

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 912**

51 Int. Cl.:

A01N 43/64 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2008 E 08745333 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2152081**

54 Título: **Nuevos compuestos**

30 Prioridad:

11.04.2007 EP 07105938

13.04.2007 US 923251 P

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

04.04.2013

73 Titular/es:

**HIGH POINT PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
4170 MENDENHALL OAKS PARKWAY
HIGH POINT, NC 27265, US**

72 Inventor/es:

**PETERSEN, ANDERS KLARSKOV y
EBDRUP, SOREN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 912 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**Nuevos compuestos**

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores basados en benzamida sustituida, a su uso en terapia, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, al uso de los mencionados compuestos en la fabricación de medicamentos y a procedimientos terapéuticos que comprenden la administración de tales compuestos. Los presentes compuestos modulan la actividad de la 11 β -hidroxiesteroidehidrogenasa de tipo 1 (11 β HSD1) y consecuentemente son útiles en el tratamiento de enfermedades en las que tal modulación es beneficiosa, tales como el síndrome metabólico.

Antecedentes de la invención

El síndrome metabólico es un problema importante de salud global. En los EE.UU., la prevalencia en la población activa se estima que es de aproximadamente el 25 % y continúa creciendo tanto en los EE.UU. como en el mundo entero. El síndrome metabólico se caracteriza por una combinación de resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad e hipertensión que conduce a morbilidad acrecentada y a mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Las personas con el síndrome metabólico tienen un riesgo incrementado de desarrollar diabetes tipo 2, cuya prevalencia está igualmente aumentando.

La 11 β -hidroesteroidehidrogenasa de tipo 1 (11 β HSD1) cataliza la generación local de glucocorticoide activo en diversos tejidos y órganos, incluidos predominantemente el hígado y el tejido adiposo, pero también, por ejemplo, el músculo esquelético, huesos, páncreas, endotelio, tejido ocular y ciertas partes del sistema nervioso central. Así, la 11 β HSD1 actúa como regulador local de las acciones de glucocorticoides en los tejidos y órganos en los que se expresa (Tannin y otros, *J. Biol. Chem.* 266, 16653 (1991); Bujalska y otros, *Endocrinology*, 140, 3188 (1999); Whorwood y otros, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 2296 (2001); Cooper y otros, *Bone*, 27, 375 (2000); Davant y otros, *J. Biol. Chem.*, 275, 34841 (2000); Brem y otros, *Hypertension*, 31, 459 (1998); Rauz y otros, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 42, 2037 (2001); Moisan y otros, *Endocrinology*, 127, 1450 (1990)).

El papel de 11 β HSD1 en el síndrome metabólico y la diabetes de tipo 2 está soportado por varias líneas de evidencia. En los seres humanos, el tratamiento con la carbenoxolona inhibidora no específica de 11 β HSD1 mejora la sensibilidad a la insulina en voluntarios sanos delgados y personas con diabetes de tipo 2. Análogamente, los ratones con genes inactivados con 11 β HSD1 son resistentes a la resistencia a la insulina inducida por obesidad y tensión. Además, los ratones con genes inactivados presentan un perfil lipídico antiaterogénico de VLDL-triglicéridos disminuido y HDL-colesterol aumentado. Inversamente, ratones que hiperexpresan 11 β HSD1 en adipositos desarrollan resistencia a la insulina, hiperlipidemia y obesidad visceral, un fenotipo que se asemeja al síndrome metabólico humano (Andrews y otros, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 285 (2003); Walker y otros, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80, 3155 (1995); Morton y otros, *J. Biol. Chem.*, 276, 41293 (2001); Kotelevisev y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 14924 (1997); Masuzaki y otros, *Science*, 294, 2166 (2001)).

Los aspectos más mecanicistas de la modulación de 11 β HSD1 y por ello de la modulación de niveles intracelulares de glucocorticoide activo se han investigado en varios modelos de roedores y diferentes sistemas celulares. La 11 β HSD1 promueve estos rasgos del síndrome metabólico por aumentar la expresión hepática de las enzimas que limitan la velocidad en la gluconeogénesis, a saber, fos-fenolpiuvatocarboxilquinasa y glucosa-6-fosfatasa, promoviendo la diferenciación de preadipocitos en adipocitos facilitando así la obesidad, estimulando directa e indirectamente la secreción de VLDL hepático, disminuyendo la captación de LDL hepático y aumentando la contractilidad de los vasos (Kotelevisev y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 14924 (1997); Morton y otros, *J. Biol. Chem.* 276, 41293 (2001); Bujalska y otros, *Endocrinology*, 140, 3188 (1999); Souness y otros, *Steroids*, 67, 195(2002), Brindley & Salter, *Prog. Lipid Res.* 30, 349 (1991)).

Los documentos WO 01/90090, WO 01/90091, WO 01/90092, WO 01/90093 y WO 01/90094 dan a conocer varias tiazolsulfonamidas como iniciadores de la enzima 11 β -hidroesteroidehidrogenasa de tipo 1 humana, y otros estados, que los mencionados compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunes y depresión. El documento WO 2004/089470 da a conocer varias amidas sustituidas y su uso para estimular la 11 β -hidroesteroidehidrogenasa de tipo 1. Los documentos WO 2004/089415 y WO 2004/089416 dan a conocer varias terapias de combinación usando un inhibidor de 11 β -hidroesteroidehidrogenasa de tipo 1 y respectivamente un agonista receptor de glucocorticoide o un agente antihipertensivo.

Los presentes inventores han encontrado ahora nuevos inhibidores basados en benzamida sustituida que modulan la actividad de 11 β HSD1 conduciendo a concentraciones intracelulares alteradas de glucocorticoide activo. Más específicamente, los presentes compuestos inhiben la actividad de 11 β HSD1 conduciendo a concentraciones intracelulares aminoradas de glucocorticoide activo. Así, los presentes compuestos se pueden usar para tratar trastornos en los que se deseable un nivel aminorado de glucocorticoide intracelular activo, tales como, por

ejemplo, el síndrome metabólico, la diabetes de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada (IGT), glucosa en ayunas alterada (IFG), dislipidemia, obesidad, hipertensión, complicaciones diabéticas tardías, enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, aterosclerosis, miopatía, pérdida muscular, osteoporosis, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, y efectos adversos del tratamiento o terapia con agonistas de receptores de glucocorticoides.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos, composiciones farmacéuticas y el uso de compuestos que modulan la actividad de 11 β HSD1.

Definiciones

El término "halógeno" o "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "hidroxi" significará el radical -OH.

El término "carboxi" significa el radical -(C=O)OH.

El término "ciano" significa el radical -CN.

El término "alquilo C₁-C₆" tal como se usa aquí representa un grupo hidrocarburo saturado, ramificado o lineal, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, alquilo 1-2, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆, alquilo 2-C₆, C₃-C₆, y similares. Son ejemplos representativos, metilo, etilo, propilo (por ejemplo prop-1-ilo, prop-2-ilo (o isopropilo), butilo (por ejemplo 2-metilprop-2-ilo (o t-butilo), but-1-ilo, but-2-ilo), pentilo (por ejemplo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo), 2-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-1-ilo, hexilo (por ejemplo hex-1-ilo) y similares. El término "alquilo C₁-C₄", tal como se usa aquí, representa un grupo hidrocarburo saturado, ramificado o lineal, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₄ y similares. Son ejemplos representativos, metilo, etilo, propilo (por ejemplo prop-1-ilo, prop-2-ilo (o isopropilo), butilo (por ejemplo 2-metilprop-2-ilo) (o t-butilo), but-1-ilo, but-2-ilo) y similares.

El término "puente", tal como se usa aquí, representa una conexión en un anillo saturado o parcialmente saturado entre dos átomos de tal anillo que no son contiguos mediante una cadena de 1 a 3 átomos seleccionados entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos representativos de tales cadenas conectoras -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂- y similares. En una realización de acuerdo con la invención, la cadena conectora se selecciona entre el grupo constituido por -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂OCH₂-

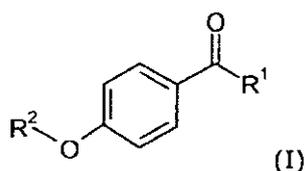
El término "espiroátomo", tal como se usa aquí, representa un átomo de carbono en un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado que conecta ambos extremos de una cadena de 3 a 7 átomos seleccionados entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos representativos, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂NHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-, -CH₂NHCH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂-, -OCH₂CH₂O- y similares.

El término "cicloalquilo C₃-C₁₀", tal como se usa aquí, representa un anillo carbocíclico monocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, alquilo C₃-C₆, alquilo C₃-C₈, alquilo C₃-C₁₀ y similares. En un aspecto de la invención, cicloalquilo C₃-C₁₀ es cicloalquilo C₃-C₆. Son ejemplos representativos de cicloalquilo C₃-C₁₀ ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Son ejemplos representativos de cicloalquilo C₃-C₁₀ ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Cicloalquilo C₃-C₁₀ también representa un anillo carbocíclico bicíclico saturado que tiene de 4 a 10 átomos de carbono. Son ejemplos representativos decahidronaftalenilo, biciclo[3.3.0]octanilo y similares. Cicloalquilo C₃-C₁₀ también representa un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y contiene uno o dos puentes de carbono. Son ejemplos representativos adamantilo, norbornilo, nortricyclilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, triciclo-[5.2.1.0/2,6]decanilo, biciclo[2.2.1]heptilo y similares. Cicloalquilo C₃-C₁₀ también representa un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y contiene uno o varios espiroátomos. Son ejemplos representativos espiro[2.5]octanilo, espiro[4.5]decanilo y similares.

