaternarizado o no, y el heteroátomo de nitrógeno o azufre puede estar oxidado o no. Además, los anillos heterocíclicos que incluyen nitrógeno pueden estar protegidos en N o no.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "heteroarilo" significa un anillo de cinco o seis miembros aromático en el que al menos un átomo se selecciona del grupo que consiste en N, O, y S, y los átomos restantes son carbonos. Los anillos de cinco miembros tienen dos enlaces dobles, y los anillos de seis miembros tienen tres enlaces dobles. El término "heteroarilo" también incluye sistemas bicíclicos en los que un anillo heteroarílico monocíclico está fusionado a un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en la presente memoria, un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en la presente memoria, un grupo heteroarilo monocíclico adicional. Los ejemplos representativos de los grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzoxadiazolilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, furilo, imidazolilo, imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridoimidazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo, y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. Los grupos heteroarilo de la presente invención pueden estar sustituidos o insustituidos y están conectados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible en los grupos. Además, el heteroátomo de nitrógeno puede estar cuaternarizado o no. Adicionalmente, los átomos de nitrógeno y azufre en el grupo pueden estar oxidados o no. Asimismo, los anillos que incluyen nitrógeno pueden estar protegidos en N o no.

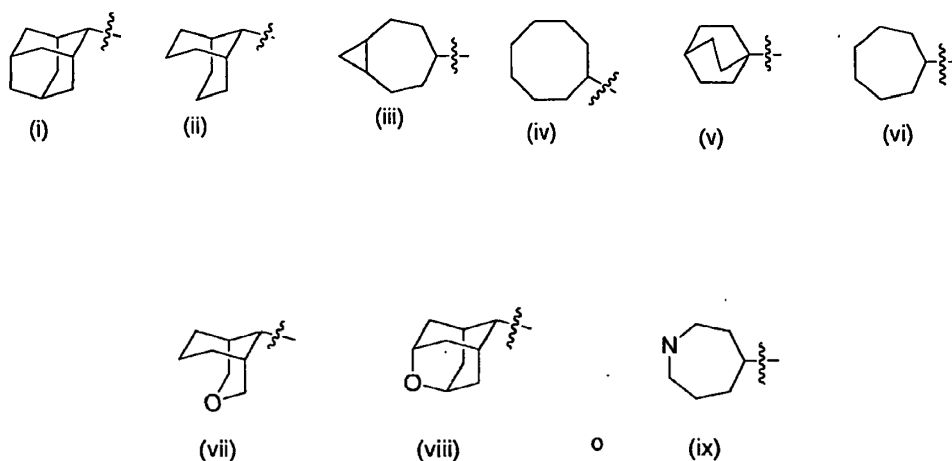
Según se utiliza en la presente memoria, el término "heteroátomo" según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Según se describe en la presente memoria, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una combinación de las mismas, donde:

n es 1;  
R<sup>1</sup> es



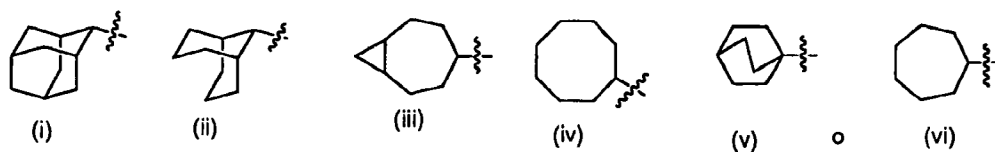
cada uno de los cuales está insustituido o sustituido independientemente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo, alqueno, haloalquilo, Cl, Br, F, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sub>b</sub>, -SR<sub>b</sub>, -S(O)R<sub>z</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>z</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(O)R<sub>b</sub>, -C(O)OR<sub>b</sub>, -C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(=NOH)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -R<sub>c</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-CN, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-SR<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sub>z</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)R<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>c</sub>, -N(R<sub>a</sub>)-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)R<sub>b</sub>, -N(R<sub>a</sub>)-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sub>b</sub>, -N(R<sub>a</sub>)-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -O-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)R<sub>b</sub>, -O-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sub>b</sub>, y -O-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>;

$R^2$  y  $R^3$ , en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;  
 $R^4$  es  $-(CH_2)-O-G$  o  $-(CH_2)-N(R_e)-G$ , donde G, en cada aparición, es independientemente fenilo o piridinilo, y cada G está insustituido o sustituido independientemente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo, alqueno, haloalquilo, Cl, Br, F, I,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR_d$ ,  
 5  $-S(R_d)$ ,  $-S(O)(alquilo)$ ,  $-S(O)(haloalquilo)$ ,  $-S(O)_2(alquilo)$ ,  $-S(O)_2(haloalquilo)$ ,  $-NR_dR_e$ ,  $-C(O)(R_d)$ ,  $-C(O)OR_d$ ,  
 $-C(O)NR_dR_e$ ,  $-S(O)_2NR_dR_e$ ,  $R_c$ ,  $-(CR_dR_e)_m-CN$ ,  $-(CR_dR_e)_m-NO_2$ ,  $-(CR_dR_e)_m-OR_d$ ,  $-(CR_dR_e)_m-S(R_d)$ ,  $-(CR_dR_e)_m-$   
 $S(O)(alquilo)$ ,  $-(CR_dR_e)_m-S(O)(haloalquilo)$ ,  $-(CR_dR_e)_m-S(O)_2(alquilo)$ ,  $-(CR_dR_e)_m-S(O)_2(haloalquilo)$ ,  $-(CR_dR_e)_m-$   
 $NR_dR_e$ ,  $-(CR_dR_e)_m-C(O)(R_d)$ ,  $-(CR_dR_e)_m-C(O)OR_d$ ,  $-(CR_dR_e)_m-C(O)NR_dR_e$ ,  $-(CR_dR_e)_m-S(O)_2NR_dR_e$ , y  $-(CR_dR_e)_m-$   
 $R_c$ ;

10  $R_a$ , en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo;  
 $R_b$ , en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $R_c$  o  $-(CR_dR_e)_m-R_c$ ;  
 $R_z$ , en cada aparición, es independientemente alquilo, haloalquilo,  $R_c$  o  $-(CR_dR_e)_m-R_c$ ;  
 $R_c$ , en cada aparición, es heteroarilo donde heteroarilo es imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, donde cada  
 $R_c$  está insustituido o sustituido independientemente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 15 independientemente del grupo que consiste de alquilo, alqueno, haloalquilo, Cl, Br, F, I,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR_d$ ,  
 $S(R_d)$ ,  $-S(O)(alquilo)$ ,  $-S(O)(haloalquilo)$ ,  $-S(O)_2(alquilo)$ ,  $-S(O)_2(haloalquilo)$ ,  $-NR_dR_e$ ,  $-C(O)(R_d)$ ,  $-C(O)OR_d$ ,  
 $C(O)NR_dR_e$ ,  $-S(O)_2NR_dR_e$ ,  $-(CR_dR_e)_m-CN$ ,  $-(CR_dR_e)_m-NO_2$ ,  $-(CR_dR_e)_m-OR_d$ ,  $-(CR_dR_e)_m-S(R_d)$ ,  $-(CR_dR_e)_m-$   
 $S(O)(alquilo)$ ,  $-(CR_dR_e)_m-S(O)(haloalquilo)$ ,  $-(CR_dR_e)_m-S(O)_2(alquilo)$ ,  $-(CR_dR_e)_m-S(O)_2(haloalquilo)$ ,  $-(CR_dR_e)_m-$   
 $NR_dR_e$ ,  $-(CR_dR_e)_m-C(O)(R_d)$ ,  $-(CR_dR_e)_m-C(O)OR_d$ ,  $-(CR_dR_e)_m-C(O)NR_dR_e$ , y  $-(CR_dR_e)_m-S(O)_2NR_dR_e$ ;  
 20  $R_d$  y  $R_e$ , en cada aparición, son independientemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ; y m es 1.

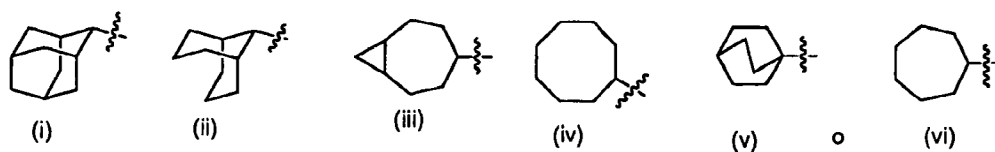
En una realización preferida,  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno independientemente alquilo  $C_1-C_6$  y más particularmente,  $R^2$  y  $R^3$  son metilo.

25 Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o una combinación de las mismas, donde  $R^1$  es



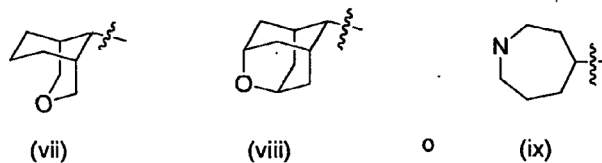
30 cada uno de los cuales está insustituido o sustituido independientemente como se describe en la presente memoria y  $R^4$  es  $-CH_2-O-G$  o  $-CH_2-N(R_e)-G$ , donde  $R_e$  es hidrógeno o metilo y G es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido independientemente como se describe en la presente memoria. Finalmente,  $R^2$  y  $R^3$ , en cada aparición, son cada uno metilo y n es 1,

35 Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o una combinación de las mismas, donde  $R^1$  es



40 cada uno de los cuales está insustituido o sustituido independientemente con un sustituyente seleccionado entre metilo,  $-CN$ ,  $-OH$ , o  $-C(O)OR_b$ , donde  $R_b$  es metilo o etilo  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(=NOH)NH_2$ ,  $-C(=NH)NH_2$ , y tetrazolilo,  $R^4$  es  $-CH_2-O-G$  o  $-CH_2-N(R_e)-G$ , donde  $R_e$  es hidrógeno o metilo, G es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido independientemente con un sustituyente tal como trifluorometilo, Cl, Br, F, I,  $-CN$ , imidazolilo, triazolilo, o tetrazolilo,  $R^2$  y  $R^3$ , en cada aparición, son metilo, y n es 1,

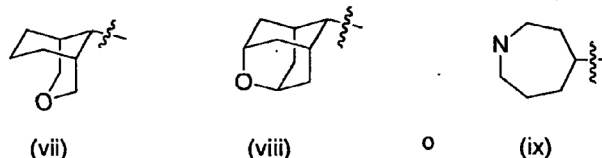
45 Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o una combinación de las mismas, donde  $R^1$  es



cada uno de los cuales está insustituido o sustituido independientemente como se describe en la presente memoria,  $R^4$  es  $-CH_2-O-G$  o  $-CH_2-N(R_e)-G$ , donde  $R_e$  es hidrógeno o metilo, G es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está

insustituido o sustituido independientemente como se describe en la presente memoria,  $R^2$  y  $R^3$ , son cada uno metilo, y n es 1.

Una realización adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o una combinación de las mismas, donde  $R^1$  es



cada uno de los cuales está insustituido o sustituido independientemente con un sustituyente tal como metilo, -CN, -OH, -C(O)OR<sub>b</sub> (donde R<sub>b</sub> es metilo o etilo), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(=NOH)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, o tetrazolilo, R<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>-O-G o -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>e</sub>)-G, donde R<sub>e</sub> es hidrógeno o metilo, G es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido independientemente con un sustituyente tal como trifluorometilo, Cl, Br, F, I, -CN, imidazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno metilo, y n es 1,

Los compuestos ilustrativos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a,

6-[(1-cicloheptil-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-3-il)metoxi]nicotinonitrilo;  
 4-(4-[[5-cianopiridin-2-il]oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)azepano-1-carboxamida;  
 1-cicloheptil-3,3-dimetil-4-(fenoximetil)pirrolidin-2-ona;  
 1-cicloheptil-4-[[2-(2-fluorofenil)(metil)amino]metil]-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona;  
 6-[[1-(5-hidroxiciclooctil)-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-3-il]metoxi]nicotinonitrilo;  
 E-4-(4-[[5-cianopiridin-2-il]oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)adamantano-1-carboxamida;  
 9-(4-[[5-cianopiridin-2-il]oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)biciclo[3,3,1]nonano-3-carboxamida;  
 Trans-(1R,7S)-4-(4-[[5-cianopiridin-2-il]oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)biciclo[5,1,0]octano-8-carboxilato de etilo y trans-(1S,7R)-4-(4-[[5-cianopiridin-2-il]oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)biciclo[5,1,0]octano-8-carboxilato de etilo;  
 6-[[4,4-dimetil-1-(4-metilbiciclo[2,2,2]oct-1-il)-5-oxopirrolidin-3-il]metoxi]nicotinonitrilo;  
 6-[[1-(5-cianociclooctil)-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-3-il]metoxi]nicotinonitrilo;  
 E-4-(4-[[5-cianopiridin-2-il]oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)adamantano-1-carbonitrilo;  
 E-4-(3,3-dimetil-2-oxo-4-[[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]metil]pirrolidin-1-il)adamantano-1-carboxamida;  
 E-4-(4-[[4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi]metil]-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)adamantano-1-carboxamida;  
 E-4-[3,3-dimetil-2-oxo-4-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]metil]pirrolidin-1-il]-N'-hidroxiadamantano-1-carboximidamida;  
 E-4-[3,3-dimetil-2-oxo-4-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]metil]pirrolidin-1-il)adamantano-1-carboxamida; y  
 E-4-[3,3-dimetil-2-oxo-4-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]metil]pirrolidin-1-il)adamantano-1-carboximidamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o una combinación de las mismas.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de sales terapéuticamente aceptables. El término "sal terapéuticamente aceptable" hace referencia a sales o zwitteriones de los compuestos que son solubles o dispersables en agua o aceite, adecuadas para el tratamiento de trastornos sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas, conmensuradas con una razón beneficio/riesgo razonable y eficaces para su uso pretendido. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o separadamente haciendo reaccionar un grupo amino de los compuestos con un ácido adecuado. Por ejemplo, un compuesto se puede disolver en un disolvente adecuado, tal como, pero no limitado a, metanol y agua, y tratar con al menos un equivalente de un ácido tal como ácido clorhídrico. La sal resultante se puede separar mediante precipitación y aislar mediante filtración y secar a presión reducida. Alternativamente, el disolvente y el ácido en exceso se pueden eliminar a presión reducida para proporcionar la sal. Las sales representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, isetionato, fumarato, lactato, maleato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, 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 se pueden cuaternizar también con cloruros, bromuros, y yoduros alquilo tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, laurilo, miristilo, estearilo, y similares.

Las sales de adición de bases se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación finales de los presentes compuestos por medio de 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 orgánica primaria, secundaria, o terciaria. Se contempla que las sales de aminas cuaternarias derivadas de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y N,N'-dibenciletilendiamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares, están dentro del alcance de la presente invención.



Los compuestos que incluyen isómeros geométricos de enlaces dobles carbono-carbono y enlaces dobles carbono-nitrógeno están incluidos en la presente invención. Se designa que los sustituyentes en torno a un enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno tienen configuración Z o E y se designa que los sustituyentes en torno a cicloalquilo o heterocicloalquilo tienen configuración cis o trans. Adicionalmente, se designa que los sustituyentes en torno a un sistema anular de adamantano tienen configuración relativa Z o E. Para los ejemplos, véase C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 63: 2758-2760, 1998. Todas las formas isoméricas geométricas y sus mezclas de los compuestos descritos en la presente memoria están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Existen centros asimétricos en los presentes compuestos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos se preparan mediante síntesis a partir de materiales de partida quirales o mediante preparación de mezclas racémicas y separación por conversión en una mezcla de diastereoisómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, o separación directa de los enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los materiales de partida de estereoquímica concreta son asequibles comercialmente o se elaboran mediante los métodos descritos en la presente memoria y se resuelven mediante mecanismos bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de esta invención incluyen al menos un centro quiral y pueden existir como estereoisómeros individuales (p. ej. enantiómeros individuales), mezclas de estereoisómeros (p. ej. cualquier mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros) o mezclas racémicas de los mismos. Como resultado, todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención están incluidos en la presente invención, incluyendo mezclas racémicas, mezclas de diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros, así como isómeros ópticos individuales, incluyendo, enantiómeros y diastereoisómeros individuales de los compuestos de la invención sustancialmente libres de sus enantiómeros u otros diastereoisómeros. Por "sustancialmente libre" se quiere significar más de alrededor de 80% libre de otros enantiómeros o diastereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de alrededor de 90% libre de otros enantiómeros o diastereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de alrededor de 95% libre de otros enantiómeros o diastereoisómeros del compuesto, incluso muy preferiblemente más de alrededor de 98% libre de otros enantiómeros o diastereoisómeros del compuesto y los más preferiblemente más de alrededor de 99% libre de otros enantiómeros o diastereoisómeros del compuesto. Cuando la estereoquímica de los centros quirales presentes en las estructuras químicas ilustradas en la presente memoria no se especifica, se pretende que la estructura química incluya los compuestos que incluyen cualquier estereoisómero de cada centro quiral presente en el compuesto.

Una realización adicional de la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1; y un portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones terapéuticas de los presentes compuestos incluyen una cantidad eficaz del mismo formulado con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El término "portador farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en la presente memoria, representa una carga, diluyente, material encapsulante o formulación coadyuvante de cualquier tipo sólidos, semi-sólidos o líquidos, no tóxicos. Los ejemplos de los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados, azúcares, celulosa y sus derivados, aceites, glicoles, soluciones, agentes tamponadores, colorantes, de liberación, de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes, perfumantes, y otros portadores farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la técnica. Estas composiciones terapéuticas se pueden administrar parenteralmente, intracisternalmente, oralmente, rectalmente, o intraperitonealmente.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral de los presentes compuestos incluyen formulaciones de los mismos en forma de emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires. Además de los compuestos, las formas de dosificación líquidas pueden incluir diluyentes y/o agentes solubilizantes o emulsionantes. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, aromatizantes, y perfumantes.

Las preparaciones inyectables de los presentes compuestos incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas u oleaginosas, inyectables, estériles, cualquiera de las cuales puede estar formulada opcionalmente con agentes diluyentes, dispersantes, humectantes, o suspensores adecuados parenteralmente. Estas preparaciones inyectables pueden ser esterilizadas por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o formuladas con agentes esterilizantes que se disuelven o dispersan en el medio inyectable.

La inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo 1 por los compuestos de la presente invención se puede retardar utilizando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción de los compuestos depende de su velocidad de disolución, que, a su vez, depende de su cristalinidad. La absorción retardada de un compuesto administrado parenteralmente se puede completar disolviendo o suspendiendo el compuesto en aceite. Las formas de depósito inyectables del compuesto también se pueden preparar mediante la microencapsulación del mismo en polímeros biodegradables. Dependiendo de la proporción de compuesto con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero empleado, se puede

controlar la velocidad de liberación. Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando los compuestos en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

5 Las formas de dosificación sólidas para la administración de los presentes compuestos incluyen, pero no están limitadas a, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas, el compuesto se mezcla con al menos un excipiente terapéuticamente adecuado, inerte tal como un portador, una carga, un expansor, un agente disgregantes, un agente retardador de la disolución, un agente humectante, un absorbente, o un lubricante. Con las cápsulas, comprimidos, y píldoras, el excipiente también puede contener agentes tamponadores. Se pueden preparar supositorios para la administración rectal mezclando los compuestos con un excipiente no irritante  
10 adecuado que es sólido a la temperatura habitual pero fluido en el recto.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden microencapsular con uno o más de los excipientes o portadores expuestos previamente más arriba. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos y cubiertas entéricos y controladores de la liberación. En estas formas, los compuestos de la presente invención se pueden mezclar con al menos un diluyente inerte y pueden incluir opcionalmente lubricantes y coadyuvantes para la formación de comprimidos. Las cápsulas también pueden incluir opcionalmente agentes opacificadores que retrasan la salida de los compuestos en una parte deseada del tracto gastrointestinal.

20 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una liberación controlada de los compuestos de la presente invención en un organismo. Las formas de dosificación se preparan disolviendo o dispersando los compuestos en el medio apropiado. También se pueden utilizar intensificadores de la absorción para incrementar el flujo de los compuestos a través de la piel, y se puede controlar la velocidad de absorción proporcionando una membrana para el control de la velocidad o dispersando los compuestos en una matriz polimérica o gel.

25 Los trastornos se pueden tratar o prevenir en un paciente mediante la administración al paciente, de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención en la cantidad y durante el tiempo necesario para lograr el resultado deseado. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" hace referencia a una cantidad suficiente de un compuesto de fórmula (I) para aliviar eficazmente los trastornos inhibiendo la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo 1 con una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. El nivel  
30 de dosificación terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente concreto puede depender de una variedad de factores incluyendo el trastorno que está siendo tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción; la duración del tratamiento; y los fármacos utilizados en una terapia combinada o coincidente.

35 La dosis diaria total de los compuestos de la presente invención necesaria para inhibir la acción de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo 1 es una única dosis o en dosis divididas puede estar, por ejemplo, en cantidades de alrededor de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal. En un intervalo más preferido, los compuestos de la presente invención inhiben la acción de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo 1 en una única  
40 dosis o en dosis divididas de alrededor de 0,05 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de una sola dosis pueden contener tales cantidades o dosis submúltiplo de las mismas de los compuestos de la presente invención hasta constituir la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento incluyen la administración a un paciente que necesite dicho tratamiento de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg de los compuestos por día en una  
45 única dosis o en múltiples dosis.

Los compuestos de la presente invención son útiles en un método de inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo I mediante la administración a un mamífero, de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), o una sal, profármaco, sal de profármaco farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos.

50 Una realización adicional de la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de trastornos en un mamífero a través de la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo I mediante la administración a un mamífero, de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (1). Concretamente, los trastornos pueden ser, pero no están limitados a, diabetes Tipo 2 no insulino dependiente,  
55 resistencia a la insulina, obesidad, trastorno lipídico, síndrome metabólico, u otras enfermedades y afecciones que están mediadas por una acción excesiva de glucocorticoides. Otra realización más de la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (1) para el tratamiento de enfermedades y afecciones que están mediadas por una acción excesiva de glucocorticoides en un mamífero inhibiendo la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo I.

60 Los diferentes métodos asociados con la administración del compuesto de fórmula (I) se basan en los siguientes principios. Los glucocorticoides son hormonas esteroideas que juegan un importante papel en la regulación de múltiples procesos fisiológicos en una amplia gama de tejidos y órganos. Por ejemplo, los glucocorticoides son potentes reguladores del metabolismo de la glucosa y los lípidos. Una acción excesiva de los glucocorticoides puede  
65 conducir a resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, dislipidemia, obesidad visceral e hipertensión. El cortisol es la forma activa principal y la cortisona es la forma inactiva principal de los glucocorticoides en los seres humanos,

mientras la corticosterona y la deshidrocorticosterona son las formas activa e inactiva principales respectivamente en roedores.

Antes, se pensaba que los determinantes principales de la acción de los glucocorticoides eran la concentración de hormona circulante y la densidad de receptores de glucocorticoides en los tejidos diana. En la última década, se ha descubierto que los niveles de glucocorticoide en los tejidos pueden ser controlados por medio de las enzimas 11  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasas (11 $\beta$ -HSD). Existen dos isozimas 11 $\beta$ -HSD que tienen diferentes afinidades de sustrato y cofactores. La enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD-1) es una enzima de baja afinidad con un  $K_m$  para la cortisona en el intervalo micromolar que prefiere NADPH/NADP<sup>+</sup> (dinucleótido de nicotinamida y adenina) como cofactor. La 11 $\beta$ -HSD-1 es ampliamente expresada y se encuentran niveles de expresión particularmente elevados en hígado, cerebro, pulmón, tejido adiposo y células de la musculatura lisa vascular. Los estudios *in vitro* indican que 11 $\beta$ -HSD-1 es capaz de actuar como una reductasa y como una deshidrogenasa. Sin embargo, muchos estudios han demostrado que es predominantemente una reductasa *in vivo* y en células intactas. Convierte los 11-cetoglucocorticoides inactivos (esto es, cortisona o deshidrocorticosterona) en 11-hidroxiglucocorticoides activos (esto es, cortisol o corticosterona) y por lo tanto amplifica la acción glucocorticoide de una manera específica del tejido.

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

Los niveles y/o la actividad de los glucocorticoides pueden contribuir a numerosos trastornos, incluyendo diabetes Tipo II, obesidad, dislipidemia, resistencia a insulina, e hipertensión. La administración de los compuestos de la presente invención disminuye el nivel de cortisol y otros 11 $\beta$ -hidroxiesteroides en los tejidos diana, reduciendo de ese modo los efectos de la actividad de los glucocorticoides en los tejidos diana claves. La presente invención se podría utilizar para el tratamiento, control, alivio, prevención, retraso del comienzo o reducción del riesgo de desarrollar las enfermedades y afecciones que se describen en la presente memoria.

Puesto que los glucocorticoides son reguladores potentes del metabolismo de la glucosa y los lípidos, la acción de los glucocorticoides puede contribuir o conducir a resistencia a la insulina, diabetes Tipo 2, dislipidemia, obesidad visceral, e hipertensión. Por ejemplo, el cortisol tiene un efecto antagónico al de la insulina en el hígado dando como resultado una reducción de la sensibilidad a la insulina y un incremento de la gluconeogénesis. Los pacientes que ya tienen una tolerancia alterada a la glucosa tienen una mayor probabilidad de desarrollar diabetes Tipo 2 en presencia de niveles anormalmente elevados de cortisol. Estudios anteriores (B. R. Walker et al., *J. of Clin. Endocrinology and Met.*, 80: 3155-3159, 1995) han demostrado que la administración del inhibidor no selectivo de 11 $\beta$ -HSD-1, carbenoxolona, mejora la sensibilidad a la insulina en seres humanos. Por lo tanto, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 puede tratar, controlar, aliviar, retrasar, o prevenir el comienzo 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). Asimismo se ha informado de que la conversión de deshidrocorticosterona en corticosterona por 11 $\beta$ -HSD-1 inhibe la secreción de insulina a partir de células  $\beta$  pancreáticas murinas aisladas (B. Davani et al., *J. Biol. Chem.*, 275: 34841-34844, 2000). Y adicionalmente, que la incubación de islotes aislados con un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 mejora la secreción de insulina estimulada por 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, aliviar, retrasar, o prevenir el comienzo de la diabetes Tipo 2 mejorando la secreción de insulina estimulada por glucosa en el páncreas.

La obesidad abdominal está íntimamente asociada con la intolerancia a la glucosa (C. T. Montaque et al., *Diabetes*, 49: 883-888, 2000), la hiperinsulinemia, la hipertrigliceridemia, y otros factores de síndrome metabólico (también conocido como síndrome X) tales como presión arterial elevada, VLDL elevadas, y HDL reducidas. Los datos con animales que apoyan el papel de 11 $\beta$ -HSD-1 en la patogénesis del síndrome metabólico son exhaustivos (Masuzaki,

et al. *Science*. 294: 2166-2170, 2001; Paterson, J.M., et al.; *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. 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, aliviar, retrasar, o prevenir el comienzo de la obesidad. El tratamiento a largo plazo con un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 también puede ser útil en el retraso del comienzo de la obesidad, o quizás la evita completamente si los pacientes utilizan un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 combinado con dieta controlada, ejercicio, u otros enfoques farmacológicos de manera combinada o sucesiva.

Reduciendo la resistencia a la insulina y/o manteniendo la glucosa en suero a concentraciones normales y/o reduciendo la obesidad, los compuestos de la presente invención también tienen utilidad en el tratamiento y la prevención de las afecciones de acompañan a la diabetes Tipo 2 y a la resistencia a la insulina tales como, pero no limitadas a, síndrome metabólico o síndrome X, obesidad, hipoglicemia reactiva, dislipidemia diabética, y otras afecciones que acompañan a la diabetes Tipo 2 y a la resistencia a la insulina conocidas por los expertos en la técnica.

Además, 11 $\beta$ -HSD-1 está presente en múltiples tejidos tales como la musculatura lisa vascular, donde los niveles locales de glucocorticoides que se piensa que incrementan la resistencia a la insulina, conducen a reducciones en la producción de óxido nítrico, y potencian los efectos vasoconstrictores tanto de las catecolaminas como de la angiotensina II (M. Pirpiris et al., *Hypertension*, 19:567-574, 1992, C. Kornel 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 niveles elevados de cortisol en los tejidos en los que se encuentra presente el receptor de mineralocorticoides pueden conducir a hipertensión, como se observa en los pacientes con 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*. 2<sup>a</sup> ed. Malden, MA: Blackwell; 592-612, 2002). Los ratones transgénicos que expresan en exceso 11 $\beta$ -HSD-1 en hígado y 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, aliviar, retrasar, o prevenir el comienzo de la hipertensión.

Otro síndrome, el síndrome de Cushing, es un trastorno metabólico que pone en riesgo la vida caracterizado por unos niveles de glucocorticoides elevados y sostenidos ocasionados por la producción endógena y excesiva de cortisol desde las glándulas suprarrenales. Las características cushingoides típicas incluyen obesidad central, diabetes y/o resistencia a la insulina, cara de luna, joroba de búfalo, debilitamiento de la piel, dislipidemia, osteoporosis, reducción de la capacidad cognitiva, demencia, hipertensión, privación del sueño, y aterosclerosis entre otros (Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Editado por Kenneth Becker, Lippincott Williams y Wilkins Publishers, Philadelphia, 2001; págs. 723-8). Las mismas características también pueden surgir de la administración exógena de dosis elevadas de glucocorticoides exógenos, tales como prednisona o dexametasona, como parte de un régimen de tratamiento antiinflamatorio. El Cushing endógeno se desarrolla por lo general a partir de la hiperplasia de la pituitaria, alguna otra fuente ectópica de ACTH, o a partir 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, aliviar, retrasar, o prevenir el comienzo de la enfermedad de Cushing y/o síntomas similares que surgen del tratamiento con glucocorticoides.

En los pacientes con Cushing, los niveles excesivos de cortisol contribuyen al desarrollo de hipertensión, dislipidemia, resistencia a la insulina, y obesidad, afecciones características 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*. 2<sup>a</sup> ed. Malden, MA: Blackwell; 592-612, 2002). La hipertensión y la dislipidemia también están asociadas con el desarrollo de aterosclerosis. Los ratones con el gen 11 $\beta$ -HSD-1 desactivado son resistentes a los efectos dislipidémicos de una dieta con elevado contenido de grasa y tienen un perfil lipídico mejorado frente a los controles de tipo salvaje (Morton N.M. et al, *JBC*, 276: 41293-41300, 2001), y los ratones que expresan en exceso 11 $\beta$ -HSD-1 en la grasa manifiestan el fenotipo dislipidémico característico del síndrome metabólico, incluyendo ácidos grasos libres circulantes y triglicéridos elevados (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 triglicéridos y los ácidos grasos libres en plasma elevados en ratones con una dieta con elevado contenido de grasa, y reduce significativamente el contenido aórtico de ésteres de colesterol, y reduce el progreso de las placas ateroscleróticas en ratones (Hermanowski-Vosatka, A. et al. *J. Exp. Med.* 202: 517-27, 2005). Se esperaría por lo tanto que la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD-1 tratara, controlara, aliviara, retrasara, o previniera el comienzo de la dislipidemia y/o la aterosclerosis.

Adicionalmente, es bien sabido que 11 $\beta$ -HSD-1 es expresada en cerebro de mamífero, y los datos publicados indican que los glucocorticoides pueden ocasionar degeneración y disfunción neuronal, concretamente en las 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). La evidencia en roedores y seres humanos estipula que la elevación prolongada de los niveles de glucocorticoides en plasma deteriora la función cognitiva que se hace más profunda con el envejecimiento. (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 USA.* 98: 4716-4712, 2001). Thekkapat *et al* han demostrado recientemente que el ARNm de 11 $\beta$ -HSD-1 es expresado en el hipocampo, el córtex frontal y el cerebelo humanos, y que el tratamiento de individuos diabéticos ancianos con el inhibidor no selectivo de HSD1/2 carbenoxolona mejoraba la fluidez verbal y la memoria (Proc Natl Acad Sci USA. 101: 6743-9, 2004). Los efectos adicionales de los glucocorticoides sobre el SNC incluyen la psicosis aguda inducida por glucocorticoides, que es la preocupación más importante para los médicos cuando tratan a 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 ha proporcionado evidencia genética de que la señalización reducida de glucocorticoides en el cerebro da como resultado un descenso de la ansiedad (Tronche, F. et al. (1999) *Nature Genetics* 23: 99-103). Por lo tanto, se espera que los inhibidores selectivos de 11 $\beta$ -HSD-1, potentes traten, controlen, alivien, retrasen, o prevengan el comienzo del deterioro cognitivo, la demencia, la psicosis aguda inducida por esteroides, la depresión, y/o la ansiedad.