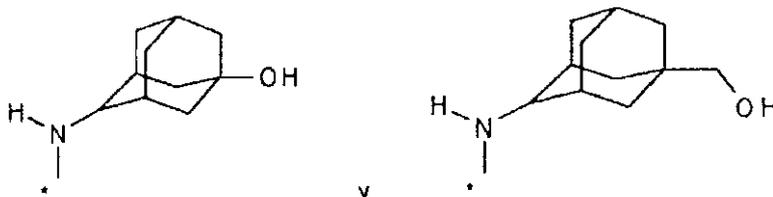
El término "heterociclilo C₃-C₁₀", tal como se usa aquí, representa un anillo monocíclico de 3 a 10 miembros que contiene uno o varios heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O) y S(=O)₂. En una realización preferente, heterociclilo C₃-C₁₀ es heterociclilo C₃-C₆. Son ejemplos representativos de heterociclilo C₃-C₁₀ azidinilo (por ejemplo azidin-1-ilo), azetidino (por ejemplo, azetidín-1-ilo, azetidín-3-ilo), pirrolidinilo (por ejemplo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo), imidazolidinilo (por ejemplo imidazolidín-1-ilo, imidazolidín-2-ilo, imidazolidín-4-ilo), oxazolidinilo (por ejemplo oxazolidín-2-ilo, oxazolidín-3-ilo, oxazolidín-4-ilo), tiazolidinilo (por ejemplo tiazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, oxazolidín-4-ilo), isotiazolidinilo, piperidinilo (por ejemplo piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo), homopiperidinilo (por ejemplo homopiperidin-1-ilo, homopiperidin-2-ilo, homopiperidin-3-ilo, homopiperidin-4-ilo), piperazinilo (por ejemplo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-3-ilo), tiomorfolinilo (por ejemplo, tiomorfolín-2-ilo, tiomorfolín-3-ilo, tiomorfolín-4-ilo), oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo (por ejemplo tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo), tetrahidrotienilo, tetrahidrotienilo, tetrahidro-1,1-dioxotienilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo 2-tetrahidropiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo 2-tetrahidrotiopiranilo), 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo y similares. Heterociclilo C₃-C₁₀ también representa un anillo bicíclico saturado de 6 a 10 miembros que contiene uno

o varios heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O) y S(=O)₂. Son ejemplos representativos octahidroindolilo (por ejemplo, octahidroindol-1-ilo, octahidroindol-2-ilo, octahidroindol-3-ilo, octahidroindol-5-ilo), decahidroquinolinilo (por ejemplo decahidroquinolin-1-ilo, decahidroquinolin-2-ilo, decahidroquinolin-3-ilo, decahidroquinolin-4-ilo, decahidroquinolin-6-ilo), decahidroquinoxalinilo (por ejemplo decahidroquinoxalin-1-ilo, decahidroquinoxalin-2-ilo, decahidroquinoxalin-6-ilo) y similares. Heterociclilo C₃₋₁₀ también representa un anillo saturado de 6 a 10 miembros que contiene uno o varios heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O) y S(=O)₂ y que tienen uno o dos puentes. Son ejemplos representativos 3-azabicyclo[3.2.2]nonilo, 2-azabicyclo[2.2.2]heptilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, tropinilo, quinuclidinilo, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, y similares. Heterociclilo C_{3-C10} también representa un anillo saturado de 6 a 10 miembros que contiene uno o varios heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O) y S(=O)₂ y que contienen uno o varios espiroátomos. Son ejemplos representativos 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo (por ejemplo 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-2-ilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-ilo), 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decanilo (por ejemplo 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-2-ilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo), 8-azaespiro[4.5]decanilo (por ejemplo 8-azaespiro[4.5]decan-1-ilo, 8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo), 2-azaespiro[5.5]undecanilo (por ejemplo, 2-azaespiro[5.5]undecan-2-ilo), 2,8-diazaespiro[4.5]decanilo (por ejemplo 2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ilo, 2,8-diazaespiro decan-8-ilo), 2,8-diazaespiro[5.5]undecanilo (por ejemplo 2,8-diazaespiro[5.5]undecan-2-ilo), 1,3,8-triazaespiro[4.5]decanilo (por ejemplo 1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-1-ilo, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-3-ilo, 1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-8-ilo) y similares.

El término "heteroarilo" tal como se usa aquí incluye anillos aromáticos monocíclicos heterocíclicos que contienen uno o varios heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, SO y S(=O)₂. Son ejemplos representativos pirrolilo (por ejemplo pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo), furanilo (por ejemplo furan-2-ilo, furan-3-ilo), tienilo (por ejemplo tien-2-ilo, tien-3-ilo), oxazolilo (por ejemplo oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-6-ilo), tiazolilo (por ejemplo tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo), imidazolilo (por ejemplo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-5-ilo), isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo), isotiazolilo (por ejemplo isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo), 1,2,3-triazolilo (por ejemplo 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo), 1,2,4-triazolilo (por ejemplo 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo), 1,2,3-oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo), 1,2,4-oxadiazolilo (por ejemplo 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo), 1,2,5-oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,2,5-oxadiazol-4-ilo), 1,3,4-oxadiazolilo (por ejemplo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,5-oxadiazol-5-ilo), 1,2,3-tiadiazolilo (por ejemplo 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo), 1,2,4-tiadiazolilo (por ejemplo 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo), 1,3,4-tiadiazolilo (por ejemplo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo), tetrazolilo (por ejemplo tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), piranilo (por ejemplo piran-2-ilo), piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo), piridazinilo (por ejemplo, piridazin-2-ilo, piridazin-3-ilo), pirimidinilo (por ejemplo pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo), pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tiadiazinilo, azepinilo, azecinilo y similares. Heteroarilo incluye también anillos aromáticos bicíclicos heterocíclicos que contienen uno o varios heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre S(=O) y S(=O)₂. Son ejemplos representativos indolilo (por ejemplo indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), isoindoilo, benzofuranilo (por ejemplo benzo[b]-2-ilo, benzo[b]-3-ilo, benzo[b]furan-5-ilo, benzo[c]furan-2-ilo, benzo[c]furan-3-ilo, benzo[c]furan-5-ilo), benzotienilo (por ejemplo, benzo[b]otien-2-ilo, benzo[b]tien-3-ilo, benzo[b]tien-5-ilo, benzo[c]tien-2-ilo, benzo[c]tien-3-ilo, benzo[c]tien-5-ilo), indazolilo (por ejemplo indazol-1-ilo, indazol-3-ilo, indazol-5-ilo), indolizinilo (por ejemplo indolizin-1-ilo, indolizin-3-ilo), benzopiranilo (por ejemplo benzo[b]piran-3-ilo, benzo[b]piran-6-ilo, benzo[c]piran-1-ilo, benzo[c]piran-7-ilo), benzoimidazolilo, (por ejemplo benzoimidazol-1-ilo benzoimidazol-2-ilo, benzoimidazol-5-ilo), benzotiazolilo (por ejemplo benzotiazol-2-ilo, benzotiazol-5-ilo), benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazinilo, benzotriazolilo, naftiridinilo (por ejemplo 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,7-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-2-ilo), ftalazinilo (por ejemplo (ftalazin-1-ilo, ftalazin-5-ilo), pteridinilo, purinilo (por ejemplo purin-2-ilo, purin-6-ilo, purin-7-ilo, purin-8-ilo, purin-9-ilo), quinazolinilo (por ejemplo, quinazolin-2-ilo, quinazolin-4-ilo, quinazolin-6-ilo), cinolinilo, quinolinilo (por ejemplo quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-6-ilo), isoquinolinilo (por ejemplo isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo), quinoxalinilo (por ejemplo quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-5-ilo), pirrolopiridinilo (por ejemplo pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo [2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo), furopiridinilo (por ejemplo furo[2,3-b]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-c]piridinilo), tienopiridinilo (por ejemplo tieno [2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo), imidazopiridinilo (por ejemplo imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo), imidazopirimidinilo (por ejemplo imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[3,4-d]pirimidinilo), pirazolopiridinilo (por ejemplo pirazolo[3,5-b]piridinilo pirazolo[3,3-c]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo), pirazolopirimidinilo (por ejemplo pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo), tiazolopiridinilo (por ejemplo tiazolo[3,2-d]piridinilo), tiazolopirimidinilo (por ejemplo tiazolo[5,4-d]pirimidinilo), imidazotiazolilo (por ejemplo imidazo[2,1-b]-tiazolilo, triazolopiridinilo (por ejemplo triazol[4,5-b]piridinilo), triazolopirimidinilo (por ejemplo 8-aza-purinilo) y similares. Heteroarilo incluye también anillos aromáticos policíclicos heterocíclicos que contienen uno o varios heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O) y S(=O)₂. Son ejemplos representativos carbazolilo (por ejemplo carbazol-2-ilo, carbazol-3-ilo, carbazol-9-ilo), fenoxazinilo (por ejemplo fenoxazin-10-ilo), fenazinilo (por



en la que R¹ se selecciona entre el grupo constituido por



en las que el símbolo * denota el punto de unión,

5 R² se selecciona entre el grupo constituido por fenilo sustituido con uno o dos R³ seleccionados independientemente y piridinilo sustituido con uno o dos R³ seleccionados independientemente,

R³ se selecciona entre el grupo constituido por halógeno, ciano, -C(=O)OH, -C(=O)R⁴, -CH(OH)R⁴, C(=O)-NR⁶R⁷, -OR⁴, -SR⁴, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -C=CR⁴R⁵, -C≡C-R⁴, heterocíclico C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con halógeno o metilo, un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono que opcionalmente
10 contiene uno o dos puentes de carbono, anillo carbocíclico que opcionalmente está sustituido con halógeno, metilo o hidroxilo, fenilo opcionalmente sustituido con -C(=O)OH, halógeno o metilo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R⁴ y heteroarilo opcionalmente sustituido con -C(=O)OH, halógeno o metilo;

R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo y un anillo carbocíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono que opcionalmente contiene uno o dos puentes de carbono, estando los
15 mencionados alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo y anillo carbocíclico saturado opcionalmente sustituidos con -C(=O)OH, -CH₂OH, halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o hidroxilo y -C(=)NH₂;

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo y un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono que opcionalmente contiene uno o dos puentes de carbono, estando los mencionados alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo y anillo carbocíclico saturado opcionalmente sustituidos
20 con -C(=O)OH, -CH₂OH, halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o hidroxilo;

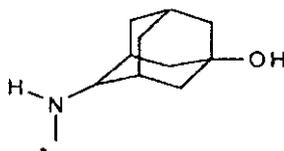
R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, tetrahidropiraniolo y un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono que opcionalmente contiene uno o dos puentes de carbono, estando los mencionados alquilo C₁₋₆, tetrahidropiraniolo y anillo carbocíclico opcionalmente sustituidos con uno o
25 dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno e hidroxilo;

R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, tetrahidropiraniolo y un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono que opcionalmente contiene uno o dos puentes de carbono, estando los mencionados alquilo C₁₋₆, tetrahidropiraniolo y anillo carbocíclico opcionalmente sustituidos con uno o
30 dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno e hidroxilo;

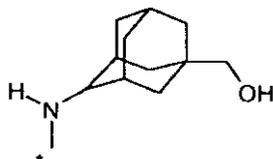
o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de hidrógeno al que están unidos forman una piperidina o un anillo de pirrolidina, anillo que opcionalmente está sustituido con hidroxilo o halógeno;

o una sal del mismo con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, o cualquier isómero óptico o mezcla de isómeros ópticos, incluidas una mezcla racémica o cualesquiera formas tautómeras.

En otro aspecto de la invención, R¹ es



En otro aspecto de la invención, R¹ es



En un aspecto de la invención, R² es fenilo sustituido con uno o dos R³ seleccionados independientemente.

En otro aspecto de la invención, R² es piridinilo sustituido con uno o dos R³ seleccionados independientemente.

5 En un aspecto de la invención, R² está sustituido con un R³.

En otro aspecto de la invención, R² está sustituido con dos R³ seleccionados independientemente.

En un aspecto de la invención, R³ se selecciona entre el grupo constituido por ciano y halógeno.

En un aspecto de la invención, R² está sustituido con un R³, que es ciano.

En un aspecto de la invención R² está sustituido con dos R³, siendo cada uno de ellos halógeno.

10 En un aspecto de la invención, R³ es cloro.

En un aspecto de la invención R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, piridinilo, imidazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo, estando los mencionados grupos metilo, etilo, fenilo, piridinilo, imidazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo opcionalmente sustituidos con -C(=O)OH, -CH₂OH, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o hidroxilo.

15 En un aspecto de la invención, R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, piridinilo, imidazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo, estando los mencionados grupos metilo, etilo, fenilo, piridinilo, imidazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo opcionalmente sustituidos con -C(=O)OH, -CH₂OH, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o hidroxilo.

20 En otro aspecto de la invención, R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, tetrahidropiraniilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo, estando los mencionados grupos metilo, etilo, tetrahidropiraniilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por cloro, flúor e hidroxilo.

25 En otro aspecto de la invención, R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, tetrahidropiraniilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo, estando los mencionados grupos metilo, etilo, fenilo, piridinilo, imidazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por cloro, flúor e hidroxilo.

En otro aspecto de la invención, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una piperidina o un anillo de pirrolidina, anillo que opcionalmente está sustituido con hidroxilo, cloro o flúor.

30 En otro aspecto de la invención, heteroarilo se selecciona entre el grupo constituido por isoxazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo y piridinilo.

En otro aspecto de la invención, el anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono se selecciona entre el grupo constituido por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En otro aspecto de la invención, heterociclico C₃-C₁₀ se selecciona entre el grupo constituido por pirrolidinilo, tetrahidropiraniilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

35 En otro aspecto de la invención se selecciona un compuesto entre el grupo constituido por 4-(2,4-dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida, 4-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida, 4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida, 4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-N-(5-hidroxi-metil-adamantan-2-il)-benzamida y 4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-N-(4-hidroxi-metil-ciclohexil)-N-metil-benzamida

40 En otro aspecto de la invención, el compuesto es 4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la invención, el compuesto es 4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-N-(5-hidroxi-metil-adamantan-2-il)-benzamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto de la invención, R² es piridin-2-ilo sustituido con uno o dos R³ seleccionados independientemente. En otro aspecto, piridin-2-ilo está sustituido con un R³ seleccionado entre el grupo constituido por cloro y ciano, tal como 5-cloro o 5-ciano.

5 En una realización, el compuesto de la invención es un agente útil para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualesquiera afecciones, trastornos y enfermedades en las que es beneficiosa una modulación o inhibición de la actividad de 11 β HSD1.

En una realización, el compuesto de la invención es un agente útil para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualesquiera afecciones, trastornos y enfermedades que están influidas por niveles de glucocorticoide intracelular.

10 En una realización, el compuesto de la invención es un agente útil para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualesquiera afecciones, trastornos y enfermedades seleccionadas entre el grupo constituido por el síndrome metabólico, resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y obesidad.

En una realización, el compuesto de la invención es un agente útil para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de la diabetes de tipo 2, la tolerancia a la glucosa alterada (IGT), glucosa en ayunas alterada (IFG).

15 En una realización, el compuesto de la invención es un agente útil para demorar o prevenir la progresión del síndrome metabólico a diabetes de tipo 2.

En una realización, el compuesto de la invención es un agente útil para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de los efectos adversos de tratamiento o terapia con agonistas de receptor de glucocorticoide.

20 En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, al menos un compuesto de acuerdo con la invención junto con uno o varios vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que es para administración oral, nasal, bucal, transdérmica, pulmonar o parenteral.

25 En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de unidosis, que comprende de 0,05 mg a 2000 mg/día, de 0,1 mg a 1000 mg/día o de 0,5 mg a 500 mg por día del compuesto de acuerdo con la invención.

30 En un aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de una composición farmacéutica para tratamiento, prevención y/o profilaxis de cualesquiera afecciones, trastornos y enfermedades en las que es beneficiosa una modulación o una inhibición de la actividad de 11 β HSD1. En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualesquiera afecciones, trastornos y enfermedades que están influidos por niveles de glucocorticoide intracelular.

35 En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para tratamiento, prevención y/o profilaxis de cualesquiera afecciones, trastornos y enfermedades en los que es beneficiosa una modulación o una inhibición de la actividad de 11 β HSD1.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para tratamiento, prevención y/o profilaxis de cualesquiera afecciones, trastornos y enfermedades que están influidos por niveles de glucocorticoide intracelular.

40 En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para tratamiento, prevención y/o profilaxis de afecciones, trastornos y enfermedades seleccionadas entre el grupo constituido por el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y obesidad.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para tratamiento, prevención y/o profilaxis de la diabetes de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada (IGT), glucosa en ayunas alterada (IFG).

45 En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para demorar o prevenir la progresión de IGT a diabetes de tipo 2.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para tratamiento, prevención y/o progresión de efectos adversos del tratamiento o terapia con agonistas de receptor de glucocorticoide.

50 En un aspecto, la invención se refiere al uso de los compuestos de la invención en el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualesquiera afecciones, trastornos o enfermedades en los que es beneficiosa una modulación o una inhibición de la actividad de 11 β HSD1, comprendiendo el procedimiento la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. En otro aspecto, las afecciones, los

trastornos y las enfermedades se seleccionan entre el grupo constituido por el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y obesidad.

En un aspecto de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención tienen un valor de Cl_{50} , determinado según se describe en el apartado **Procedimientos farmacológicos**, inferior a 1500 nM, en otro aspecto inferior a 500 nM, en otro aspecto más inferior a 300 nM y aún en otro aspecto más, inferior a 200 nM.

Algunos de los compuestos de la presente invención tienen centros asimétricos y pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales, estando todas las formas isómeras incluidas en la presente invención así como sus mezclas.

La presente invención abarca también sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Tales sales incluyen sales farmacéuticamente aceptables de metales, sales amónicas y de amonio alquilado. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos y de ácidos orgánicos. Entre los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados figuran los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y similares. Entre los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados figuran los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico; sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, acetatos, benzoatos, hidroxilnaftoatos, glicerofosfatos, cetoglutaratos y similares. Entre otros ejemplos de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptables figuran las sales farmacéuticamente aceptables de la lista de J. Pharm. Sci. 66, 2 (1977). Entre los ejemplos de sales metálicas figuran sales de litio, sodio, potasio, bario, calcio, magnesio, zinc, calcio y similares. Entre los ejemplos de sales de aminas y aminas orgánicas figuran las de amonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, butilamina, tetrametilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, etilendiamina, colina, N,N'-dibenciletildiamina, N-bencilfeniletildiamina, N-metil-D-glucamina, guanidina y similares. Entre los ejemplos de aminoácidos catiónicos figuran lisina, arginina, histidina y similares.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua o disolventes orgánicos comunes. Tales solvatos están incluidos en el alcance de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención con 1 a 4 equivalentes de una base tal como hidróxido sódico, metóxido sódico, hidruro sódico, t-butóxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico y similares en disolventes como éter, THF, metanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, etanol, etc. Se pueden usar mezclas de disolventes. También se pueden usar bases orgánicas como lisina, arginina, dietanolamina, colina, guanidina y sus derivados, etc. Alternativamente, las sales de adición de ácido cuando sean aplicables se preparan por tratamiento con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido hidroxinaftoico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido tartárico y similares en disolventes como acetato de etilo, éter, alcoholes, acetona, THF, dioxano, etc. También se puede usar una mezcla de disolventes.