También se sabe que los glucocorticoides ocasionan una variedad de efectos secundarios relacionados con la piel incluyendo debilitamiento de la piel, y deterioro de la curación de heridas (Anstead, G. *Adv Wound Care.* 11: 277-85, 1998; Beer, et al.; *Vitam Horm.* 59: 217-39, 2000). La 11 $\beta$ -HSD-1 es expresada en fibroblastos de piel humana, y se ha demostrado que el tratamiento tópico con el inhibidor no selectivo de HSD1/2 ácido glicirretínico aumenta la potencia de la hidrocortisona aplicada tópicamente en un análisis vasoconstrictor de la piel (Hammami, MM, y Siiteri, PK. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73: 326-34, 1991). También se ha informado sobre los efectos ventajosos de los inhibidores selectivos de 11 $\beta$ -HSD-1 tales como BVT.2733 sobre la curación de heridas (documento WO 2004/11310). Los niveles elevados de glucocorticoides inhiben el flujo sanguíneo y la formación de nuevos vasos sanguíneos para la curación de tejidos. Los modelos *in vitro* e *in vivo* de angiogénesis han demostrado que el antagonismo generalizado con el receptor de glucocorticoides RU-486 intensifica la angiogénesis en esponjas subcutáneas así como en miocardio de ratón después de la ligación de la arteria coronaria (Walker, et al, *PNAS*, 102: 12165-70, 2005). Asimismo ratones con el gen 11 $\beta$ -HSD-1 desactivado también mostraron una angiogénesis intensificada *in vitro* e *in vivo* en esponjas, heridas, y miocardio infartado. Por lo tanto se espera que los inhibidores selectivos de 11 $\beta$ -HSD-1 potentes traten, controlen, alivien, retrasen, o prevengan el comienzo del debilitamiento de la piel y/o promuevan la curación de heridas y/o la angiogénesis.

Aunque el cortisol es un agente anti-inflamatorio importante y bien conocido (J. Baxer, *Pharmac. Ther.*, 2:605-659, 1976), si está presente en una gran cantidad también tiene efectos perjudiciales. En ciertas dolencias, tales como tuberculosis, psoriasis y estrés en general, la elevada actividad glucocorticoide desplaza la respuesta inmunitaria hacia una respuesta humoral, cuando en realidad una respuesta basada en células puede ser más beneficiosa para los pacientes. La inhibición de la actividad de 11 $\beta$ -HSD-1 puede reducir los niveles de glucocorticoides, desplazando de ese modo la respuesta inmunitaria hacia una respuesta basada en células. (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, aliviar, retrasar, o prevenir el comienzo de la tuberculosis, la psoriasis, el estrés, y las enfermedades o afecciones en las que la elevada actividad glucocorticoide desplaza la respuesta inmunitaria hacia una respuesta humoral.

Uno de los efectos secundarios más significativos asociados con la terapia con glucocorticoides tópica y generalizada es el glaucoma, que produce un grave incremento en la presión intraocular, con el potencial de producir ceguera (Armaly et al.; *Arch Ophthalmol.* 78: 193-7, 1967; Stokes et al.; *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 44: 5163-7, 2003;). Las células que producen la mayor parte del humor acuoso en el ojo son las células epiteliales no pigmentadas (NPE). Se ha demostrado que estas células expresan 11 $\beta$ -HSD-1. Adicionalmente, en concordancia con la expresión de 11 $\beta$ -HSD-1, existen razones elevadas de cortisol:cortisona en el humor acuoso (Rauz et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 42: 2037-2042, 2001). Además, se ha demostrado que los pacientes que tienen glaucoma, pero que no están tomando esteroides exógenos, tienen niveles elevados de cortisol vs. 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 o 7 días disminuyó significativamente las presión intraocular y la generación de cortisol local en el interior del ojo (Rauz et al.; *QJM.* 96: 481-490, 2003.). Por lo tanto se espera que los inhibidores selectivos de 11 $\beta$ -HSD-1 potentes traten, controlen, alivien, retrasen, o prevengan el comienzo del glaucoma.

También se sabe que los glucocorticoides incrementan la resorción ósea y reducen la formación de hueso en mamíferos (Turner et al. *Calcif Tissue Int.* 54: 311-5, 1995; Lane, NE et al. *Med Pediatr Oncol.* 41: 212-6, 2003). Se ha demostrado la expresión del ARNm de 11 $\beta$ -HSD-1 y la actividad reductasa en cultivos primarios de osteoblastos humanos en productos homogeneizados de hueso humano (Bland et al.; *J. Endocrinol.* 161: 455-464, 1999; Cooper et al.; *Bone*, 23: 119-125, 2000). En explantes quirúrgicos obtenidos de operaciones ortopédicas, se encontró que la expresión de 11 $\beta$ -HSD-1 en cultivos primarios de osteoblastos aumentaba aproximadamente 3 veces 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 son utilizados comúnmente para tratar una variedad de afecciones inflamatorias incluyendo artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, y asma. Se ha demostrado que estos agentes esteroideos incrementan la expresión del ARNm de 11 $\beta$ -HSD-1 y su actividad en osteoblastos humanos (Cooper et al.; *J. Bone Miner Res.* 17: 979-986, 2002). Estos estudios sugieren que la 11 $\beta$ -HSD-1 juega un papel potencialmente importante en el desarrollo de los eventos adversos relacionados con el hueso como resultado de niveles o actividad excesivos de glucocorticoides. Las muestras de hueso tomadas de voluntarios humanos sanos a

los que se había administrado oralmente el inhibidor no selectivo de HSD1/2 carbenoxolona mostraron un descenso significativo en los marcadores de resorción ósea (Cooper et al.; Bone. 27: 375-81, 2000). Por lo tanto, los inhibidores selectivos de 11 $\beta$ -HSD-1 potentes tratarían, controlarían, aliviarían, retrasarían, o prevendrían el comienzo de afecciones de osteoporosis dependientes de la edad o inducidas por glucocorticoides.

Además de lo anterior, también se pueden tratar, controlar, prevenir o retrasar las siguientes enfermedades, trastornos y afecciones, por medio del tratamiento con los compuestos de la presente invención: (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) trastornos lipídicos, (5) hiperlipidemia, (6) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de LDL, (11) niveles elevados 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 es un componente, y (21) otras enfermedades, trastornos, y afecciones, que se pueden beneficiar de unos niveles reducidos de glucocorticoides locales.

## **Datos Biológicos**

### **Medición de las Constantes de Inhibición:**

Se evaluó la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la actividad enzimática de 11 $\beta$ -HSD-1 humana *in vitro* en un Análisis de Centelleo por Proximidad (SPA). Se incubaron sustrato de cortisona tritiada, cofactor NADPH, y compuesto titulado con enzima 11 $\beta$ -HSD-1 humana truncada (24-287AA) a la temperatura ambiente para permitir que se produjera la conversión en cortisol. La reacción se detuvo mediante la adición de un inhibidor no específico de 11 $\beta$ -HSD, ácido 18 $\beta$ -glicirretínico. El cortisol tritiado se capturó por medio de una mezcla de un anticuerpo monoclonal anti-cortisol y cuentas de SPA recubiertas con anticuerpos anti-ratón. La placa de reacción se sacudió a la temperatura ambiente y después se midió la radiactividad unida a las cuentas de SPA en un contador de centelleo  $\beta$ . El análisis de 11 $\beta$ -HSD-1 se llevó a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos en un volumen total de 220  $\mu$ l. Para iniciar el análisis, se añadieron a los pocillos 188  $\mu$ l de mezcla maestra, que contenía <sup>3</sup>H-cortisona 17,5 nM, cortisona 157,5 nM, y NADPH 181 mM. Con el fin de dirigir la reacción en la dirección correcta, también se añadió G-6-P 1 mM. El compuesto sólido se disolvió en DMSO para elaborar una disolución partida 10 mM seguido de una dilución posterior 1:10 con DMSO al 3% en tampón Tris/EDTA (pH 7,4). Después se añadieron 22  $\mu$ l de compuesto titulado por triplicado al sustrato. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 10  $\mu$ l de productos lisados de E. coli de 0,1 mg/ml que expresaban en exceso la enzima 11 $\beta$ -HSD-1. Después de sacudir e incubar las placas durante treinta minutos a la temperatura ambiente, las reacciones se detuvieron añadiendo 10  $\mu$ l de ácido glicirretínico 1 mM. El producto, cortisol tritiado, fue capturado añadiendo 10  $\mu$ l de anticuerpos anti-cortisol 1  $\mu$ M y 100  $\mu$ l de cuentas de SPA recubiertas con anticuerpos anti-ratón. Después de sacudir durante treinta minutos, las placas se leyeron en un contador de centelleo líquido Topcount. Se calculó el porcentaje de inhibición basándose en el fondo y en la señal máxima. Los pocillos que contenían sustrato sin compuesto o enzima se utilizaron como fondo, mientras los pocillos que contenían sustrato y enzima sin ningún compuesto se consideraron como la señal máxima. El porcentaje de inhibición de cada compuesto se calculó con respecto a la señal máxima y se generaron las curvas de CI<sub>50</sub>. Este análisis se aplicó también a 11 $\beta$ -HSD-2, en virtud de lo cual se utilizaron cortisol tritiado y NAD<sup>+</sup> como sustrato y cofactor, respectivamente.

Los compuestos de la presente invención son activos en el análisis de 11 $\beta$ -HSD-1 descrito más arriba y muestran selectividad para la 11 $\beta$ -HSD-1 humana por encima de 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

Compuesto	11- $\beta$ -HSD-1 CI <sub>50</sub> (nM)	11- $\beta$ -HSD-2 CI <sub>50</sub> (nM)
A	51	8.280
B	29	5.270
C	73	> 10.000
D	203	>30.000
G	95	>8.750
H	778	
I	1030	
J	29	5.170
K	2000	
L	62	> 10.000
M	77	8.470

Compuesto	11-β-HSD-1 Cl <sub>50</sub> (nM)	11-β-HSD-2 Cl <sub>50</sub> (nM)
N	76	1.850
O	51	90.000
P	99	13.900
R	41	1.600
S	39	1.360

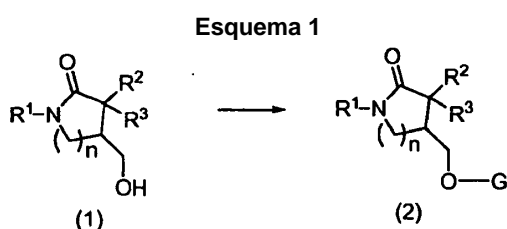
Los datos de la Tabla 1 demuestran que los compuestos A, B, C y D son activos en el análisis con SPA enzimático de 11β-HSD-1 humana descrito más arriba y los compuestos sometidos a ensayo muestran selectividad para 11β-HSD-1 sobre 11β-HSD-2. Los inhibidores de 11β-HSD-1 de esta invención tienen generalmente una constante de inhibición Cl<sub>50</sub> de menos de 5 μM y preferiblemente de menos de 500 nM. Preferiblemente, los compuestos son selectivos, teniendo una constante de inhibición Cl<sub>50</sub> frente a 11β-HSD-2 mayor de 1000 nM y preferiblemente mayor de 10.000 nM. Generalmente, la razón de la Cl<sub>50</sub> para 11β-HSD-2 con respecto a 11β-HSD-1 de un compuesto es al menos 10 o mayor y preferiblemente 100 o mayor.

### 10 Métodos Sintéticos

Los compuestos y procedimientos de la presente invención se pueden entender mejor con respecto a los siguientes esquemas sintéticos, que ilustran los métodos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de la invención. Todos los sustituyentes son los definidos en la presente memoria a no ser que se indique lo contrario. Las sustancias de partida se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o preparar por medio de métodos de la literatura bien establecidos conocidos por los expertos normales en la técnica.

Se pretende que la presente invención abarque los compuestos que tienen la fórmula (1) como se describe en la presente memoria cuando se preparan mediante procedimientos sintéticos o procedimientos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención mediante procedimientos metabólicos incluye aquellos que se producen en el organismo humano o animal (*in vivo*) o procedimientos que se producen *in vitro*.

Se entiende que los esquemas descritos en la presente memoria tienen únicamente fines ilustrativos y que la experimentación rutinaria, incluyendo 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 en los puntos adecuados de la secuencia de reacción del método se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger los diferentes sustituyentes utilizando tales grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos se pueden encontrar en Protecting Groups in Chemical Synthesis de T. Greene y P. Wuts (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY (1999).

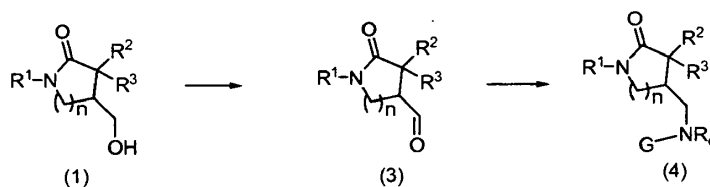


Los compuestos de fórmula (2) se pueden preparar generalmente haciendo reaccionar un alcohol de fórmula (1) con un compuesto de fórmula G-W donde W es un grupo eliminable reactivo apropiado tal como, por ejemplo, un grupo sulfonyloxi (p. ej., 4-metilbencenosulfonyloxi, bencenosulfonyloxi, metanosulfonyloxi, trifluorometanosulfonyloxi, y similares) o un grupo halo (p. ej., Cl, Br, F, o I), donde se prefiere un grupo halo. La reacción de O-alkilación se puede llevar a cabo convenientemente mezclando los reaccionantes, en un disolvente inerte para la reacción tal como un éter (p. ej., tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, y similares), un disolvente aromático (p. ej., benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y similares), un disolvente polar aprótico (p. ej., N,N-dimetilamidos de ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y similares, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona, y similares), o cualquier combinación de sus disolventes. La adición de una base apropiada tal como un hidruro o alcóxido de metal alcalino se puede utilizar para desprotonar el grupo hidroxilo y aumentar la velocidad de reacción. En algunos casos, puede ser ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de un co-disolvente tal como hexametilfosforamida o 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona, que se puede añadir para aumentar la velocidad de la reacción. Alternativamente, se puede utilizar opcionalmente una base orgánica tal como una amina terciaria (p. ej., trietilamina, diisopropil-etilamina, N-metilmorfolina, N-etilmorfolina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, y similares), piridina, un carbonato, hidrogenocarbonato, carboxilato, hidróxido u óxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de

potasio, hidróxido de sodio, óxido de calcio, acetato de sodio, y similares, para recoger el ácido que se forma en el curso de la reacción. La reacción se lleva a cabo generalmente a alrededor de la temperatura ambiente a una temperatura elevada (p. ej., 80 - 100 °C) dependiendo de la elección del grupo eliminable, la presencia o ausencia de base, y la presencia o ausencia de co-disolvente.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (2) se pueden obtener tratando los alcoholes de fórmula (1) con un alcohol de fórmula G-OH, en presencia de una mezcla de trifetilfosfina y un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de di-terc-butilo, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, y similares, y un disolvente inerte para la reacción anhidro a temperatura ambiente o por debajo. Los ejemplos no limitantes del disolvente inerte para la reacción adecuado son un hidrocarburo alifático (p. ej., hexano y similares), un disolvente aromático (p. ej., tolueno, xileno, benceno y similares), un éter (p. ej., tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares), y un disolvente dipolar (p. ej., N,N-dimetilformamida).