Los estereoisómeros de los compuestos que forman parte de esta invención se pueden preparar usando reactantes en su forma enantiómera individual en el procedimiento cuando sea posible, o realizando la reacción en presencia de reactantes o catalizadores en su forma enantiómera individual, o por resolución de la mezcla de estereoisómeros por procedimientos convencionales. Entre algunos de los procedimientos preferidos figuran el uso de resolución microbiana, resolución enzimática, resolución de sales diastereómeras formadas con ácidos quirales tales como ácido mandélico, ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido láctico y similares cuando sean aplicables, o bases quirales tales como brucina, (R)- o (S)-feniletildiamina, alcaloides de cinchona y sus derivados y similares. Jacques y otros en *Enantiomers, Racemates and Resolution* (Wiley Interscience, 1981) han recopilado procedimientos comúnmente usados. Más específicamente, el compuesto de la presente invención puede convertirse en una mezcla 1:1 de amidas diastereómeras por tratamiento con aminas quirales, aminoácidos, aminoalcoholes derivados de aminoácidos; se pueden emplear condiciones de reacción convencionales para convertir el ácido en una amida; los diastereómeros se pueden separar por cristalización fraccionada o por cromatografía y los estereoisómeros del compuesto de fórmula I se pueden preparar hidrolizando la amida diastereómera pura.

Se pueden preparar varios polimorfos de los compuestos que forman parte de la invención por cristalización de los mencionados compuestos en diferentes condiciones. Por ejemplo, usando diferentes disolventes comúnmente usados o sus mezclas para recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; diversos modos de enfriamiento, que varían desde muy rápido a muy lento durante las cristalizaciones. La presencia de polimorfos de puede determinar por espectroscopía de RMN con sonda sólida, espectroscopia de IR, calorimetría diferencial le barrido, difracción de rayos X en polvo u otras técnicas de este tipo.

Es un problema bien conocido en el desarrollo de fármacos que compuestos tales como los inhibidores de enzimas pueden ser muy potentes y selectivos en ensayos bioquímicos, pero inactivos in vivo. Esta denominada falta de biodisponibilidad puede atribuirse a diferentes factores tales como falta de absorción o mala absorción en el intestino, metabolismo del primer paso en el hígado y/o mala captación en células. Aunque no se conocen completamente los factores que determinan la biodisponibilidad, hay muchos ejemplos en la bibliografía científica –bien conocida por los expertos en la técnica– de cómo modificar los compuestos que son potentes y selectivos en ensayos bioquímicos pero que no tienen actividad o sólo una baja actividad in vivo, en fármacos que son biológicamente activos.

Entre los ejemplos de las mencionadas modificaciones, que de ninguna forma son limitativos del alcance de la invención, figuran cambiar uno o varios grupos carboxi en ésteres (por ejemplo, metil ésteres, etil ésteres, t-butil acetoximetil, pivaloiloximetil ésteres u otros aciloxi metil ésteres). Los compuestos de la invención, compuestos originales, modificados por unión de grupos químicos se denominan “compuestos modificados”.

Los compuestos de acuerdo con la invención alteran, y más específicamente, reducen el nivel de glucocorticoide intracelular activo y consecuentemente son útiles para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de trastornos y enfermedades en que tal modulación o reducción es beneficiosa.

Consecuentemente, los compuestos de la presente invención pueden ser aplicables para tratamiento, prevención y/o profilaxis del síndrome metabólico, resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, obesidad, diabetes de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada (IGT), glucosa en ayunas alterada (IFG), diabetes autoinmune latente en el adulto (LADA), diabetes de tipo 1, complicaciones diabéticas tardías incluidas enfermedades cardiovasculares, trastornos cardiovasculares, trastornos del metabolismo de lípidos, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, desregulación de la presión intraocular incluido el glaucoma, trastornos inmunes, respuestas inmunes inapropiadas, trastornos musculoesqueléticos, enfermedades gastrointestinales, síndrome de ovario policístico (PCOS), crecimiento reducido de pelo u otras enfermedades, trastornos o afecciones que están influidas por niveles de glucocorticoide intracelular, efectos adversos de niveles en sangre acrecidos de glucocorticoide activo endógeno o exógeno y cualquier combinación de ellos, enfermedad de Cushing, síndrome de Cushing, efectos adversos del tratamiento con agonista del receptor de glucocorticoide de enfermedades inflamatorias, efectos adversos del tratamiento con agonista del receptor de glucocorticoide como parte de quimioterapia del cáncer, efectos adversos del tratamiento con agonista del receptor de glucocorticoide para tratamiento de trauma quirúrgico/posquirúrgico u otro trauma, efectos adversos de terapia con agonista de receptor de glucocorticoide en el contexto de trasplante de órgano o tejido o efectos adversos de tratamiento con agonista de receptor de glucocorticoide en otras enfermedades, trastornos o afecciones en que los agonistas de receptores de glucocorticoides proporcionan efectos clínicamente beneficiosos.

Más específicamente, los presentes compuestos pueden ser aplicables para tratamiento, prevención y/o profilaxis del síndrome metabólico, diabetes de tipo 2, diabetes como consecuencia de obesidad, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperglucemia prandial, hiperinsulinemia, secreción de insulina inapropiadamente baja, tolerancia a la glucosa alterada (IGT), glucosa en ayunas alterada (IFG), producción incrementada de glucosa hepática, diabetes de tipo 1, LADA, diabetes pediátrica, dislipidemia, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, colesterol de HDL reducida, relación LDL/HDL alterada, otros trastornos del metabolismo de lípidos, obesidad, obesidad visceral, obesidad como consecuencia de diabetes, ingestión aumentada de alimento, hipertensión, complicaciones diabéticas tardías, micro-/macro-albuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras diabéticas, enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, aterosclerosis, arteriopatía, hipertrofia cardíaca, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco congestivo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, arritmia, flujo sanguíneo reducido, disfunción eréctil (masculino o femenino), miopatía, pérdida de tejido muscular, debilidad muscular, catabolismo muscular, osteoporosis, crecimiento lineal reducido, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer, muerte neuronal, función cognitiva alterada, depresión, ansiedad, trastornos al comer, regulación del apetito, migraña, epilepsia, adicción a sustancias químicas, trastornos de la presión intraocular, glaucoma, síndrome de ovario policístico, (PCOS), respuestas inmunes inapropiadas, polarización de T cooperador-1/T cooperador-2 inapropiada, infecciones bacterianas, infecciones microbacterianas, infecciones fúngicas, infecciones virales, infestaciones parasitarias, respuestas subóptimas a inmunizaciones, disfunción inmune, calvicie parcial o completa, u otras enfermedades, trastornos o afecciones que están influidas por niveles de glucocorticoides intracelulares y cualquiera de sus combinaciones, efectos adversos de tratamiento con agonista de receptor de glucocorticoide de enfermedades alérgicas-inflamatorias tales como asma y dermatitis atópica, efectos adversos de tratamiento con agonista de receptor de glucocorticoide del sistema respiratorio, por ejemplo, asma, fibrosis cística, enfisema, bronquitis, hipersensibilidad, neumonitis, neumonías eosinófilas, fibrosis pulmonar, efectos adversos del tratamiento con agonistas de receptor de glucocorticoide de enfermedad inflamatoria intestinal tal como la enfermedad de Crohn y y colitis ulcerosa, efectos adversos del tratamiento con agonistas de receptor de glucocorticoide de trastornos del sistema inmune, tejido conectivo y articulaciones, por ejemplo, artritis reactiva,

artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritomaso sistémico, nefritis de lupus, púrpura de Henoch-Schönlein, granulomatosis de Wegener, arteritis temporal, esclerosis sistémica, vasculitis, sarcoidosis, dermatomiositis-polimiositis, pemphigus vulgaris, efectos adversos del tratamiento con agonistas de receptor de glucocorticoide de enfermedades endocrinológicas tales como hipertiroidismo, hipoaldosteronismo, hipopituitarismo; efectos adversos del tratamiento con agonistas de receptor de glucocorticoide de enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia hemolítica, trombocitopenia, hemoglobinuria paroxismal nocturna; efectos adversos del tratamiento con agonistas de receptor de glucocorticoide del cáncer tales como enfermedades de la médula espinal, compresión neoplásica de la médula espinal, tumores cerebrales, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, náusea inducida por quimioterapia, efectos adversos del tratamiento con agonistas de receptor de glucocorticoide de enfermedades de músculos y en la unión neuromuscular, por ejemplo, miastenia grave y miopatías hereditarias (por ejemplo distrofia muscular de Duchenne), efectos adversos del tratamiento con agonistas de receptor de glucocorticoide en el contexto de cirugía y trasplante, por ejemplo, trauma, tensión posquirúrgica, tensión quirúrgica, trasplante renal, trasplante de hígado, trasplante de pulmón, trasplante de islotes pancreáticos, trasplante de células madre sanguíneas, trasplante de médula ósea, trasplante de corazón, trasplante de glándula adrenal, trasplante de tráquea, trasplante de intestino, trasplante de córnea, injerto de piel, queratoplastia, implante de lentes y otros procedimientos en los que la inmunosupresión con agonistas de receptor de glucocorticoide es beneficiosa; efectos adversos de tratamiento con agonista de receptor de glucocorticoide de absceso cerebral, náuseas/vómitos, infecciones, hipercalcemia, hiperplasia adrenal, hepatitis autoinmune, enfermedades de la médula espinal, aneurismas saculares o efectos adversos de tratamiento con agonista de receptor de glucocorticoide en otras enfermedades, trastornos y afecciones en las que los agonistas de receptor de glucocorticoide proporcionan efectos clínicamente beneficiosos.

Consecuentemente, en otro aspecto la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para uso como composición farmacéutica.

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprende, como principio activo, al menos un compuesto de acuerdo con la invención junto con uno o varios vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica preferiblemente está en forma de unidosis, que comprende de aproximadamente 0,05 mg/día a aproximadamente 2000 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día de un compuesto de acuerdo con la invención.

En otra realización, el paciente se trata con un compuesto de acuerdo con la invención durante al menos aproximadamente 1 semana, durante al menos aproximadamente 2 semanas, durante al menos aproximadamente 4 semanas, durante al menos aproximadamente 2 meses o durante al menos aproximadamente 4 meses.

En otra realización, la composición farmacéutica es para administración oral, nasal, transdérmica, pulmonar o parenteral.

Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de trastornos y enfermedades en las que es beneficiosa una modulación o una inhibición de la actividad de 11 β HSD1.

La invención también se refiere al uso de los compuestos en un procedimiento para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de trastornos y enfermedades en las que es beneficiosa una modulación o una inhibición de la actividad de 11 β HSD1, procedimiento que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

En una realización preferente de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualesquiera enfermedades y afecciones que están influidas por niveles de glucocorticoides intracelulares como se ha mencionado antes.

Así, en una realización preferente de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de afecciones y trastornos en las que se deseable un nivel aminorado de glucocorticoide activo intracelular, tal como las afecciones y enfermedades mencionadas antes.

En otra realización preferente más de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis del síndrome metabólico, incluidas resistencia a la insulina, hipertensión y obesidad.

En aún otra realización preferente de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de la diabetes de tipo 2, la tolerancia a la glucosa alterada (IGT), glucosa en ayunas alterada (IFG).

En otra realización preferente de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para retrasar o prevenir la progresión de IGT a diabetes de tipo 2.

En otra realización preferente de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para retrasar o prevenir la progresión del síndrome metabólico a diabetes de tipo 2.

5 En otra realización preferente de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de complicaciones diabéticas tardías, incluidas enfermedades cardiovasculares; arterioesclerosis; aterosclerosis.

10 En otra realización preferente de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos.

En otra realización preferente de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de efectos adversos del tratamiento o terapia con agonistas de receptor de glucocorticoide,

15 En otra realización de la presente invención, la vía de administración puede ser cualquier vía que transporte eficazmente un compuesto de acuerdo con la presente invención al sitio de acción apropiado o deseado, tal como las vías oral, nasal, bucal, transdérmica, pulmonar o parenteral.

20 En otro aspecto más de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una o varias otras sustancias activas en cualesquiera relaciones adecuadas. Tales otras sustancias activas pueden seleccionarse, por ejemplo, entre agentes antiobesidad, antidiabéticos, agentes que modifican el metabolismo de lípidos, agentes antihipertensivos, agonistas de receptores de glucocorticoides, agentes para tratamiento y/o prevención de complicaciones resultantes de o asociadas con diabetes y agentes para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones y trastornos resultante de obesidad o asociadas con la misma.

Así, en otro aspecto de la invención, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con uno o varios agentes antiobesidad o agentes reguladores del apetito.

25 Tales agentes se pueden seleccionar entre el grupo constituido por agonistas de CART (transcripto regulado de cocaína anfetamina), antagonistas de NPY (factor liberador de corticotropina), agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor de liberación de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de unión del factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas de $\beta 3$, agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos), antagonistas de MCH
30 (hormona que concentra melanocitos), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de recaptación de serotonina, inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgicos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento, compuestos que liberan hormona de crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína 2 o 3 desacopladora), agonistas de leptina, agonistas de DA
35 (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR (receptor activado-proliferador de peroxima), moduladores de RXR (receptor X de retinoide), agonistas de TR β , inhibidores de AGRP (proteína relacionada con aguti), antagonistas de H3 histamina, antagonistas de opioides (tales como naltrexona), exendin-4, GLP-1 y factor neurotrópico ciliar.

40 En una realización de la invención, el agente antiobesidad es leptina; dexanfetamina o anfetamina; fenfluramina o dexfenfluramina; sibutramina; orlistat; mazindol o fentamina.

45 Entre los agentes antidiabéticos adecuados figuran insulina, análogos de insulina y derivados tales como los descritos en EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana N^{6B29}-tetradecanoil des (B30), EP 214 826 y EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo, insulina humana Asp^{B28}, US 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo insulina humana Lys^{B29}Pro^{B29}, EP 368 187 (Aventis), por ejemplo Lantus, GLP-1 (péptido-1 de tipo glucagon) y derivados de GLP-1 tales como los dados a conocer en WO 98/08871 expedido a Novo Nordisk AS/S así como agentes gipoglucémicos oralmente activos.

50 Los agentes hipoglucémicos oralmente activos comprenden preferiblemente sulfonilureas, biguanidas, metglinidas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón tales como los dados a conocer en el documento WO 99/01423 expedido a Novo Nordisk A/S, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de gluconeogénesis y/o glicogenolisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que modifican el metabolismo de lípidos tales como agentes antihiperlipidémicos y antilipidémicos como moduladores de PPAR α , moduladores de PPAR δ , inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores de HSL (lipasa sensible a hormonas) e inhibidores de HMG CoA (estatinas), ácido nicotínico, fibratos,

intercambiadores aniónicos, compuestos que rebajan la ingestión de alimento, resinas de ácidos bilícos, agonistas de RXR y agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de células β .

5 En una realización, los presentes compuestos se administran en combinación con insulina o un análogo o derivado de insulina, tal como insulina humana N^{B29}-tetradecanoil des (B30), insulina humana Asp^{B26}, insulina humana Lys^{B28}Pro^{B29}, Lantus® o una preparación mixta que comprende uno o varios de estos.

En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con una sulfonilurea, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glicazida.

En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con una meglitinida, por ejemplo repaglinida o senaglinida.

10 En otra realización más, los presentes compuestos se administran en combinación con una tiazolidindiona, por ejemplo troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o compuestos dados a conocer en el documento WO 97/41097, tales como 5-[[4-[3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinil]-metoxi]fenil-metil]tiazolidin-2-4-diona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, preferiblemente la sal potásica.

15 En otra realización más, los presentes compuestos se administran en combinación con los sensibilizadores de insulina dados a conocer en el documento WO 99/19313, tales como el ácido (-)-3-[4-[2-fenoxazin-10-il)etoxi]fenil]-2-etoxipropanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, preferiblemente la sal de arginina.

En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa, por ejemplo miglitol o acarbosa.

20 En otra realización, los presentes compuestos se administran con un agente que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de células β , por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glicazida o repaglinida.

Además, los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con nateglinida.

25 En otra realización más, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente antihiperlipidémico o antilipidémico, por ejemplo colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato, tesaglitazar, EML-4156, LY-818, MK-767, atorvatatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, acipimox, probucol, ezetimibe o dextrotiroxina.

En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con más de uno de los compuestos antes mencionados, por ejemplo, en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina, insulina y lovastatina, etc.

30 Además, los presentes compuestos se pueden administrar con uno o varios agentes antihipertensivos. Son ejemplos de agentes antihipertensivos β -bloqueantes tales como alpranolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol, metoprolol, bisoprolol, fumarato, esmolol, acebutelol, metoprolol, acetobutolol, betaxolol, celiprolol, nebivolol, tertatolol, oxprenolol, amisolalul, carvedilol, labetalol, bloqueantes de β -receptores tales como S-atenolol, OPC-1085, inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina) tales como quinapril, lisinopril, enalapril, captopril, benazepril, perindopril, trandolapril, fosinopril, ramipril, cilazapril, delapril, imidapril, moexipril, espirapril, 35 termocapril, zofenopril, S-5590, OPC-1085, fasidotril, Hoechst-Marion Russel: 100240 (EP 0048 1522), omapatrilat, gemopatrilat y GW-66011, bloqueantes del canal de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem, amlodipina, nitrendipina, verapamil, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nilvadipina, pranidipina, fumidipina, α -bloqueantes tales como doxazosina, uradipil, prazosina, terazosina, bunazosina y OPC-28326, diuréticos tales como tiazidas/sulfonamidas (por ejemplo bendroflumetazida, clorotalidona, hidroclorotiazida y clopamida), diuréticos de lazo (por ejemplo bumetanida, furosemida y torasemida), y diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo amilorida, espirolactona), antagonistas de ET-A endotelina tales como ABT-546, ambrisentan, atarsentan, SB-234551, CI-1034, S-0139 e YM-598, antagonistas de endotelina ET-A, por ejemplo bosentan y J-104133, inhibidores de renina tales como aliskiren, antagonistas de vasopresina V1, por ejemplo, OPC-21268, antagonistas de vasopresina V2 tales como tolvaptan, SR-121463 y 45 OPC-31260, agonistas peptídicos de sododiuréticos de tipo B, por ejemplo Nesitiride, antagonistas de angiotensina II tales como irbesartan, candesartancilexetil, losartan, valsartan, telmisartan, eprosartan, candesartán, CL-329167, eprosartan, losartan, olmesartan, partosartan, TA-606 y YM-358, agonistas de 5-HT2 por ejemplo fenoldopam y cetanserina, antagonistas de adenosina A1 tales como naftopidil, N-0861 y FK-352, antagonistas de tromboxano A2 tales como KT2-962, inhibidores de endopeptidasa, por ejemplo ecadotril, agonistas de óxido nítrico tales como LP-805, antagonistas de dopamina D1, por ejemplo MYD-37, agonistas de dopamina D2 tales como nolomirole, ácidos grasos n-3, por ejemplo omacor, agonistas de prostaciclina tales como treprostinil,, beraprost, agonistas de PGE1, por ejemplo ecraprost, moduladores de Na⁺/K⁺ATPasa, por ejemplo PST-2238, 50 activantes del canal de potasio, por ejemplo KR-30450, vacunas tales como PMD-3117, indapamidas, CGRP-

unígeno, estimuladores de guanilato ciclasa, hidralazinas, metildopa, docarpamina, moxonidina CoAprovel, MondoBiotech. 811.