Esquema 2



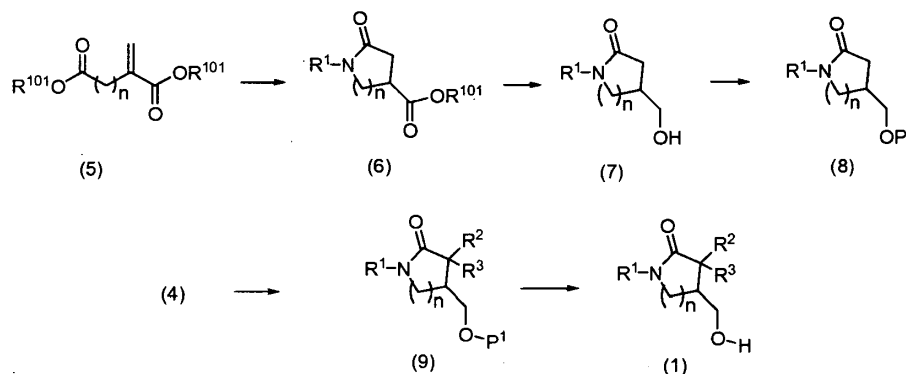
Los compuestos de fórmula (4) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (1) como se muestra en el Esquema 2. Los compuestos de fórmula (1) se pueden oxidar a los aldehídos de fórmula (3) mediante tratamiento con un agente oxidante tal como Peryodinano de Dess-Martin en un disolvente (p. ej., diclorometano) a alrededor de la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (4) donde  $R_e$  es hidrógeno o metilo se pueden preparar a partir de una aminación reductiva de los aldehídos de fórmula (3). La aminación reductiva se puede llevar a cabo reduciendo una mezcla de los reaccionantes en presencia de un agente reductor y una amina de fórmula  $HNR_e-G$ , donde  $R_e$  es hidrógeno o metilo en un disolvente inerte para la reacción adecuado. En particular, la mezcla de reacción se puede agitar y/o calentar con el fin de facilitar la reacción. Los disolventes adecuados, por ejemplo, incluyen ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de isopropilo, y similares), éteres (p. ej., tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, y similares), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, triclorometano, y similares), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares), o una mezcla de sus disolventes. Los ejemplos no limitantes de los agentes reductores incluyen cianoborohidruro, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o hidrógeno (opcionalmente llevada a cabo a una presión creciente) en presencia de un catalizador apropiado tal como paladio sobre carbono, platino sobre carbono, y similares. Las fuentes de hidrógeno incluyen hidrógeno gaseoso, ácido fórmico, cicloalquenos tales como ciclohexilideno, o una sal de ácido fórmico tal como formiato de amonio. Si bien se utiliza borohidruro como agente reductor, puede ser ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de un ácido tal como, pero no limitado a, ácido acético, ácido clorhídrico, o un tamiz molecular 4A.

Los compuestos de fórmula (4), donde  $R_e$  es hidrógeno, se pueden convertir en los compuestos de fórmula (4), donde  $R_e$  es alquilo o haloalquilo, por medio del procedimiento de N-alquilación con compuestos que tienen la fórmula  $R_e-W$  donde W se define como en la presente memoria. La alquilación se puede llevar a cabo mezclando los reaccionantes, opcionalmente en un disolvente inerte para la reacción tal como un disolvente aromático (p. ej., benceno, tolueno, xilenos, y similares), un éster de ácidos carboxílicos  $C_1-C_6$  (p. ej., acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares), una cetona (p. ej., 2-propanona, acetona, y similares), un éter (p. ej., tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dimetílico, éter terc-butilmetílico, y similares), un disolvente polar aprótico (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares), o una mezcla de sus disolventes. La adición de una base apropiada tal como un carbonato, hidrogenocarbonato, hidróxido, óxido, carboxilato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo (p. ej., carbonato de sodio), hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, óxido de calcio, acetato de sodio, y similares), o una base orgánica tal como piridina o una amina terciaria (p. ej., trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, y similares) se puede utilizar opcionalmente para recoger el ácido formado durante la reacción. La reacción se lleva a cabo a alrededor de la temperatura ambiente o a una temperatura elevada.



Esquema 3



5 Los compuestos de fórmula (1) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (5) donde  $R^{101}$  es alquilo  $C_1-C_6$  como se muestra en el Esquema 3. Cuando se tratan con una amina de fórmula  $R^1NH_2$  en un disolvente tal como un alcohol  $C_1-C_6$  (por ejemplo, metanol, etanol, 1-butanol, y similares) a una temperatura elevada (por ejemplo, 50 - 100 °C, preferiblemente 60 - 90 °C), los compuestos de fórmula (5) se ciclan para proporcionar las lactamas de fórmula (6).

10 La reducción de los compuestos de fórmula (6) proporciona los alcoholes de fórmula (7). La reacción de reducción se puede completar agitando los compuestos de fórmula (6) con un agente reductor apropiado, en un disolvente tal como metanol, o un disolvente aromático tal como tolueno, a temperatura ambiente, y si se desea, calentando los reaccionantes en un disolvente apropiado. Los ejemplos no limitantes de los agentes reductores adecuados incluyen, pero no están limitados a, borohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio y aluminio, y similares.

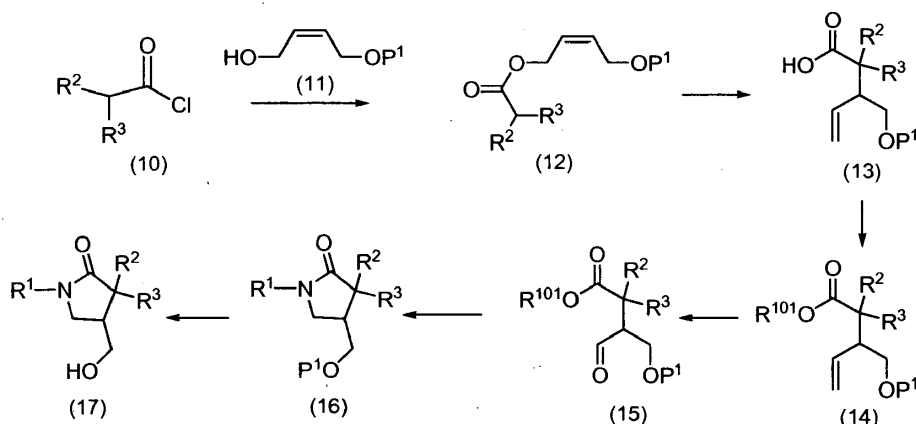
20 Los compuestos de fórmula (7) se protegen mediante tratamiento con los haluros de trialquilsililo de fórmula  $(R^{102})_3SiX$  (donde X es Cl, Br, o I y cada  $R^{102}$  es independientemente alquilo  $C_1-C_6$  (preferiblemente cloruro de terc-butildimetilsililo)) en presencia de imidazol, y en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida. Como resultado, se proporcionan los compuestos de fórmula (8) donde  $P^1$  es  $-Si(R^{102})_3$ .

25 Los compuestos de fórmula (8) pueden ser mono- para proporcionar los compuestos de fórmula (9) donde uno de  $R^2$  y  $R^3$  es hidrógeno o está bis-alquilado para proporcionar los compuestos de fórmula (9), donde tanto  $R^2$  como  $R^3$  son diferentes de hidrógeno. La bis-alquilación se puede lograr sucesivamente o en una operación en un solo recipiente.

30 La Mono o bis-alquilación de ésteres de fórmula general (11) se pueden lograr en presencia de una base tal como, pero no limitada a, un hidruro metálico (p. ej., hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares) o un alcóxido metálico (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, y similares) y un agente alquilante tal como, pero no limitado a, haluros de alquilo (p. ej., yoduro de metilo, bromuro de alilo y similares). La reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como, pero no limitado a, N,N-dimetilformamida anhidra y a una temperatura de alrededor de 0°C a alrededor de 23°C.

35 La eliminación del grupo protector  $P^1$  se puede lograr para proporcionar los compuestos de fórmula (1). Esto se puede completar agitando con un ácido (p. ej., ácido clorhídrico y similares) o fluoruro de tetrabutilamonio, en un disolvente tal como un alcohol  $C_1-C_6$  (p. ej., metanol, etanol y similares), un éter (p. ej., tetrahidrofurano y similares), o un haloalcano (p. ej., diclorometano, cloroformo, dicloroetano y similares) a temperatura ambiente.

Esquema 4



Los compuestos de fórmula (17) se pueden preparar también a partir de but-2-eno-1,4-diol como se muestra en el Esquema 4. La mono-protección de but-2-eno-1,4-diol para proporcionar los compuestos de fórmula (11) donde  $P^1$  es trialkilsililo, en particular  $P^1$  es terc-butildimetilsililo, se puede realizar utilizando las condiciones reacción descritas en la conversión de (7) a (8) en el Esquema 3.

La reacción de los compuestos de fórmula (11) con los cloruros de ácido de fórmula (10) (adquiridos o preparados *in situ* mediante tratamiento de los ácidos correspondientes con un agente de cloración tal como cloruro de tionilo, o cloruro de oxalilo, opcionalmente en presencia de una pequeña cantidad de N,N-dimetilformamida, en un disolvente, de alrededor de la temperatura ambiente a alrededor de 60°C) en un disolvente tal como a haloalcano (p. ej., diclorometano, cloroformo, y similares), éter (p. ej., tetrahydrofurano, éter dietílico, y similares), o ésteres (p. ej., acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares) en presencia de 4-dimetilaminopiridina y una base orgánica (p. ej., una amina terciaria (diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, y similares)), a una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente e inferior.

El reordenamiento de los de fórmula (12) en presencia de una base tal como bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, en un disolvente tal como un hidrocarburo aromático (p. ej., tolueno, xileno, y similares), seguido de tratamiento con cloruro de trimetilsililo, proporciona los compuestos de fórmula (13).

La esterificación de los compuestos de fórmula (13) proporciona los ésteres de fórmula (14). La transformación en un éster metílico se puede lograr agitando con trimetilsilildiazometano en un disolvente (tal como, pero no limitado a, una mezcla de un disolvente aromático (p. ej. tolueno, xileno, benceno, y similares)) y metanol, a alrededor de la temperatura ambiente. La conversión en los ésteres de fórmula (4) donde  $R^{101}$  es alquilo  $C_1-C_6$  se puede completar agitando el ácido de fórmula (13) con cloruro de tionilo, opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida, de alrededor de la temperatura ambiente a alrededor de 70°C, en un disolvente alcohólico  $C_1-C_6$  (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-butanol, y similares).

Los compuestos de fórmula (15) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (14) con ozono siguiendo procedimientos de ozonólisis conocidos en la técnica. La ciclación de los compuestos de fórmula (15) en presencia de una amina de fórmula  $R^1NH_2$  en un disolvente tal como un éter (p. ej., tetrahydrofurano y similares) a alrededor de la temperatura ambiente, y un agente reductor tal como, pero no limitado a, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, y similares, opcionalmente en presencia de un agente deshidratante tal como, pero no limitado a, tamices moleculares 4A y similares, o un ácido tal como ácido acético, proporciona las pirrolidinas de fórmula (16).

La eliminación de  $P^1$  de los compuestos de fórmula (16) utilizando las condiciones de reacción descritas en el Esquema 3 para la conversión de (9) en (1), proporciona los compuestos de fórmula (17).

La discusión anterior proporciona una base objetiva para el uso de la presente invención descrita en la presente memoria. La presente invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplo 1

#### 6-[(1-cicloheptil-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-3-il)metoxi]nicotinonitrilo

#### Ejemplo 1A

#### Éster metílico de ácido 1-cicloheptil-5-oxo-pirrolidino-3-carboxílico

Una disolución de itaconato de dimetilo (0,5 g, 3,16 mmoles), cicloheptilamina (0,357 g, 3,16 mmoles) en metanol (5 mL) se calentó a 85°C durante dieciocho horas. El disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (hexanos/acetato de etilo 80:20 a 20:80) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

5

#### **Ejemplo 1B**

#### **4-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-1-cicloheptil-pirrolidino-2-ona**

Se añadió borohidruro de sodio (0,213 g, 5,77 mmoles) a una disolución del Ejemplo 1A (0,7 g, 2,92 mmoles) en metanol (3 mL) y tetrahidrofurano (3 mL) y se agitó a 60°C durante dos horas. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió ácido O-fosfórico (1,6 g, 17,4 mmoles) y se agitó. La reacción se filtró a través de un lecho de celite, se enjuagó con metanol, y se concentró a vacío. El aceite bruto se recogió en acetato de etilo (25 mL) y se lavó con agua (25 mL). La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a vacío. El aceite resultante se recogió en N,N-dimetilformamida (4 mL) y se añadieron imidazol (391 g, 5,76 mmoles) y terc-butil-cloro-dimetil-silano (583 g, 3,88 mmoles) y se agitó durante tres horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (25 mL). La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (hexanos:acetato de etilo 95:5 a 75:25) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

20

#### **Ejemplo 1C**

#### **4-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-1-cicloheptil-3-metil-pirrolidin-2-ona**

Una disolución del Ejemplo 1B (1,09 g, 3,07 mmoles) en tetrahidrofurano (3,5 mL) se añadió gota a gota a una disolución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio en tetrahidrofurano (3,7 mL, 3,7 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas a esa temperatura. Una disolución de yoduro de metilo (0,54 g, 3,83 mmoles) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante otras dos horas. La reacción se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl al 10% (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (25 mL), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexanos: acetato de etilo 95:5 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título.

30

#### **Ejemplo 1D**

#### **4-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-1-cicloheptil-3,3-dimetil-pirrolidin-2-ona**

Se añadió butil litio (1,28 mL, 0,88 mmoles) en hexanos a una disolución de dimetilamina (64 mg, 0,88 mmoles) en tetrahidrofurano (2,5 mL) a -78°C. La reacción se agitó a esa temperatura durante veinte minutos y a continuación se añadió el Ejemplo 1D (0,25 g, 0,737 mmoles) en tetrahidrofurano. La reacción se templó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Se añadió gota a gota a la reacción una disolución de yoduro de metilo (0,209 g, 1,47 mmoles) en tetrahidrofurano (1 mL) y se agitó durante otras ocho horas. La reacción se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (25 mL), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexanos:acetato de etilo 95:5 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

45

#### **Ejemplo 1E**

#### **6-[(1-cicloheptil-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-3-il)metoxi]nicotinonitrilo**

Se añadieron dos gotas de HCl 12 M a una disolución del Ejemplo 1D (75 mg, 0,2 mmoles) en metanol (1 mL) y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío. El aceite resultante se recogió en N,N-dimetilformamida (1 mL) y se añadió NaH al 60% (15 mg, 0,27 mmoles), lo que estuvo seguido de 6-cloronicotinonitrilo (35 mg, 0,25 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl al 10%. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua (4 mL). Las capas orgánicas se evaporaron a vacío y la mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm X 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetoneitrilo:agua de 20% a 100% (ácido trifluoroacético al 0,1%) a lo largo de dieciocho minutos a una velocidad de flujo de 40 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,48 (dd, J = 2,33, 0,64 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,66, 2,33 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,66, 0,78 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 10,87, 6,04 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 10,86, 8,24 Hz, 1H), 4,03-4,19 (m, 1H), 3,46 (dd, J = 9,85, 7,64 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 9,87, 7,94 Hz, 1H), 2,45 (cd, J = 7,94, 6,01 Hz, 1H), 1,43-1,82 (m, 12H), 1,24 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). EM (APCI+) m/z 342,2 (M+H)<sup>+</sup>.