Se puede hacer referencia también a Remington: The Science and Practice of Pharmacie, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

- 5 Además, los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con uno o varios agonistas de receptores de glucocorticoides. Son ejemplos de tales agonistas de receptores de glucocorticoides, betametasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, beclometasona, butixicort, clobetasol, flunisolida, flucatisona (y análogos) mometasona, triamcinolonacetono, triamcinolonacetono GW-685698, NXC-1015, NXC-1020, NXC-1021, NS-126, P-4112, P-4114, RU-24858 y la serie T-25.
- 10 Ha de saberse que cualquier combinación adecuada de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o varios de los compuestos antes mencionados y opcionalmente una o varias otras sustancias farmacológicamente activas se considera que está incluida en el alcance de la presente invención.

Composiciones farmacéuticas

- 15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables en dosis individuales o múltiples. Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como con cualesquier otros coadyuvantes y excipientes de acuerdo con técnicas convencionales tales como las consideradas en Remington; *The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª. Edición, Gennaro, ED., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

- 20 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para administración por cualquier vía adecuada tal como las vías oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluidas bucal y sublingual), transdérmica intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), siendo preferida la vía oral. Se apreciará que la vía preferida dependerá del estado general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la afección a tratar y el principio activo escogido.

- 25 Entre las composiciones farmacéuticas para administración oral figuran formas sólidas de dosificación tales como cápsulas duras o blandas, comprimidos, trociscos, grageas, píldoras, pastillas para chupar, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado se pueden preparar con revestimientos tales como revestimientos estéricos o se pueden formular para que proporcionen una liberación controlada del principio activo, tal como una liberación sostenida o prolongada de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

- 30 Entre las formas líquidas de dosificación para administración oral figuran soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

- Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas inyectables estériles, así como polvos estériles a reconstituir en soluciones o suspensiones inyectables estériles antes de su uso. También se contemplan formulaciones inyectables nodriza, incluidas en el alcance de la presente invención. Entre otras formas de administración adecuadas figuran supositorios, nebulizaciones, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.
- 35

- Una dosificación oral típica está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg por día y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, administrada en una o varias dosis, como puede ser en 1 a 3 dosis. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, edad, peso y estado general del sujeto tratado, la naturaleza y gravedad de la afección tratada y cualquier enfermedad concomitante a tratar y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.
- 40

- Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de unidosis por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma típica de unidosis para administración oral una o varias veces al día, como puede ser de 1 a 3 veces al día, puede contener de 0,05 a aproximadamente 2000 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, por ejemplo, de aproximadamente 100 mg.
- 45

- Para vías parenterales tales como las vías intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, normalmente las dosis son del orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para administración oral.
- 50

Generalmente, los compuestos de esta invención se usan como sustancia libre o como una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Son ejemplos, una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre y una sal de adición de base de un compuesto que tiene la utilidad de un ácido libre. El término

“sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales no tóxicas de los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención que generalmente se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, o haciendo reaccionar el ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Cuando un compuesto para uso de acuerdo con la presente invención contiene una base libre, tales sales se preparan de manera convencional tratando una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico de una base farmacéuticamente aceptable. Entre las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo figuran el anión del mencionado compuesto en combinación con un catión adecuado tal como el ion sodio o amonio. En la preparación de compuestos de uso de acuerdo con la presente invención pueden ser útiles otras sales que no son farmacéuticamente aceptables y éstas forman otro aspecto de la presente invención.

Para administración parenteral se pueden emplear soluciones de los presentes compuestos en soluciones acuosas estériles, propilenglicol acuoso o aceite de sésamo o cacahuete. Tales soluciones acuosas deben estar tamponadas adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido primeramente debe hacerse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Todos los medios acuosos estériles empleados son fácilmente obtenibles por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Entre los vehículos farmacéuticos adecuados figuran diluyentes sólidos o cargas, soluciones acuosas y varios disolventes orgánicos. Son ejemplos de vehículos adecuados, agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, jarabe, fosfolípidos, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, amilosa, estearato magnésico, talco, gelatina, agar, pectina, goma laca, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácido graso, monoglicéridos y diglicéridos de ácido graso, ésteres de pentaeritritol de ácido graso, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Análogamente, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación controlada conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsivos y suspensivos, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes saboreadores.

Las combinaciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables se administran luego fácilmente en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las vías de administración. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de monodosis por procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, cada uno de ellos con un contenido predeterminado de principio activo y que pueden incluir un excipiente adecuado. Esas formulaciones pueden estar en forma de polvo o gránulos, como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

Las composiciones previstas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido y tales composiciones pueden contener uno o varios agentes seleccionados entre el grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes saboreadores, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparados farmacéuticamente atractivos y agradables. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes para granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglomerantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no revestidos o revestidos por técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida a lo largo de un tiempo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de suministro en tiempo demorado tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden revestir por técnicas descritas en las patentes U.S. n^{os}. 4.356.108, 4.166.452 y 4.265.874 formando comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas pueden contener los compuestos activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes suspensivos, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersivos o humectantes pueden ser fosfátidos naturales tales como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de

polioxietileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetil-eneoxicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o varios agentes solorantes, uno o varios agentes saboreadores y uno o varios agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular poniendo en suspensión el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesativo, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los mencionados antes y agentes saboreadores para obtener un preparado oral agradable. Estas composiciones se pueden conservar añadiendo un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa añadiendo agua proporcionan el compuesto activo mezclado con un agente dispersivo o humectante, agente suspensivo y uno o varios conservantes. Son ejemplos de agentes dispersivos o humectantes y agentes suspensivos los ya mencionados antes. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saboreadores y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto para uso de acuerdo con la presente invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquis, aceite de oliva, o un aceite mineral por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsivos adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma arábica, o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y productos de condensación de los mencionados ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saboreadores.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener emoliente, conservante y un agente saboreador y colorante. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes dispersivos o humectantes adecuados y agentes suspensivos descritos antes. El preparado inyectado estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro sódico. Además, como disolvente o medio suspensivo se emplean convenientemente aceites estériles fijados. A este fin se puede emplear cualquier aceite anodino fijado usando monoglicéridos y diglicéridos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

Las composiciones también pueden estar en forma de supositorios para administración rectal de los compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ordinaria pero líquido a la temperatura rectal y que fundirá por ello en el recto para liberar el fármaco. Entre tales materiales figuran manteca de cacao y polietilenglicoles, por ejemplo.

Para uso tópico se contemplan cremas, pomadas, gelatinas, soluciones, suspensiones, etc. que contienen los compuestos de la invención. A los fines de esta solicitud, entre las aplicaciones tópicas figuran colutorios orales y gárgaras.

Los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilaminas o fosfatidilcolinas.

Además, algunos de los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención pueden formar solvatos con agua o disolventes orgánicos comunes. Tales solvatos están comprendidos en el alcance de la presente invención.

Así, en otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto para uso de acuerdo con la presente invención, o una de sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables, y uno o varios vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Si para administración oral se usa un vehículo sólido, el preparado puede estar como comprimido, puesto en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pelet o puede estar como trocisco o pastilla para chupar. La cantidad

de vehículo sólido variará ampliamente, pero usualmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, el preparado puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida no acuosa.

5 Un comprimido típico que se puede preparar por técnicas convencionales de preparación de comprimidos puede contener:

Núcleo

Compuesto activo (como compuesto libre o una sal del mismo)	5,0 mg
Lactosum Ph. Eur.	67,8 mg
Celulosa microcristalina (Avical)	31,4 mg
10 Amberlite® IRP88*	1,0 mg
Magnesil stearas Ph. Eur.	c.s.

Revestimiento

Hidroxipropilmetilcelulosa	aprox. 9 mg
15 Mywacett 9-40 T**	aprox. 0,9 mg

*Polacrillin potasium NF, comprimido desintegrante, Rohm and Haas.

** Monoglicérido acilado usado como plastificante para revestimiento de película

20 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente que es un mamífero, especialmente un ser humano, que lo necesita. Entre tales mamíferos figuran animales, tanto animales domésticos, por ejemplo animales de compañía, y animales no domésticos tales como los salvajes.

La presente invención también se refiere a los procedimientos que se indican más adelante para preparar los compuestos de la invención.

Los rasgos característicos descritos en la descripción anterior pueden ser, tanto separadamente como en cualquiera de sus combinaciones, material para realizar la invención en sus diversas formas.

25 Todos los títulos y subtítulos se usan aquí sólo por razones de conveniencia y de ninguna forma deben interpretarse como limitativos de la invención.

La invención abarca cualquier combinación de los elementos antes descritos en todas sus posibles variaciones, a no ser que se indique lo contrario o quede ello claramente contradicho por el contexto.

30 Los términos “un”, “uno”, “el” y “la” y referencias similares tal como se usan en el contexto descriptivo de la invención ha de interpretarse que cubren el singular y el plural, a no ser se indique lo contrario o quede ello claramente contradicho por el contexto.