60

**Ejemplo 2****4-(4-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)azepano-1-carboxamida****Ejemplo 2A**

5

**Éster terc-butílico de ácido 4-amino-azepano-1-carboxílico**

Una disolución de N-(terc-butoxicarbonil)-hexahidro-1H-azepin-4-ona (0,5 g, 2,34 mmoles), hidrocloreto de O-bencilhidroxilamina (0,41 g, 2,57 mmoles) y acetato de amonio (0,45 g, 5,86 mmoles) en metanol (10 mL) se sometió a reflujo durante 1,2 horas. El disolvente se evaporó a vacío y la oxima bruta se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexanos:acetato de etilo 100:0 a 50:50). El producto se recogió en NH<sub>3</sub> 4 N en metanol (10 mL) y se añadió Pd/C al 10% en peso (100 mg) y se agitó sobre H<sub>2</sub> a presión de balón durante doce horas. La reacción se filtró a través de un lecho de celite y el producto filtrado se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

15

**Ejemplo 2B****Éster 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)but-2-enílico de ácido isobutírico**

Una disolución de NaH al 60% (2,27 g, 56,75 mmoles) en tetrahidrofurano (15 mL) se enfrió a 0°C y a la disolución se le añadió *cis*-2-buteno-1,4-diol (5,0 g, 56,75 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos y se añadió *terc*-butil-cloro-dimetil-silano (8,56 g, 56,75 mmoles) en tetrahidrofurano (15 mL) y se agitó durante otras dos horas. La reacción se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó a vacío. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexanos:acetato de etilo 100:0 a 50:50). El producto resultante se disolvió en diclorometano (25 mL) y se añadieron piridina (3,95 g, 50,6 mmoles) y cloruro de isobutirilo (2,68 g, 25,3 mmoles). A continuación, la disolución se agitó a temperatura ambiente durante doce horas. La reacción se sofocó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a vacío. El disolvente se evaporó a vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexanos:acetato de etilo 100:0 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

20

**Ejemplo 2C****Éster metílico de ácido 3-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-pent-4-enoico**

Una disolución de bis(trimetilsilil)amido de potasio (44 mL, 22 mmoles) en tolueno se enfrió a -78°C. A la disolución, se le añadió gota a gota el Ejemplo 2B (4,0 g, 14,7 mmoles) en tolueno (15 mL). La reacción se agitó durante cuarenta y cinco minutos y se añadió clorotrimetilsilano (3,19 g, 29,4 mmoles) y la reacción se calentó a 80°C durante 1,5 horas. La reacción se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl al 10% (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó a vacío. El aceite resultante se disolvió en acetato de etilo (25 mL) y metanol (5 mL) y se añadió (trimetilsilil)diazometano (35 mL, 70 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se evaporó a vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexanos:acetato de etilo 100:0 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

40

**Ejemplo 2D****Éster metílico de ácido 3-(terc-butil-dimetil-silanoximetil)-2,2-dimetil-4-oxo-butírico**

Una disolución del Ejemplo 2C (3,5 g, 12,2 mmoles) en diclorometano (25 mL) y metanol (2,5 mL) se enfrió a -78°C y se hizo burbujear O<sub>3</sub> durante veinticinco minutos. La reacción se purgó con N<sub>2</sub> y se añadió DEM (5,29 g, 85,4 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El disolvente se evaporó a vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexanos:acetato de etilo) 100:0 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite.

50

**Ejemplo 2E****Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-azepano-1-carboxílico**

Una disolución del Ejemplo 2A (0,2 g, 0,95 mmoles), el Ejemplo 2D (0,25 g, 0,86 mmoles), y MP-triacetoxiborohidruro (MP-TABH) (700 mg, 1,6 mmoles) en tetrahidrofurano (2,5 mL) se agitó durante doce horas. La reacción se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se recogió en tolueno y se calentó a 90°C durante tres horas. El disolvente se evaporó a vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (diclorometano: metanol 95:5) para proporcionar el compuesto del título.

60

65

**Ejemplo 2F****Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-azepano-1-carboxílico**

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,127 g, 0,48 mmoles) al Ejemplo 2E (0,177 g, 0,4 mmoles) en tetrahidrofurano (1,5 mL) y se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo (5 mL) y agua (3 mL). La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó a vacío. El residuo se recogió en N,N-dimetilformamida (2,5 mL) y se añadieron NaH al 60% (24 mg, 0,6 mmoles) y 6-cloronicotinonitrilo (69 mg, 0,5 mmoles) y se agitó durante tres horas. La reacción se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexanos:acetato de etilo 75:25 a 25:75) para proporcionar el compuesto del título.

**Ejemplo 2G****4-(4-[(5-cianopiridin-2-il)oxil]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)azepano-1-carboxamida**

Se añadió ácido trifluoroacético (0,75 mL) a una disolución del Ejemplo 2F (0,108 g, 0,24 mmoles) en diclorometano (0,75 mL) y se agitó durante una hora. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se recogió en diclorometano (1,5 mL) y se enfrió a -78°C. Se añadió trifosgeno (24 mg, 0,08 mmoles) y se agitó durante una hora. A la reacción, se le añadió NH<sub>4</sub>OH (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El producto se extrajo con diclorometano, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm X 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo:agua de 20% a 100% (ácido trifluoroacético al 0,1%) a lo largo de dieciocho minutos a una velocidad de flujo de 40 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,48 (dd, J = 2,33, 0,64 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,66, 2,33 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,66, 0,78 Hz, 1H), 5,81 (ancho, 2H), 4,50 (dd, J = 10,87, 6,04 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 10,86, 8,24 Hz, 1H), 4,03-4,19 (m, 1H), 3,16 (m, 4H), 3,46 (dd, J = 9,85, 7,64 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 9,87, 7,94 Hz, 1H), 2,45 (cd, J = 7,94, 6,01 Hz, 1H), 1,43-1,82 (m, 6H), 1,24 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). EM (APCI+) m/z 386,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 3****1-cicloheptil-3,3-dimetil-4-(fenoximetil)pirrolidin-2-ona****Ejemplo 3A****1-Cicloheptil-4-hidroximetil-3,3-dimetil-pirrolidin-2-ona**

Se añadieron dos gotas de HCl 12 M a una disolución del Ejemplo 1D (75 mg, 0,21 mmoles) en metanol (1,25 mL) y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

**Ejemplo 3B****1-cicloheptil-3,3-dimetil-4-(fenoximetil)pirrolidin-2-ona**

Una disolución del Ejemplo 3A (50 mg, 0,2 mmoles), fenol (23,5 mg, 0,25 mmoles), y trifetilfosfina (85,8 mg, 0,33 mmoles) se agitó en tolueno anhidro (1,25 mL). A la reacción, se le añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (76,9 mg, 0,33 mmoles) y se calentó a 80°C durante una hora. La mezcla de reacción se repartió entre tolueno y agua. La fase orgánica se separó y el disolvente se evaporó a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm X 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo:agua de 20% a 100% (ácido trifluoroacético al 0,1%) a lo largo de dieciocho minutos a una velocidad de flujo de 40 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,27-7,32 (m, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 4,06-4,19 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 9,15, 5,65 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 8,77 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 9,92, 7,63 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 9,76, 7,78 Hz, 1H), 2,45 (cd, J = 7,86, 5,72 Hz, 1H), 1,43-1,82 (m, 12H), 1,25 (s, 3H), 1,05 (s, 3H). EM (APCI+) m/z 316,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 4****1-cicloheptil-4-[(2-fluorofenil)(metil)amino]metil-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona****Ejemplo 4A****1-Cicloheptil-4,4-dimetil-5-oxo-pirrolidino-3-carbaldehído**

A una disolución del Ejemplo 1D (0,168 mg, 0,475 mmoles) en metanol (1,5 mL), se le añadieron dos gotas de HCl 12 M y se agitó durante una hora. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se recogió en diclorometano (2,5 mL) y se añadió peryodinato de Dess-Martin (0,25 g, 0,593 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La reacción se sofocó con bisulfito de sodio al 10% y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

#### **Ejemplo 4B**

##### **1-cicloheptil-4-[(2-fluorofenil)(metil)amino]metil}-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona**

Una disolución del Ejemplo 4A (30 mg, 0,12 mmoles), 2-fluoro-N-metilaniolina (19 mg, 0,15 mmoles) MP-triacetoxiborohidruro (137 mg, 0,3 mmoles) en tetrahidrofurano (1,25 mL) se agitó durante doce horas. La reacción se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm X 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo:agua de 20% a 100% (ácido trifluoroacético al 0,1%) a lo largo de dieciocho minutos a una velocidad de flujo de 40 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,90-7,10 (m, 4H), 4,01-4,13 (m, 1H), 3,32 (dd, J = 9,88, 7,50 Hz, 1H), 3,11-3,21 (m, 2H), 3,09 (t, J = 9,36 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,17-2,27 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 6H), 1,45-1,57 (m, 6H), 1,16 (s, 3H), 0,95 (s, 3H). EM (APCI+) m/z 347,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 5**

##### **6-[[1-(5-hidroxiciclooctil)-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-3-il]metoxi]nicotinonitrilo**

#### **Ejemplo 5A**

##### **5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclooctanol**

Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amido de sodio (76,27 mL, 1 M en tetrahidrofurano, 76,27 mmoles) a una disolución agitada y refrigerada (0°C) de ciclooctano-1,5-diol (10 g, 69,34 mmoles) en tetrahidrofurano seco (120 mL). Después de la adición, la disolución resultante se templó a temperatura ambiente y se agitó durante otros treinta minutos. La disolución se volvió a enfriar (0°C) y se añadió gota a gota una disolución de terc-butil-cloro-dimetil-silano (10,45 g, 69,34 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL). La disolución se templó a continuación a temperatura ambiente y se agitó durante la noche antes de añadir una disolución de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se repartió con éter dietílico, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo de 2 a 40% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite.

#### **Ejemplo 5B**

##### **5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclooctanona**

Se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (0,82 g, 2,43 mmoles) a una disolución agitada y refrigerada (0°C) del Ejemplo 5A (12,11 g, 46,90 mmoles), N-óxido de 4-metilmorfolina (8,24 g, 70,35 mmoles), y tamices moleculares 4 Å (23 g) en diclorometano seco (120 mL). Después de la adición, la mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante otras tres horas. La mezcla de color negro se filtró a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 5-50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite.

#### **Ejemplo 5C**

##### **5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclooctilamina**

El Ejemplo 5B (3,59 g, 14,01 mmoles), acetato de amonio (10,80 g, 140,13 mmoles), y cianoborohidruro de sodio (3,52 g, 56,04 mmoles) se agitaron en metanol (50 mL) durante doce horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. La amina bruta se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### **Ejemplo 5D**

##### **5-Amino-ciclooctanol**

Se añadió cloroformiato de bencilo (4 mL, 28,02 mmoles) a una disolución agitada y refrigerada (0°C) del producto del Ejemplo 5C (14,01 mmoles) y diisopropiletilamina (7,5 mL, 42,03 mmoles) en diclorometano seco (50 mL). Después de la adición, la disolución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante otras tres horas. Se sofocó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una disolución de NaHSO<sub>4</sub>,

salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El éster bencílico de ácido [5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-ciclooctil]-carbámico bruto se aisló en forma de un aceite y se utilizó sin purificación adicional. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (42 mL, 1 M en tetrahydrofurano, 42,03 mmoles) a una disolución de éster etílico de ácido [5-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-ciclooctil]-carbámico bruto (alrededor de 14,01 mmoles) en tetrahydrofurano (35 mL). La disolución resultante se agitó durante dos horas a 23°C antes de repartirla entre éter dietílico y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 5-50% en hexanos para proporcionar éster bencílico de ácido (5-hidroxi-ciclooctil)-carbámico en forma de un aceite. El éster bencílico de ácido (5-hidroxi-ciclooctil)-carbámico (2,68 g, 9,66 mmoles) se agitó en presencia de Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0,5 g) en metanol en H<sub>2</sub> (balón) durante dos horas a 23°C antes de filtrarlo a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó. El compuesto del título se aisló en forma de un aceite y se utilizó sin purificación adicional.

### **Ejemplo 5E**

#### **4-(terc-Butil-difenil-silanilo)-but-2-en-1-ol**

Se añadió en porciones NaH (3 g, 75 mmoles, 60% en aceite) a una disolución agitada y refrigerada (0°C) de but-2-eno-1,4-diol (6 g, 68,09 mmoles) en tetrahydrofurano seco (250 mL). Después de la adición, la mezcla se dejó templando a temperatura ambiente y se agitó durante otras dos horas. La mezcla de color blanco resultante se enfrió a continuación (0°C) y se añadió gota a gota terc-butil-clorodifenilsilano (15,7 mL, 61,28 mmoles). Al cabo de veinte minutos, se retiró el baño refrigerante y la mezcla se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió NH<sub>4</sub>Cl saturado en la mezcla de reacción y la reacción se repartió con éter dietílico (200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se filtró. El aceite resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

### **Ejemplo 5F**

#### **Éster 4-(terc-butil-difenil-silanilo)-but-2-enílico de ácido isobutírico**

Se añadió gota a gota cloruro de isobutirilo (10,4 mL, 98,04 mmoles) a una disolución agitada y enfriada (0°C) del producto del Ejemplo 5E (61,28 mmoles), diisopropililamina (21,3 mL, 122,56 mmoles), y 4-dimetilaminopiridina (0,30 g, 3,0 mmoles) en diclorometano seco (150 mL). La disolución resultante se dejó agitando a 0°C durante cinco horas. Una vez completada la reacción (verificado por medio de TLC), se añadió metanol (5 mL) para sofocar el cloruro de ácido en exceso. El disolvente se eliminó a presión reducida y la suspensión resultante se repartió utilizando éter dietílico (200 mL) y NH<sub>4</sub>Cl saturado (100 mL). La capa orgánica se lavó sucesivamente con NaHSO<sub>4</sub> al 20%, NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la eliminación del disolvente, el aceite bruto se purificó en una columna de gel de sílice utilizando éter dietílico al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro: (20,5 g, 84% a lo largo de 2 etapas).

### **Ejemplo 5G**

#### **Ácido 3-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-pent-4-enoico**

El producto del Ejemplo 5F (15,26 g, 38,52 mmoles) en tolueno seco (30 mL) se añadió gota a gota a una suspensión agitada y refrigerada (-78°C) de bis(trimetilsilil)amido de potasio (115 mL, 0,5 M en tol, 57,79 mmoles) en tolueno seco (100 mL). La suspensión de color amarillo claro resultante se dejó agitando a -78°C durante una hora. A continuación se añadió gota a gota a la mezcla cloruro de trimetilsililo (9,74 mL, 77,04 mmoles), y al cabo de 10 minutos la mezcla resultante se dejó templando a temperatura ambiente. Después de eso, la mezcla se calentó a 80°C durante tres horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió NaHSO<sub>4</sub> al 20% y la reacción se repartió con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la evaporación del disolvente, el ácido bruto se purificó en una columna de gel de sílice utilizando éter dietílico al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (14,4 g, 95%) en forma de un sólido de color blanco después de dejar estar a temperatura ambiente.

### **Ejemplo 5H**

#### **Éster metílico de ácido 3-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-pent-4-enoico**

Se añadió trimetilsilildiazometano (29 mL, 2 M en hexanos, 57,78 mmoles) a una disolución agitada del Ejemplo 5G (15,58 g, 39,3 mmoles) en tolueno (100 mL) y metanol (20 mL). Después de una hora a temperatura ambiente, se añadió ácido acético (1,5 mL) para sofocar el reactivo en exceso. El disolvente se evaporó y el producto bruto se disolvió en éter dietílico y se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El compuesto del título se aisló en forma de un aceite y se utilizó sin purificación adicional.

**Ejemplo 51****Éster metílico de ácido 4-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-3-formil-2,2-dimetil-butírico**

5 Se hizo burbujear ozono a través de una disolución agitada y refrigerada (-78°C) del Ejemplo 5H (11,5 g, 28,03 mmoles) en una disolución de diclorometano (120 mL) y metanol (20 mL) con NaHCO<sub>3</sub> (4 g) y Sundan III (1 mg). El ozono se cerró después de que el color rojo del colorante virara a transparente y la disolución se purgó con O<sub>2</sub> durante treinta minutos. Se añadió Me<sub>2</sub>S (12,4 mL, 168 mmoles) a la disolución y se retiró el baño de hielo para permitir que la disolución se templara a temperatura ambiente y se agitó durante doce horas. La disolución de reacción se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando éter dietílico al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite.

**Ejemplo 5J****4-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-1-(5-hidroxi-ciclooctil)-3,3-dimetil-pirrolidin-2-ona**

15 El producto del Ejemplo 5D (0,32 g, 2,22 mmoles), el producto del Ejemplo 51 (0,76 g, 1,85 mmoles) y tamices moleculares 4 A molidos (1 g) en tetrahidrofurano seco (15 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,2 g, 5,66 mmoles) a la mezcla y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión espesa de color blanco resultante se filtró a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó. El residuo se volvió a disolver en tolueno (10 mL) y se calentó a 100°C durante dos horas. El disolvente se evaporó a continuación y el residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10-50% en hexanos para proporcionar el producto del título en forma de un aceite espeso.