35 La indicación de los intervalos de valores sirve meramente como procedimiento abreviado para referir individualmente cada valor separado que está dentro del intervalo, a no ser que se indique lo contrario, y cada valor separado se incorpora a la memoria como si se hubiera indicado individualmente aquí. A no ser que se indique lo contrario, todos los valores exactos dados aquí son representativos de correspondientes valores aproximados (por ejemplo, todos los valores exactos ejemplares respecto a un factor o medida particular se debe considerar que corresponden a una medida aproximada correspondiente modificada por “aproximadamente”, cuando sea apropiado).

40 Todos los procedimientos descritos aquí se pueden realizar en cualquier orden adecuado a no ser que se indique lo contrario o ello quede contradicho claramente por el contexto.

El uso de cualquiera y la totalidad de los ejemplos, o el lenguaje ejemplar (por ejemplo, “tal como”) empleado aquí, tiene por finalidad meramente iluminar mejor la invención y no la de limitar el alcance de la invención a no ser que se indique lo contrario. Ningún lenguaje de la memoria debe interpretarse como indicativo de que cualquier elemento es esencial para la práctica de la invención a no ser que se señale explícitamente.

45 La citación e incorporación de documentos de patentes en esta memoria se hace sólo por razones de conveniencia y no refleja cualquier punto de vista sobre la validez, patentabilidad y/o imposición de tales documentos de patentes.

La descripción en este documento de cualquier aspecto o realización de la invención usando términos tales como “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” o “que contiene” con referencia a un elemento o a elementos se emplea para proporcionar un soporte para un aspecto o realización similar de la invención “que consiste en”, “que consiste esencialmente en” o “que comprende sustancialmente” ese elemento o esos elementos, a no ser que se indique lo contrario o ello quede contradicho claramente por el contexto (por ejemplo, una formulación descrita aquí como que comprende un elemento particular se debe entender como que también describe una formulación que consiste en ese elemento, a no ser que se indique lo contrario o ello quede contradicho claramente por el contexto).

Esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia indicada en los aspectos o reivindicaciones presentadas aquí con la máxima extensión permitida por la legislación aplicable.

La presente invención se ilustra adicionalmente con los ejemplos representativos siguientes que de ninguna forma son limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

Los ejemplos y procedimientos generales siguientes se refieren a compuestos intermedios y productos finales de fórmula general (I) identificados en la memoria y en esquemas de síntesis. La preparación de los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención se describe en detalle usando los ejemplos siguientes. Ocasionalmente, la reacción puede ser no aplicable como se describe a cada compuesto incluido dentro del ámbito de la invención indicado. Los compuestos para los que esto ocurre serán identificados fácilmente por los expertos en la técnica. En estos casos, las reacciones pueden realizarse con éxito por modificaciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica, mediante protección de los grupos que interfieren, cambiándolos por otros reactivos convencionales, o por modificación rutinaria de las condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones consideradas aquí o convencionales serán aplicables a la preparación de los correspondientes compuestos de la invención. En todos los procedimientos operativos los materiales de partida son conocidos o se pueden preparar fácilmente a partir de materiales de partida conocidos. Las estructuras de los compuestos se confirman por análisis elemental o resonancia magnética nuclear (RMN), en la que los picos asignados a protones característicos de los compuestos del título se presentan cuando sea apropiado. Los desplazamientos de RMN ^1H (δ_{H}) se dan en partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano como patrón interno de referencia. p.f. es punto de fusión y se da en °C y sin corregir. La cromatografía en columna se realizó usando la técnica descrita por W.G. y otros, J. Org. Chem. 43:2923 (1978) en gel de sílice Merck 60 (Art. 9385). Los análisis de HPLC se realizan usando la columna de 5 μm C 18,4 x 250 mm eluida con diversas mezclas de agua y acetonitrilo, caudal = 1 ml/min, como se describe en la sección experimental.

HPLC preparativa: Columna: 1,9 x 15 cm Waters Xterra RP-18. Tampón: gradiente lineal 5-95 % de MeCN en agua a lo largo de 15 min, 0,1 % de TFA; caudal de 15 ml/min. Las fracciones combinadas se evaporaron a sequedad en vacío o se evaporaron en vacío hasta eliminar MeCN y luego se congelaron y liofilizaron.

CL-EM

Se usó la siguiente instrumentación:

Hewlett Packard serie 1100 G1312A, Bin Pump
Hewlett Packard serie 1100, compartimiento de columna
Hewlett Packard serie 1100 G 13 15, detector de fila de diodo
Hewlett Packard serie 1100 DEM

El instrumento se controló por software HP Chemstation
La bomba de HPLC se conectó a dos depósitos de eluyente que contenían;

A 0,01 % de TFA en agua

B 0,01 % de TFA en acetonitrilo

El análisis se realizó a 40 °C inyectando un volumen apropiado de la muestra (preferiblemente 1 μl) en la columna, que se eluyó con un gradiente de acetonitrilo.

Las condiciones de la HPLC, los ajustes empleados del detector y el espectrómetro de masas fueron los siguientes:

Columna Waters Xterra MS C-C-18 x 3 mm id

Gradiente 10 %-100 % acetonitrilo lineal durante 7,5 min a 1,0 ml/min

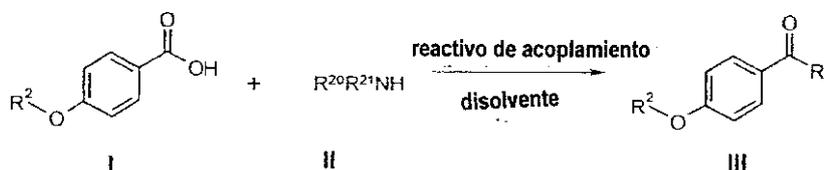
Detección 210 nm (producción análoga desde DAD)

EM modo de ionización API-ES, Scan 100-1000 etapa amu 0,1 amu

Las abreviaturas usadas en los ejemplos tienen el significado siguiente:

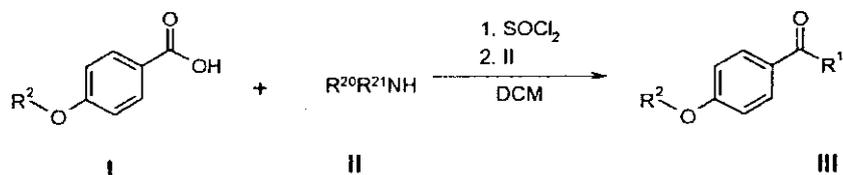
	ADDP	1,1'-(azodicarbonil)piperidina
	CDCl ₃	cloroformo de deuterio
	DCM	diclorometano
5	DEAD	azodicarboxilato de 1,1'-dietilo
	DIAD	azodicarboxilato de 1,1'-diisopropilo
	DIC	N,N'-diisopropilcarbodiimida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
10	DMSO- δ_6	hexadeuteriodimetilsulfóxido
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DIPEA	diisopropiletilamina
	EDC	hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	EtOAc	acetato de etilo
15	EtOH	etanol
	HOBT	1-hidroxibenzotiazol
	h	horas
	MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
	MeCN	acetonitrilo
20	min	minutos
	NMP	N-metilpirrolidinona
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
25	TLC	cromatografía en capa fina

Procedimiento general A:



El acoplamiento de un ácido (I) en el que R² es lo definido antes, con una amina (II), en la que R²⁰ y R²¹ junto con la amina a la que están unidos forman R¹, definido antes, en condiciones de formación de un enlace amida estándar usando un agente de acoplamiento (por ejemplo HOBT, EDC y DIPEA en DMF seca) proporciona la amida (III) en la que R² y R¹ son lo definido antes. Las aminas (II) se usan como isómeros individuales o como mezclas de dos isómeros, por lo que las amidas (III) se aíslan como mezclas de dos isómeros o como isómeros individuales.

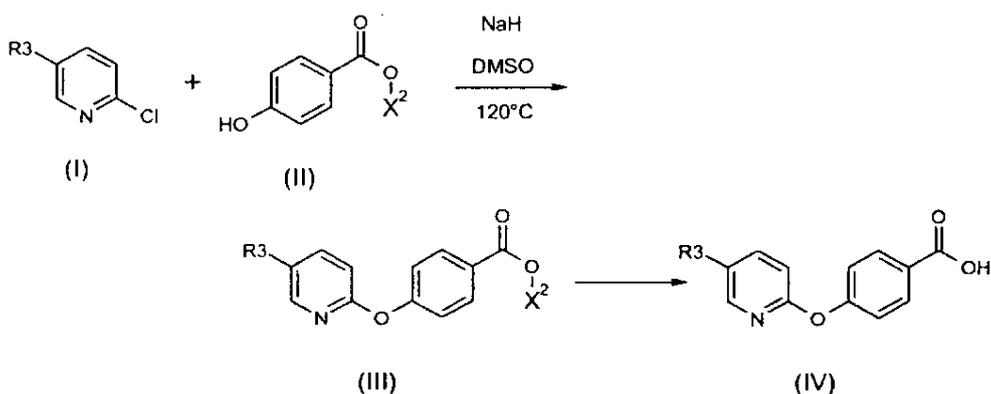
Procedimiento general B:



La formación a partir de un ácido (I), en el que R² es lo definido antes, del correspondiente cloruro de ácido por reacción con cloruro de tienilo, y haciendo reaccionar luego el cloruro de ácido con una amina (II) en la que R²⁰ y R²¹ junto con la amina a la que los grupos están unidos formando R¹ definido antes, en condiciones básicas (por ejemplo trietilamina, DIPEA, K₂CO₃ y similares) en un disolvente (DCM, DMF, THF, NMP y similares) da la amida (III) en la que R² y R³ son lo definido antes. Las aminas (II) se usan como isómeros individuales o como mezclas de dos isómeros, por lo que las amidas (III) se aíslan como mezclas de dos isómeros o como isómeros individuales.