**Ejemplo 5K****1-(5-Hidroxi-ciclooctil)-4-hidroximetil-3,3-dimetil-pirrolidin-2-ona**

25 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,76 mL, 1 M en tetrahidrofurano, 0,76 mmoles) a una disolución agitada del producto del Ejemplo 5J (0,30 g, 0,60 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó durante dos horas y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20-100% en hexanos para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 5L****6-[[1-(5-hidroxiciclooctil)-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-3-il]metoxi]nicotinonitrilo**

35 Se añadió NaH (25 mg, 0,594 mmoles) en una porción a una disolución agitada y refrigerada del producto del Ejemplo 5K (35 mg, 0,130 mmoles) y 6-cloro-nicotinonitrilo (60 mg, 0,435 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (2 mL). Al cabo de cinco horas de agitación a temperatura ambiente, la reacción se sofocó con ácido acético (0,1 mL) y la mezcla se purificó mediante HPLC utilizando CH<sub>3</sub>CN/agua-ácido trifluoroacético al 1% como eluyente para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título en forma de un aceite. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,48 (dd, J = 2,33, 0,64 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,66, 2,33 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,66, 0,78 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 10,87, 6,04 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 10,86, 8,24 Hz, 1H), 4,03-4,19 (m, 1H), 3,46 (dd, J = 9,85, 7,64 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 9,87, 7,94 Hz, 1H), 2,45 (cd, J = 7,94, 6,01 Hz, 1H), 1,43-1,82 (m, 12H), 1,24 (s, 3H), 1,06 (s, 3H) EM (ESI+) m/z 354,0 (M - H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 6****E4-(4-[[5-cianopiridin-2-il]oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)adamantano-1-carboxamida****Ejemplo 6A****Ácido E-4-Amino-adamantano-1-carboxílico**

55 A 1,0 g (10% en peso) de Pd/C al 5% se le añade ácido 4-oxo-adamantano-1-carboxílico (10,0 g, 51,5 mmoles) seguido de NH<sub>3</sub> 7 M en metanol (200 mL). La mezcla de reacción se agita en una atmósfera de H<sub>2</sub> a 23°C durante 16-24 horas; se añade agua (200 mL), y el catalizador se separa mediante filtración. El catalizador se lava con metanol y la disolución filtrada se concentra a presión reducida a una temperatura del baño de 35°C hasta que deja de pasar disolvente. Quedan aproximadamente 150 mL de una suspensión. Se añade acetonitrilo (300 mL) a la suspensión, que a continuación se agita durante 3 horas a 23°C. La suspensión se filtra y se lava una vez con acetonitrilo (100 mL). La torta del filtro se seca a 50°C y 20 mmHg en N<sub>2</sub> para producir el compuesto del título.



**Ejemplo 6B****Éster metílico de ácido E-4-amino-adamantano-1-carboxílico**

5 Se enfrió metanol (85 mL) a 0°C; se añadió gota a gota cloruro de acetilo (15,5 mL); y a continuación la disolución se templó a 23°C durante 15-20 minutos. Se añadió el Ejemplo 6A (8,53 g, 43,7 mmoles) y la disolución de reacción se calentó a 45°C durante dieciséis horas. La disolución de reacción se enfrió a 23°C y se añadió acetonitrilo (85 mL). La disolución de reacción se concentró a presión reducida hasta ~1/4 de su volumen. La disolución de reacción se extrajo mediante destilación con acetonitrilo (2x85 mL). La suspensión resultante se enfrió a 23°C y se filtró. El producto filtrado se hizo recircular dos veces para lavar la torta húmeda. El producto se secó a 50°C, 20 mmHg durante dieciséis horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco.

**Ejemplo 6C****Éster metílico de ácido E-4-[4-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-adamantano-1-carboxílico**

15 El producto del Ejemplo 6B (4,9 g, 23,42 mmoles), el producto del Ejemplo 5I (8,88 g, 21,54 mmoles), y tamices moleculares 4 Å molidos (10 g) en tetrahidrofurano seco (150 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadió triacetoxibrorohidruo de sodio (11,41 g, 53,85 mmoles) a la mezcla y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión espesa de color blanco resultante se filtró a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó. El residuo se volvió a disolver en tolueno (80 mL) y se calentó a 100°C durante dos horas. El disolvente se evaporó a continuación y el residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo en hexanos al 10-50% para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite espeso.

**Ejemplo 6D****Éster metílico de ácido E-4-(4-hidroximetil-3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-adamantano-1-carboxílico**

30 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (29 mL, 1 M en tetrahidrofurano, 29 mmoles) a una disolución agitada del producto del Ejemplo 6C (10,59 g, 19,00 mmoles) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó durante dos horas y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20-100% en hexanos para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 6E****Éster metílico de ácido E-4-[4-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-adamantano-1-carboxílico**

40 Se añadió NaH (0,32 g, 60% en aceite, 8,05 mmoles) en una porción a una disolución agitada y refrigerada (0°C) del producto del Ejemplo 6D (1,50 g, 4,47 mmoles) y 6-cloro-nicotinonitrilo (1,11 g, 8,05 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (10 mL). Después de la adición, la disolución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante otras cinco horas. La mezcla de reacción de color pardo oscuro se enfrió (0°C) y se sofocó con ácido acético (0,5 mL) y se repartió entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando 5-80% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

**Ejemplo 6F****Ácido E-4-[4-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-adamantano-1-carboxílico**

55 Se añadió trimetilsilanolato de potasio (0,63 g, 4,93 mmoles) en una porción a una disolución agitada del producto del Ejemplo 6E (1,8 g, 4,11 mmoles) en tetrahidrofurano seco (35 mL). La disolución resultante se agitó durante la noche y a continuación se repartió entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se extrajo con agua y la fase acuosa combinada se aciduló utilizando NaHSO<sub>4</sub> a pH 1. La fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó a continuación. El ácido bruto resultante se aisló en forma de un sólido de color blanco y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Ejemplo 6G****E-4-(4-[[[5-cianopiridin-2-il]oxi]metil]-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)adamantano-1-carboxamida**

65 Se añadió hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (1,18 g, 6,16 mmoles) en una porción a una disolución agitada del producto del Ejemplo 6F (1,74 g, 4,11 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,89 g, 6,57

mmoles), y diisopropiletilamina (2,15 mL, 12,33 mmoles) en diclorometano seco (10 mL). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas antes de añadir una disolución de amoníaco (16,4 mL, 2 M en isopropanol, 32,8 mmoles). La suspensión de color blanco resultante se agitó durante una hora antes de diluirla con diclorometano (100 mL) y se lavó con una disolución al 20% de NaHSO<sub>4</sub>, NaOH 1 M, agua, y salmuera. La disolución se secó a continuación (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando metanol en diclorometano al 1-10% para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,09 (s, 3 H) 1,25 (s, 3 H) 1,51 - 1,74 (m, 2 H) 1,80 - 2,18 (m, 9 H) 2,34 - 2,66 (m, 3 H) 3,37 (dd, J = 9,49, 8,14 Hz, 1H) 3,76 (dd, J = 9,66, 7,63 Hz, 1 H) 3,87 - 3,96 (m, 1 H) 4,39 (dd, J = 10,85, 8,14 Hz, 1 H) 4,48 - 4,61 (m, 1H) 5,23 (s, 1 H) 5,56 (s, 1 H) 6,83 (d, J = 8,48 Hz, 1H) 7,81 (dd, J = 8,48, 2,37 Hz, 1 H) 8,48 (d, J = 2,37 Hz, 1H). EM (ESI+) m/z 423,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 7

#### 9-(4-{[5-cianopiridin-2-il]oxi]metil}-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)biciclo[3,3,1]nonano-3-carboxamida

### Ejemplo 7A

#### Éster metílico de ácido 9-oxo-biciclo[3,3,1]nonano-3-carboxílico

Se añadió éter metílico de ácido 3-bromo-2-bromometil-propiónico (30 g, 115 mmoles) a una disolución agitada de 1-ciclohex-1-enil-pirrolidina (20,4 mL, 126 mmoles) recién destilada y trietilamina (35 mL, 252 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN seco (400 mL). Después de la adición, la mezcla se calentó (100°C) y se agitó durante doce horas antes de añadir ácido acético (20 mL) y agua (100 mL). A continuación, se continuó calentando durante otras tres horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió con éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> hasta que los lavados se volvieron alcalinos. A continuación se secó, se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando éter dietílico al 2-30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite claro.

### Ejemplo 7B

#### Éster metílico de ácido 9-amino-biciclo[3,3,1]nonano-3-carboxílico

El producto del Ejemplo 7A (2,03 g, 10,38 mmoles) se agitó a temperatura ambiente en presencia de acetato de amonio (8 g, 103,8 mmoles) y NaBH<sub>3</sub>CN (3,3 g, 51,9 mmoles) en metanol (30 mL) durante doce horas a 23°C. El disolvente se evaporó a continuación y el residuo se disolvió en diclorometano; se lavó con agua, una disolución de NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera; y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Después de la filtración y la evaporación del disolvente, la amina se utilizó sin purificación adicional.

### Ejemplo 7C

#### Éster metílico de ácido 9-[4-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-biciclo[3,3,1]nonano-3-carboxílico

El producto del Ejemplo 7B (0,5 g, 2,34 mmoles) y el producto del Ejemplo 5I (0,8 g, 1,95 mmoles) se agitó en presencia de tamices moleculares 4 Å molidos (1 g) en tetrahidrofurano seco (20 mL) durante cinco horas a 23°C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,0 g, 4,8 mmoles) a la mezcla y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a continuación a través de un lecho de Celite y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno y se calentó (100°C) durante tres horas antes de la evaporación de disolvente. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 5-70% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

### Ejemplo 7D

#### Éster metílico de ácido 9-(4-hidroximetil-3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-biciclo[3,3,1]nonano-3-carboxílico

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (3,2 mL, 1 M en tetrahidrofurano, 3,2 mmoles) a una disolución agitada del Ejemplo 7C (0,9 g, 1,56 mmoles) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó durante dos horas y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20-100% en hexanos para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

### Ejemplo 7E

#### Éster metílico de ácido 9-[4-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-biciclo[3,3,1]nonano-3-carboxílico

Se añadió NaH (0,1 g, 60% en aceite, 2,56 mmoles) en una porción a una disolución agitada y refrigerada (0°C) del producto del Ejemplo 7D (0,48 g, 1,42 mmoles) y 6-cloro-nicotinonitrilo (0,35 g, 2,56 mmoles) en tetrahidrofurano (7 ml) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (7 mL). Después de la adición, la disolución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante otras cinco horas. La mezcla de reacción de color pardo oscuro se enfrió (0°C), se sofocó con ácido acético (0,1 mL), y se repartió entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 5-80% en hexanos para proporcionar el producto del título en forma de un sólido.

#### **Ejemplo 7F**

##### **Ácido 9-[4-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-biciclo[3,3,1]nonano-3-carboxílico**

Se añadió LiOH (0,2 g, 4,84 mmoles) en una porción a una disolución agitada del producto del Ejemplo 7E (0,532 g, 1,21 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (6 mL), metanol (3 mL), y agua (3 mL). La disolución resultante se agitó durante la noche, a continuación se repartió entre éter dietílico y agua. La capa orgánica se lavó con agua y las capas acuosas combinadas se acidularon con una disolución de NaHSO<sub>4</sub> y se extrajo con acetato de etilo. Las fase en acetato de etilo combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y se evaporaron. El producto ácido se utilizó sin purificación adicional.

#### **Ejemplo 7G**

##### **9-(4-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)biciclo[3,3,1]nonano-3-carboxamida**

Se añadió hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (0,35 g, 1,81 mmoles) en una porción a una disolución agitada del producto del Ejemplo 7F (0,50 g, 1,21 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,32 g, 2,42 mmoles), y diisopropiletilamina (0,63 mL, 3,63 mmoles) en diclorometano seco (7 mL). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas antes de añadir una dilución de amoníaco (2,5 mL, 2 M en isopropanol, 4,8 mmoles). La suspensión de color blanco resultante se agitó durante una hora antes de diluirla con diclorometano (50 mL) y se lavó con una disolución al 20% de NaHSO<sub>4</sub>, NaOH 1 M, agua, y salmuera. A continuación, la disolución se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando metanol al 1-10% en diclorometano para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,08 (s, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,32 - 1,51 (m, 2 H) 1,50 - 2,14 (m, 8 H) 2,17 - 2,59 (m, 3 H) 2,57 - 2,75 (m, 1H) 3,27 - 3,45 (m, 1 H) 3,64 - 3,83 (m, J = 9,66, 7,63 Hz, 1H) 3,92 (s, 1H) 4,31 - 4,45 (m, 1H) 4,46 - 4,61 (m, 1 H) 5,38 (s, 1H) 5,54 (s, 1H) 6,83 (dd, J = 8,82, 0,68 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J = 8,82, 2,37 Hz, 1H) 8,48 (dd, J = 2,37, 0,68 Hz, 1H). ). EM (ESI+) m/z 411,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 8**

##### **Trans-(1R,7S)-4-(4-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)biciclo[5,1,0]octano-8-carboxilato de etilo y trans-(1S,7R)-4-(4-[(5-cianopiridin-2-il)oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)biciclo[5,1,0]octano-8-carboxilato de etilo**

#### **Ejemplo 8A**

##### **Nona-1,8-dien-5-ol**

Se añadió gota a gota bromuro de 3-butenil-magnesio (125 mL, 0,5 M en tetrahidrofurano, 62,5 mmoles) a una disolución agitada y refrigerada (-78°C) de pent-4-enal (4 g, 48,07 mmoles) en tetrahidrofurano seco (160 mL). Después de la adición, la disolución se templó a temperatura ambiente y a continuación se sofocó con una disolución de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se repartió con éter dietílico y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando éter dietílico al 5-15% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite.

#### **Ejemplo 8B**

##### **Ciclohept-4-enol**

Se añadió RuCl<sub>2</sub>(Pcy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>=CHPh (catalizador de Grubb I) (0,93 g, 1,13 mmoles) en una porción a una disolución desgasificada del producto del Ejemplo 8A (3,97 g, 28,33 mmoles) en diclorometano (300 mL). La disolución resultante se sometió a reflujo durante tres horas antes de enfriar y concentrar. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando éter dietílico al 2-20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite.

**Ejemplo 8C****terc-butil(ciclohept-4-eniloxi)-difenil-silano**

5 Una disolución del producto del Ejemplo 8B (1,57 g, 14,05 mmoles), imidazol (1,43 g, 21,08 mmoles), y terc-butil-clorodifenilsilano (4,76 g, 17,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agitó durante horas a 23°C. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera (25 mL), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexanos:acetato de etilo 100:0 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un

10 aceite.

**Ejemplo 8D****Éster etílico de ácido 4-(terc-butil-difenil-silanoxi)-biciclo[5,1,0]octano-8-carboxílico**

15 A una disolución del Ejemplo 8C (2,2 g, 6,28 mmoles) y Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (2 mg, 4,3 µmoles) en diclorometano (2 mL), se le añadió diazoacetato de etilo (0,717 g, 6,28 mmoles) en diclorometano (4 mL) a lo largo de dos horas a través de una bomba con jeringa. El disolvente se evaporó a vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexanos:acetato de etilo 100:0 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título.

20

**Ejemplo 8E****Éster etílico de ácido 4-hidroxi-biciclo[5,1,0]octano-8-carboxílico**

25 Una disolución del Ejemplo 8D (2,2 g, 5,0 mmoles) se recogió en etanol (8 mL) y se añadió HCl 12 M (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante doce horas. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexanos;acetato de etilo 100:0 a 50:50) para obtener el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros.

30

**Ejemplo 8F****Trans-(1R,7S)-4-oxobiciclo[5,1,0]octano-8-carboxilato de etilo y trans etilo (1S,7R)-4-oxobiciclo[5,1,0]octano-8-carboxilato de etilo**

35 Una disolución del Ejemplo 8E (0,16 g, 0,81 mmoles) se recogió en diclorometano (2,5 mL) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,37 g, 0,88 mmoles). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La reacción se sofocó con bisulfito de sodio y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 10% (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexanos:acetato de etilo 100:0 a 60:40) para proporcionar el

40 compuesto del título en forma de un aceite.

**Ejemplo 8G****Trans-(1R,7S)-4-aminobiciclo[5,1,0]octano-8-carboxilato de etilo y trans-(1S,7R)-4-aminobiciclo[5,1,0]octano-8-carboxilato de etilo**

45 Una disolución del Ejemplo 8F (0,135 g, 0,72 mmoles), hidrocloreuro de O-bencilhidroxilamina (0,12 g, 0,79 mmoles), acetato de amonio (0,138 g, 1,79 mmoles) en EtOH (1,25 mL) se sometió a reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexanos:acetato de etilo 50:50) para proporcionar la oxima. La oxima se disolvió en etanol con amoníaco 7 M (5 mL) y se añadió Pd al 10% sobre carbón activado (50 mg) y se agitó en hidrógeno a presión de balón durante doce horas. La reacción se filtró a través de celite y se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

50

**Ejemplo 8H****Trans-(1R,7S)-4-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)biciclo[5,1,0]octano-8-carboxilato de etilo y trans-(1S,7R)-4-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)biciclo[5,1,0]octano-8-carboxilato de etilo**

55 Una disolución del Ejemplo 8G (94 mg, 0,3 mmoles), Ejemplo 2D (75 mg, 0,26 mmoles), y MP-TABH (0,34 g, 0,65 mmoles) en tetrahidrofurano (1,75 mL) se agitó a temperatura ambiente durante doce horas. La reacción se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se recogió en tolueno (1,5 mL) y se calentó a 80°C durante tres horas. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

60

**Ejemplo 8I****Trans-(1R,7S)-4-(4-((5-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)biciclo[5,1,0]octano-8-carboxilato de etilo y trans-(1S,7R)-4-(4-((5-cianopiridin-2-il)oxi)metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)biciclo[5,1,0]octano-8-carboxilato de etilo**

Una disolución del Ejemplo 8H (55 mg, 0,12 mmoles) se disolvió en etanol (1,25 mL) y se añadieron dos gotas de HCl 12 M. La reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se recogió en N,N-dimetilformamida (1,25 mL) y se añadieron NaH (10 mg, 0,25 mmoles) y 6-cloronicotinonitrilo (24 mg, 0,18 mmoles) y se agitó durante una hora. La reacción se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl al 10% y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó a vacío y la mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm X 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo:agua de 20% a 100% (ácido trifluoroacético al 0,1%) a lo largo de dieciocho minutos a una velocidad de flujo de 40 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,48 (dd, J = 2,33, 0,64 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,66, 2,33 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,66, 0,78 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 10,87, 6,04 Hz, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,03-4,19 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 10,86, 8,24 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 9,85, 7,64 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 9,87, 7,94 Hz, 1H), 2,45 (cd, J = 7,94, 6,01 Hz, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,43-1,82 (m, 10H), 1,24 (m, 6H), 1,06 (m, 3H). EM (APCI+) m/z 426,48 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 9****6-[[4,4-dimetil-1-(4-metilbiciclo[2,2,2]oct-1-il)-5-oxopirrolidin-3-il]metoxi]nicotinonitrilo****Ejemplo 9A****4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3,3-dimetil-1-(4-metil-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-pirrolidin-2-ona**

Una disolución de 4-metil-biciclo[2,2,2]oct-1-ilamina (43 mg, 0,32 mmoles), Ejemplo 2D (75 mg, 0,26 mmoles), y MP-triacetoxiborohidruro (0,22 g, 0,52 mmoles) en tetrahidrofurano (1,75 mL) se agitó durante doce horas a 23°C. La reacción se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se recogió en tolueno (1,5 mL) y se calentó a 80°C durante tres horas. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

**Ejemplo 9B****6-[[4,4-dimetil-1-(4-metilbiciclo[2,2,2]oct-1-il)-5-oxopirrolidin-3-il]metoxi]nicotinonitrilo**

Una disolución del Ejemplo 9A (60 mg, 0,16 mmoles) se disolvió en metanol y se añadieron dos gotas de HCl concentrado. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se recogió en N,N-dimetilformamida (1,5 mL) y se añadieron NaH al 60% (10 mg, 0,24 mmoles) y 6-cloronicotinonitrilo (27 mg, 0,2 mmoles) y se agitó durante una hora. La reacción se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se evaporó a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm X 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo:agua de 20% a 100% (ácido trifluoroacético al 0,1%) a lo largo de dieciocho minutos a una velocidad de flujo de 40 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,47 (dd, J = 2,36, 0,69 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,70, 0,76 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,83, 5,95 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 10,83, 8,24 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 9,99, 7,55 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 9,84, 8,16 Hz, 1H), 2,38 (cd, J = 7,97, 6,25 Hz, 1H), 1,92 - 2,05 (m, 6H), 1,47 (t, J = 8,01 Hz, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,78 (s, 3H). EM (APCI+) m/z 368,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10****6-[[1-(5-cianociclooctil)-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-3-il]metoxi]nicotinonitrilo****Ejemplo 10A****5-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclooctanocarbonitrilo**

Se añadió gota a gota terc-butóxido de potasio (30,4 mL, 1 M en tetrahidrofurano, 30,4 mmoles) a una disolución agitada y refrigerada (0°C) de isocianuro de tosilmético (4,74 g, 24,27 mmoles) en DME seco (40 mL). Al cabo de diez minutos, se añadió metanol seco (0,98 mL, 24,28 mmoles) y seguido de una disolución del producto del Ejemplo 5B (3,11 g, 12,14 mmoles) en DME (10 mL). La disolución resultante se dejó templando a temperatura ambiente y a continuación se calentó (45°C) durante treinta. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió con éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El residuo

se purificó sobre gel de sílice utilizando éter dietílico al 2-10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite.

#### **Ejemplo 10B**

##### **5-Oxo-ciclooctanocarbonitrilo**

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (3,9 mL, 1 M en tetrahidrofurano, 3,89 mmoles) a una disolución agitada del Ejemplo 10A (0,52 g, 1,95 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó durante dos horas y a continuación se repartió entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando éter dietílico al 2-30% en hexanos para proporcionar el producto alcohólico correspondiente en forma de un aceite. Se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (33 mg, 0,096 mmoles) a una disolución agitada y refrigerada (0°C) del residuo (0,294 g, 1,920 mmoles), N-óxido de N-metilmorfolina (0,33 g, 2,85 mmoles), y tamices moleculares 4 Å (1 g) en diclorometano seco (10 mL). Después de la adición, la mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante otras tres horas. La mezcla de color negro se filtró a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando 5-15% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite.

#### **Ejemplo 10C**

##### **5-Amino-ciclooctanocarbonitrilo**

El producto del Ejemplo 10B (0,259 g, 1,71 mmoles), acetato de amonio (1,32 g, 17,14 mmoles), y cianoborohidruro de sodio (0,43 g, 6,84 mmoles) se agitó en metanol (8 mL) durante doce horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El compuesto del título bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### **Ejemplo 10D**

##### **5-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3,3,-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-ciclooctanocarbonitrilo**

Una disolución del producto del Ejemplo 10C (47 mg, 0,31 mmoles), Ejemplo 2D (75 mg, 0,26 mmoles), y MP-triacetoxiborohidruro de (0,22 g, 0,52 mmoles) en tetrahidrofurano (1,75 mL) se agitó durante doce horas a temperatura ambiente. La reacción se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se recogió en tolueno (1,5 mL) y se calentó a 80°C durante tres horas. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

#### **Ejemplo 10E**

##### **6-[[1-(5-cianociclooctil)-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-3-il]metoxi]nicotinonitrilo**

A una disolución del Ejemplo 10D (65 mg, 0,16 mmoles) en metanol, se le añadió una gota de HCl 6 M. La disolución resultante se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se recogió en N,N-dimetilformamida (1,5 mL) y se añadieron NaH al 60% (10 mg, 0,24 mmoles) y 6-cloronicotinonitrilo (26 mg, 0,19 mmoles) y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se evaporó a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa en una columna Waters Symmetry C8 (25 mm X 100 mm, tamaño de partícula 7 µm) utilizando un gradiente de acetonitrilo:agua de 20% a 100% (ácido trifluoroacético al 0,1%) a lo largo de dieciocho minutos a una velocidad de flujo de 40 mL/minuto para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,48 (dd, J = 2,33, 0,64 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,66, 2,33 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,66, 0,78 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 10,87, 6,04 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 10,86, 8,24 Hz, 1H), 4,03 - 4,19 (m, 1H), 3,46 (dd, J = 9,85, 7,64 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 9,87, 7,94 Hz, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,45 (cd, J = 7,94, 6,01 Hz, 1H), 1,43 - 1,82 (m, 12H), 1,24 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). EM (APCI+) m/z 381,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 11**

##### **E-4-(4-[[5-cianopiridin-2-il]oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)adamantano-1-carbonitrilo**

#### **Ejemplo 11A**

##### **E-4-(éster bencílico de ácido carbámico)-adamantano-1-carboxamida**

#### **Etapa A**

Se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (3,48 mL, 24,72 mmoles) a una disolución agitada y refrigerada (0°C) del Ejemplo 6B (5,05 g, 20,60 mmoles) y diisopropiletilamina (7,9 mL, 45,32 mmoles) en diclorometano seco (100 mL). Después de la adición, la disolución se dejó templando a temperatura ambiente y se agitó durante otras dos horas. Se añadió una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> para sofocar la reacción y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una disolución de NaHSO<sub>4</sub> y una disolución de NaHCO<sub>3</sub>; se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>); y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20% en hexanos y se concentró.

#### **Etapa B**

El producto de la etapa A (6,49 g, 18,91 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano seco (90 mL) y se añadió trimetilsilanolato de potasio (4,85 g, 37,82 mmoles) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó durante la noche antes de añadir agua (100 mL) y éter dietílico (100 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se aciduló utilizando NaHSO<sub>4</sub> sólido hasta que se alcanzó un pH de 1. La fase acuosa se extrajo a continuación utilizando acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró.

#### **Etapa C**

El producto de la etapa C (18,91 mmoles) se disolvió en diclorometano seco (60 mL) y diisopropiletilamina (10 mL, 56,7 mmoles). Se añadieron a la disolución hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (5,1 g, 37,82 mmoles) e hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (5,4 g, 28,36 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente antes de añadir NH<sub>3</sub> (30 mL, 2 M en isopropanol, 56,7 mmoles). Al cabo de una hora, la disolución se diluyó con diclorometano (200 mL) y se lavó con una disolución de NaHSO<sub>4</sub>, NaOH 1 M, y agua. A continuación la disolución se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando metanol al 5% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

#### **Ejemplo 11B**

##### **E-4-Amino-adamantano-1-carbonitrilo**

El producto del Ejemplo 11A (18,91 mmoles) se disolvió en diclorometano seco (60 mL) y trietilamina (10,5 mL, 75,64 mmoles). Se añadió gota a gota a la disolución anhídrido de ácido trifluoroacético (7,9 mL, 56,73 mmoles) a 0°C. Después de la adición, la disolución se dejó templando a temperatura ambiente y se agitó durante tres horas después se añadió metanol para sofocar la reacción. La disolución se lavó con una disolución de NaHSO<sub>4</sub>, una disolución de NaHCO<sub>3</sub>, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30% y se concentró. Se añadió Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0,9 g) a una disolución del nitrilo anterior (3,22 g, 10,38 mmoles) en metanol (15 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente en H<sub>2</sub> (balón) hasta que se consumió la sustancia de partida. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

#### **Ejemplo 11C**

##### **E-4-[4-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-adamantano-1-carbonitrilo**

El producto del Ejemplo 11B (0,29 g, 1,64 mmoles), el producto del Ejemplo 51 (0,72 g, 1,49 mmoles), y tamices moleculares 4 Å molidos (1g) en tetrahidrofurano seco (15 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadió a la mezcla triacetoxiborohidruro de sodio (0,8 g, 3,72 mmoles) y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión espesa de color blanco resultante se filtró a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó. El residuo se volvió a disolver en tolueno (10 mL) y se calentó a 100° C durante dos horas. El disolvente se evaporó a continuación y el residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo en hexanos al 10-50% para proporcionar el producto del título en forma de un aceite espeso.

#### **Ejemplo 11D**

##### **E-4-(4-Hidroximetil-3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il)-adamantano-1-carbonitrilo**

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,64 mL, 1 M en tetrahidrofurano, 1,64 mmoles) a una disolución agitada del producto del Ejemplo 11C (0,74 g, 1,36 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó durante dos horas a 23°C y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>) se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20-100% en hexanos para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

#### **Ejemplo 11E**

##### **E-4-(4-[(5-cianopiridin-2-il)oxilmetil]-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)adamantano-1-carbonitrilo**

Se añadió NaH (0,4 g, 60% en aceite, 0,99 mmoles) en una porción a una disolución agitada y refrigerada (0°C) del producto del Ejemplo 11D (0,15 g, 0,496 mmoles), 6-cloro-nicotinonitrilo (0,18 g, 0,992 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml), y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (2 mL). Después de la adición, la disolución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante otras doce horas. La mezcla de reacción de color pardo oscuro se enfrió (0°C) y se sofocó con ácido acético (0,1 mL) y se repartió entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 5-80% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,48 (dd, *J* = 2,37, 0,76 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,69, 2,33 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,73, 0,76 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 10,94, 5,93 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 10,94, 8,14 Hz, 1H), 3,89 - 3,92 (m, 1H), 3,71 (dd, *J* = 9,58, 7,63 Hz, 1H), 3,32 (dd, *J* = 9,58, 8,05 Hz, 1H), 2,50 (cd, *J* = 8,00, 6,13 Hz, 1H), 2,44 - 2,48 (m, 2H), 2,17 - 2,24 (m, 2H), 2,10 - 2,17 (m, 2H), 2,04 - 2,10 (m, 3H), 1,90 - 1,99 (m, 1H), 1,82 - 1,90 (m, 1H), 1,62 - 1,71 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). EM (ESI+) *m/z* 405,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 12**

#### **E-4-(3,3-dimetil-2-oxo-4-{[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]metil}pirrolidin-1-il)adamantano-1-carboxamida**

### **Ejemplo 12A**

#### **Éster metílico de ácido E-4-[3,3-dimetil-2-oxo-4-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoximetil)pirrolidin-1-il]-adamantano-1-carboxílico**

El producto del Ejemplo 6D (50 mg, 0,149 mmoles), 4-[1,2,4]triazol-1-il-fenol (36 mg, 0,223 mmoles), azodicarboxilato de di-terc-butilo (60 mg, 0,298 mmoles), polímero soportado con trifenilfosfina (0,25 g, 3 mmoles/g, 0,745 mmoles) en tetrahidrofurano seco (3 mL) se sellaron en un tubo y se calentó (80°C) durante diez horas. Después de enfriar y filtrar, el disolvente se evaporó y el residuo se trató con ácido trifluoroacético (2 mL) durante treinta minutos. El ácido trifluoroacético se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC utilizando CH<sub>3</sub>CN/ácido trifluoroacético acuoso al 1% como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite.

### **Ejemplo 12B**

#### **E-4-(3,3-dimetil-2-oxo-4-{[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]metil}pirrolidin-1-il)adamantano-1-carboxamida**

Se añadió trimetilsilanolato de potasio (20 mg, 0,164 mmoles) a una disolución agitada del producto del Ejemplo 12A (4,1 mg, 0,008 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL). Al cabo de cinco horas, se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) y las sustancias volátiles se evaporaron. Se añadieron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (51 mg, 0,135 mmoles) y diisopropiletilamina (0,1 mL) al ácido bruto y se agitó durante treinta minutos antes de una disolución de amoníaco (2 mL, 2 M en alcohol isopropílico). Al cabo de una hora, las sustancias volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC utilizando CH<sub>3</sub>CN/ácido trifluoroacético acuoso al 1% como eluyente para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título en forma de un aceite. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,98 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,68 - 7,75 (m, 2H), 7,10 - 7,15 (m, 2H), 4,22 (dd, *J* = 9,58, 6,19 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 9,54, 6,74 Hz, 1H), 3,88 - 3,95 (m, 2H), 3,51 - 3,58 (m, 1H), 2,53 - 2,61 (m, 1H), 2,37 - 2,43 (m, 2H), 1,86 - 2,11 (m, 8H), 1,62 - 1,72 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,10 (s, 3H). EM (ESI+) *m/z* 464,3 (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 13**

#### **E-4-(4-{[4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi]metil}-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)adamantano-1-carboxamida**

### **Ejemplo 13A**

#### **Éster metílico de ácido E-4-[4-(4-Imidazol-1-il-fenoximetil)-3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-adamantano-1-carboxílico**

El producto del Ejemplo 6D (50 mg, 0,149 mmoles), 4-imidazol-1-il-fenol (36 mg, 0,223 mmoles), azodicarboxilato de di-terc-butilo (60 mg, 0,298 mmoles), y polímero soportado con trifenilfosfina (0,25 g, 3 mmoles/g, 0,745 mmoles) en tetrahidrofurano seco (3 mL) se pesaron en un tubo y se calentó (80°C) durante horas. Después de enfriar y filtrar, el disolvente se evaporó y el residuo se trató con ácido trifluoroacético (2 mL) durante treinta minutos. El ácido trifluoroacético se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC utilizando CH<sub>3</sub>CN /ácido trifluoroacético acuoso al 1% como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite.

### **Ejemplo 13B**

#### **E-4-(4-{[4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi]metil}-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)adamantano-1-carboxamida**



Se añadió trimetilsilanolato de potasio (20 mg, 0,164 mmoles) a una disolución agitada del producto del Ejemplo 13A (13,1 mg, 0,027 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL). Al cabo de cinco horas, se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) y las sustancias volátiles se evaporaron. Se añadieron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (51 mg, 0,135 mmoles) y diisopropiletamina (0,1 mL) al ácido bruto y se agitó durante treinta minutos antes de la adición de una disolución de amoníaco (2 mL, 2 M en isopropanol). Al cabo de una hora, las sustancias volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC utilizando CH<sub>3</sub>CN/ácido trifluoroacético acuoso al 1% como eluyente para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título en forma de un aceite. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 9,36 (t, J = 1,44 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 1,78 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,99, 1,48 Hz, 1H), 7,61 - 7,68 (m, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 4,24 (dd, J = 9,75, 6,27 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 9,58, 6,61 Hz, 1H), 3,89 - 3,96 (m, 2H), 3,55 (dd, J = 9,87, 7,42 Hz, 1H), 2,58 (cd, J = 7,15, 6,61 Hz, 1H), 2,37 - 2,44 (m, 2H), 1,89 - 2,09 (m, 9H), 1,62 - 1,73 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,10 (s, 3H). EM (ESI+) m/z 463,3 (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 14**

#### **E-4-[3,3-dimetil-2-oxo-4-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)metil]pirrolidin-1-il]-N'-hidroxiadamantano-1-carboximidamida**

#### **Ejemplo 14A**

#### **E-4-[3,3-Dimetil-2-oxo-4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-adamantano-1-carbonitrilo**

Se añadió NaH (0,4 g, 60% en aceite, 0,99 mmoles) en una porción a una disolución agitada y refrigerada (0°C) del producto del Ejemplo 11D (0,15 g, 0,496 mmoles), 2-cloro-5-trifluorometil-piridina (0,18 g, 0,992 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml), y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (2 mL). Después de la adición, la disolución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante otras doce horas. La mezcla de reacción de color pardo oscuro se enfrió (0° C) y se sofocó con ácido acético (0,1 mL) y se repartió entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 5-80% en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

#### **Ejemplo 14B**

#### **E-4-[3,3-dimetil-2-oxo-4-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)metil]pirrolidin-1-il]-N'-hidroxiadamantano-1-carboximidamida**

El producto del Ejemplo 14A (0,209 g, 0,479 mmoles), hidrocloreuro de hidroxilamina (0,13 g, 1,86 mmoles), y diisopropiletamina (0,65 mL, 3,7 mmoles) en dimetilsulfóxido seco (4 mL) se calentaron (100°C) durante doce horas antes de diluirlos con acetato de etilo y se lavaron con una disolución de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se filtraron. Después evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante HPLC utilizando CH<sub>3</sub>CN/ácido trifluoroacético acuoso al 1% como eluyente para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título en forma de un aceite. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,48 (dcd, J = 2,60, 1,12, 0,60 Hz, 1H), 7,95 (ddc, J = 8,78, 2,59, 0,55 Hz, 1H), 6,94 (dcd, J = 8,77, 0,74, 0,64 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 10,98, 6,36 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 11,00, 7,27 Hz, 1H), 3,90 - 3,93 (m, 1H), 3,88 (dd, J = 9,83, 7,76 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 9,83, 7,80 Hz, 1H), 2,59 (cd, J = 7,53, 6,50 Hz, 1H), 2,43 - 2,51 (m, 2H), 1,94 - 2,17 (m, 9H), 1,65 - 1,75 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,10 (s, 3H). EM (ESI+) m/z 481,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 15**

#### **E-4-[3,3-dimetil-2-oxo-4-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)metil]pirrolidin-1-il]adamantano-1-carboxamida**

La sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título se produjo como un subproducto minoritario durante la síntesis del Ejemplo 14B y se aisló a partir del procedimiento de purificación. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,46 - 8,49 (m, 1H), 7,92 - 7,97 (m, 1H), 6,92 - 6,97 (m, 1H), 4,57 (dd, J = 10,96, 6,29 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 11,00, 7,27 Hz, 1H), 3,89 - 3,91 (m, 1H), 3,88 (dd, J = 9,90, 7,65 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 9,94, 7,69 Hz, 1H), 2,57 (cd, J = 7,58, 6,39 Hz, 1H), 2,34 - 2,41 (m, 2H), 1,88 - 2,09 (m, 9H), 1,61 - 1,71 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). EM (ESI+) m/z 466,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 16**

#### **E-4-[3,3-dimetil-2-oxo-4-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)metil]pirrolidin-1-il]adamantano-1-carboximidamida**

Una disolución de MeAlClNH<sub>2</sub> (0,73 mL, 0,67 M, 0,49 mmoles) se añadió al producto del Ejemplo 11E (44 mg, 0,098 mmoles) en tolueno seco (1mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó durante la noche a 90°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaOH (1mL, 1M) para sofocar la reacción. La mezcla se repartió con diclorometano y agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC utilizando CH<sub>3</sub>CN/ácido trifluoroacético acuoso al 1% como eluyente para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del

título en forma de un aceite. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,46 - 8,49 (m, 1H), 7,92 - 7,97 (m, 1H), 6,93 - 6,97 (m, 1H), 4,57 (dd, J = 10,94, 6,36 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 11,02, 7,29 Hz, 1H), 3,91 - 3,94 (m, 1H), 3,88 (dd, J = 9,88, 7,84 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 9,83, 7,71 Hz, 1H), 2,59 (cd, J = 7,60, 6,43 Hz, 1H), 2,43 - 2,52 (m, 2H), 1,95 - 2,18 (m, 9H), 1,65 - 1,76 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,10 (s, 3H) EM (ESI+) m/z 465,2 (M+H)<sup>+</sup>.

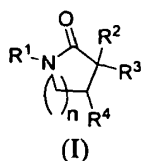
5

**Ejemplo 17****E-4-[3,3-Dimetil-2-oxo-4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-adamantano-1H-tetrazol-5-il**

- 10 Se añadieron NaN<sub>3</sub> (14 mg, 0,214 mmoles) y ZnBr<sub>2</sub> (48 mg, 0,214 mmoles) al producto del Ejemplo 14A (48 mg, 0,107 mmoles) en agua (1 mL) y alcohol isopropílico (0,2 mL) en un tubo a presión. El tubo se pesó y se calentó (150°C) durante cuarenta y ocho horas. Después de enfriar, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC utilizando CH<sub>3</sub>CN/ácido trifluoroacético acuoso
- 15 al 1% como eluyente para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título en forma de un aceite. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,11 (s, 3 H) 1,25 (s, 3 H) 1,68 - 1,82 (m, 1 H) 1,82 - 1,93 (m, 1 H) 1,94 - 2,30 (m, 9 H) 2,48 (s, 2 H) 2,53 - 2,70 (m, 1 H) 3,55 (dd, J = 9,83, 7,80 Hz, 1 H) 3,91 (dd, J = 10,00, 7,63 Hz, 1H) 4,00 (s, 1H) 4,41 - 4,53 (m, 1 H) 4,54 - 4,66 (m, 1H) 6,95 (d, J = 9,49 Hz, 1 H) 7,95 (dd, J = 8,98, 2,88 Hz, 1 H) 8,48 (d, J = 2,71 Hz, 1H). EM (ESI+) m/z 491,3 (M+H)<sup>+</sup>.
- 20 Se entiende que la anterior descripción detallada y los ejemplos adjuntos son meramente ilustrativos y no se deben considerar limitaciones del alcance de la invención, que está definida únicamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

REIVINDIACIONES

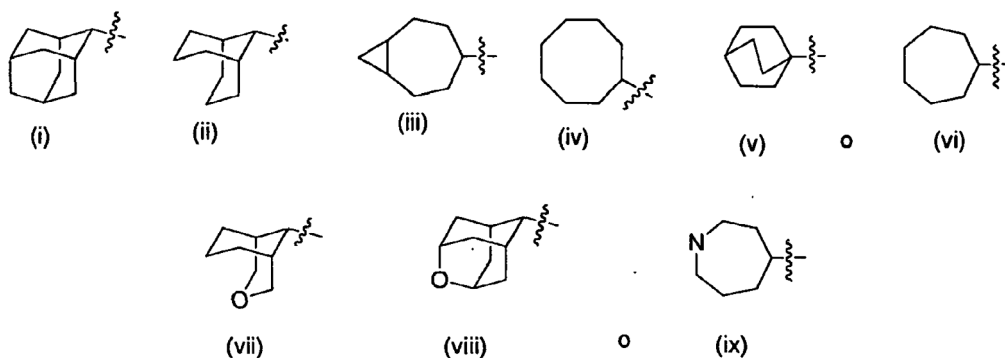
1. Un compuesto de fórmula (I)



5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una combinación de las mismas, donde:

n es 1;  
R<sup>1</sup> es



10

15

20

25

30

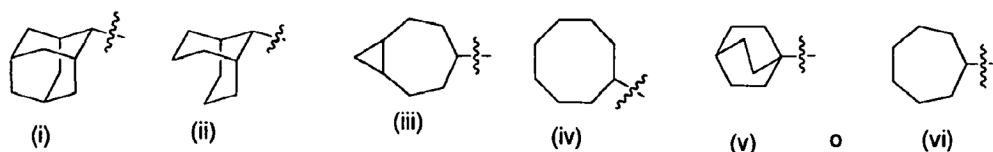
35

40

cada uno de los cuales está insustituido o sustituido independientemente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, haloalquilo, Cl, Br, F, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sub>b</sub>, -SR<sub>b</sub>, -S(O)R<sub>z</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>z</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(O)R<sub>b</sub>, -C(O)OR<sub>b</sub>, -C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -C(=NOH)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -R<sub>c</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-CN, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-SR<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sub>z</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)R<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>c</sub>, -N(R<sub>a</sub>)-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)R<sub>b</sub>, N(R<sub>a</sub>)-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sub>b</sub>, -N(R<sub>a</sub>)-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -O-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)R<sub>b</sub>, -O-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sub>b</sub>, y -O-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>;  
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, en cada aparición, son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo  
R<sup>4</sup> es -(CH<sub>2</sub>)-O-G o -(CH<sub>2</sub>)-N(R<sub>e</sub>)-G, donde G, en cada aparición, es independientemente fenilo o piridinilo, y cada G está insustituido o sustituido independientemente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, haloalquilo, Cl, Br, F, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sub>d</sub>, -S(R<sub>d</sub>), -S(O)(alquilo), -S(O)(haloalquilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo), -NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -C(O)(R<sub>d</sub>), -C(O)OR<sub>d</sub>, -C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, R<sub>c</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-CN, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>d</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(R<sub>d</sub>), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)(alquilo), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)(haloalquilo), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>(alquilo), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)(R<sub>d</sub>), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sub>d</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, y -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>c</sub>;  
R<sub>a</sub>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno o alquilo;  
R<sub>b</sub>, en cada aparición, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, R<sub>c</sub> o -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>c</sub>;  
R<sub>z</sub>, en cada aparición, es independientemente alquilo, haloalquilo, R<sub>c</sub> o -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>c</sub>;  
R<sub>c</sub>, en cada aparición, es heteroarilo donde heteroarilo es imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo, donde cada R<sub>c</sub> está insustituido o sustituido independientemente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, haloalquilo, Cl, Br, F, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sub>d</sub>, -S(R<sub>d</sub>), -S(O)(alquilo), -S(O)(haloalquilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo), -NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -C(O)(R<sub>d</sub>), -C(O)OR<sub>d</sub>, -C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-CN, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>d</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(R<sub>d</sub>), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)(alquilo), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)(haloalquilo), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>(alquilo), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)(R<sub>d</sub>), -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sub>d</sub>, -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, y -(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>;  
R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub>, en cada aparición, son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y m es 1.

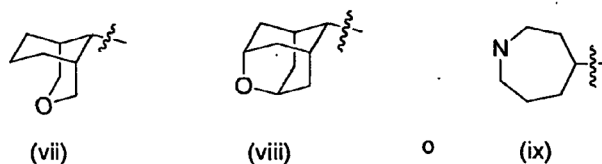
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es



cada R<sup>1</sup> está insustituido o sustituido independientemente como se describe en la reivindicación 1, R<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>-O-G o -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>e</sub>)-G, donde R<sub>e</sub> es hidrógeno o metilo, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son metilo.

5 4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es



y cada R<sup>1</sup> está insustituido o sustituido independientemente como se define en la reivindicación 1, R<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>-O-G o -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>e</sub>)-G, donde R<sub>e</sub> es hidrógeno o metilo, y R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> son metilo.

10 5. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- 6-[[1-cicloheptil-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-3-il]metoxi]nicotinonitrilo;
- 4-(4-[[5-cianopiridin-2-il]oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il]azepano-1-carboxamida;
- 15 1-cicloheptil-3,3-dimetil-4-(fenoximetil)pirrolidin-2-ona;
- 1-cicloheptil-4-[[2-fluorofenil](metil)amino]metil]-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona;
- 6-[[1-(5-hidroxiciclooctil)-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-3-il]metoxi]nicotinonitrilo;
- E-4-(4-[[5-cianopiridin-2-il]oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il]adamantano-1-carboxamida;
- 9-(4-[[5-cianopiridin-2-il]oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il]biciclo[3,3,1]nonano-3-carboxamida;
- 20 Trans-(1R,7S)-4-(4-[[5-cianopiridin-2-il]oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il]biciclo[5,1,0]octano-8-carboxilato de etilo y trans-(1S,7R)-4-(4-[[5-cianopiridin-2-il]oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il]biciclo[5,1,0]octano-8-carboxilato de etilo;
- 6-[[4,4-dimetil-1-(4-metilbiciclo[2,2,2]oct-1-il)-5-oxopirrolidin-3-il]metoxi]nicotinonitrilo;
- 6-[[1-(5-cianociclooctil)-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-3-il]metoxi] nicotinonitrilo;
- 25 E-4-(4-[[5-cianopiridin-2-il]oxi]metil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il]adamantano-1-carbonitrilo;
- E-4-(3,3-dimetil-2-oxo-4-[[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]metil]pirrolidin-1-il]adamantano-1-carboxamida;
- E-4-(4-[[4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi]metil]-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il]adamantano-1-carboxamida;
- E-4-[3,3-dimetil-2-oxo-4-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]metil]pirrolidin-1-il]-N'-hidroxiamantano-1-carboximidamida;
- 30 E-4-[3,3-dimetil-2-oxo-4-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]metil]pirrolidin-1-il]adamantano-1-carboxamida; y
- E-4-[3,3-dimetil-2-oxo-4-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]metil]pirrolidin-1-il]adamantano-1-carboximidamida; y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una combinación de las mismas.

35 6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una combinación de las mismas; y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 7. Un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una combinación de las mismas, para la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo I en un mamífero.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una combinación de las mismas, para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos en un mamífero a través de la inhibición de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa Tipo I.

45 9. El compuesto para el uso de la reivindicación 8 donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en la diabetes no insulino dependiente tipo 2, el síndrome de Cushing, la obesidad, el trastorno lipídico y el síndrome metabólico.

50 10. El compuesto para el uso de la reivindicación 8 donde las enfermedades o trastornos están mediados por la acción excesiva de glucocorticoides en un mamífero.

11. El compuesto para el uso de la reivindicación 8 o 10, donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en degeneración, y disfunción neuronal, psicosis aguda inducida por esteroides, ansiedad, demencia, y depresión.