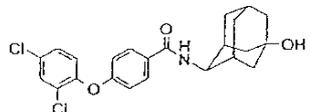
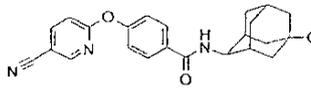
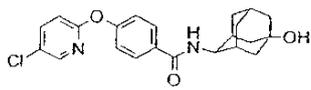
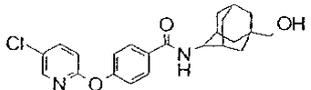
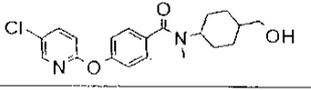
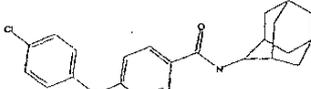
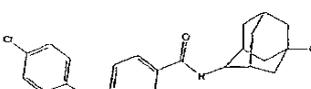
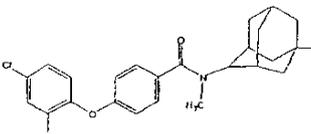
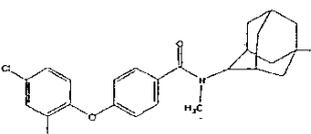
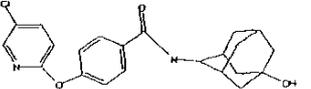
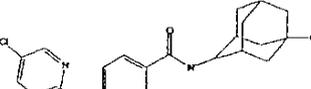
Alternativamente, el cloruro de ácido que corresponde al ácido (I), en el que R² es lo definido antes, se puede usar directamente para que reaccione con la amina (II), a la que los grupos están unidos formando R¹ definido antes, en condiciones básicas generales.

Procedimiento general C:



El éster fenílico (III), en el que R² es lo definido antes, se puede sintetizar como se describe seguidamente o por otros procedimientos conocidos por las personas expertas en la técnica o descritos en la bibliografía. C(O)OX² forma un éster estable. Se disolvió (II) en DMSO seco a t.p. bajo N₂. Se añadió NaH lentamente. Después de que tuvo lugar la desprotonación, se añadió (I) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 10-20 h. La reacción se puede seguir por CL-EM. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y se sometió a extracción con un disolvente orgánico, obteniéndose (III). El éster se hidrolizó en condiciones básicas obteniéndose (IV) en el que R² es lo definido antes.

Los compuestos mostrados en la siguiente tabla se pueden sintetizar por los procedimientos generales descritos antes y por procedimientos adecuados conocidos por las personas expertas en la técnica o descritos en la bibliografía.

No	Molécula	Nombre	CL-EM (electroatom.)
1		4-(2,4-dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida	Rt= 2,06 min m/z: 432 M+1
2		4-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida	Rt= 1,48 min m/z: 391 M+1
3		4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida	Rt= 1,72 min m/z: 399 M+1
4		4-(4-cloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida	Rt= 1,87 min. m/z: 413 M+1
5		4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-N-(4-hidroxi-metil-ciclohexil)-N-metil-benzamida	Rt= 1,60 min. m/z: 376 M+1
6		4-(4-cloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida	Rt= 1,49 mn. M+1 : 397.8
7		4-(4-cloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida	Rt = 1,47 min. M+1 : 397.8
8*		4-(2,4-dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-N-metil-benzamida	Rt= 2,08 min. M+1 : 446
9*		4-(2,4-dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-N-metil-benzamida	Rt= 2,15 min. M+ 1 : 446
10		4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida	Rt = 1,13 min. M+1 : 399.1
11		4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida	Rt = 1,18 min. M+1 : 399.1

* = ejemplo comparativo

PROCEDIMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Ensayo de la enzima 11βHSD1

Materiales

5 Se compraron de Amersham Pharmacia Biotec ³H-cortisona y perlas del ensayo de proximidad de centelleo revestidas con Ig anticonejo, β-NADPH era de Sigma y los anticuerpos anticortisol de conejo eran de Fitzgerald. Se usó un extracto de levadura transformada con h-11βHSD1 (Hult y otros, FEBS Lett. 441, 25 (1998) como fuente de la enzima. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO (10 mM). Todas las diluciones se realizaron en un tampón que contenía TRIS-HCl 50 mM (Sigma Chemical Co.), EDTA 4 mM (Sigma Chemical Co.) 0,1 % de BSA (Sigma Chemical Co.), 0,01 % de Tween-20 (Sigma Chemical Co.) y 0,005 % de bacitracina (Novo Nordisk A/S), pH = 7,4. Las placas Optiplate de 96 pocillos fueron suministradas por Packard. La cantidad de ³H-cortisol unido a las perlas de PSA se midió con un TopCount NXT, de Packard.

Procedimientos

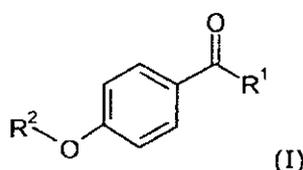
15 Se añadieron a los pocillos h-11βHSD1, ³H-cortisona 120 nM, β-NADPH 4 mM, anticuerpo (1:200), diluciones seriales de compuesto de ensayo y partículas de SPA (2 mg/pocillo). La reacción se inició mezclando los diferentes compuestos y se dejó que transcurriera bajo agitación durante 60 min a 30 °C. La reacción se paró añadiendo un exceso de diez veces de un tampón de freno que contenía carbenoxolona 500 μM y cortisona 1 μM. Los datos se analizaron usando software GraphPad Prism.

Tabla 1

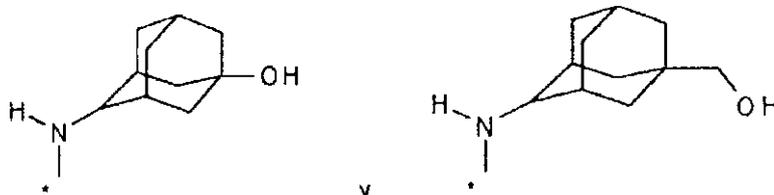
Inhibición de h-11βHSD1 por compuestos de la invención	
n°.	Cl ₅₀ de h-11βHSD1
1	73; 81
2	259; 305
3	56; 89
4	51; 56; 51
5	17; 27

Rasgos característicos preferidos de la invención

1. Un compuesto de la fórmula general (I)



en la que R¹ se selecciona entre el grupo constituido por



en las que el símbolo * denota el punto de unión,

R² se selecciona entre el grupo constituido por fenilo sustituido con uno o dos R³ seleccionados independientemente y piridinilo sustituido con uno o dos R³ seleccionados independientemente,

5 R³ se selecciona entre el grupo constituido por halógeno, ciano, -C(=O)OH, -C(=O)R⁴, -CH(OH)R⁴, C(=O)-NR⁶R⁷, -OR⁴, -SR⁴, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -C=CR⁴R⁵, -C≡C-R⁴, heterociclilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con halógeno o metilo, cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con halógeno, metilo o hidroxilo, fenilo opcionalmente sustituido con -C(=O), halógeno o metilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R⁴ y heteroarilo opcionalmente sustituido con -C(=O)OH, halógeno o metilo;

10 R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃-C₁₀ estando los mencionados alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituidos con -C(=O)OH, -CH₂OH, halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o hidroxilo y -C(=)NH₂;

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃-C₁₀, estando los mencionados alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo y cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituidos con -C(=O)OH, -CH₂OH, halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o hidroxilo;

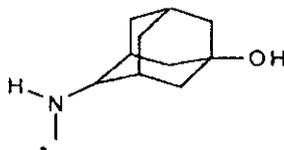
15 R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, tetrahidropirranilo y un cicloalquilo C₃-C₁₀, estando los mencionados alquilo C₁-C₆, tetrahidropirranilo y cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno e hidroxilo;

20 R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, tetrahidropirranilo y cicloalquilo C₃-C₁₀, estando los mencionados alquilo C₁-C₆, tetrahidropirranilo y cicloalquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno e hidroxilo;

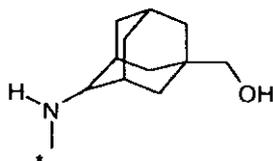
o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de hidrógeno al que están unidos forman un anillo de piperidina o de pirrolidina, anillo que opcionalmente está sustituido con hidroxilo o halógeno;

o una sal del mismo con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, o cualquier isómero óptico o mezcla de isómeros ópticos, incluidas una mezcla racémica o cualesquiera formas tautómeras.

25 2. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1, en el que R¹ es



3. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1, en el que R¹ es



30 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-3, en el que R² es fenilo sustituido con uno o dos R³ seleccionados independientemente.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-3, en el que R² es piridinilo sustituido con uno o dos R³ seleccionados independientemente.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-5, en el que R² está sustituido con un R³.

35 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-5 en el que R² está sustituido con dos R³ seleccionados independientemente.

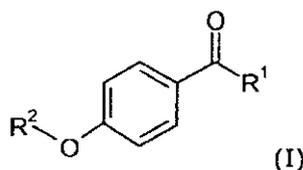
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-7 en el que R³ se selecciona entre el grupo constituido por ciano y halógeno.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-8, en el que R² está sustituido con un R³ que es ciano.
- 5 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-8 en el que R² está sustituido con dos R³, siendo cada uno de ellos halógeno.
11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-8 y 10, en el que R³ es cloro.
- 10 12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-11, en el que R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, piridinilo, imidazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo, en el que los mencionados metilo, etilo, fenilo, piridinilo, imidazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo opcionalmente están sustituidos con -C(=O)OH, -CH₂OH, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o hidroxilo.
- 15 13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-12, en el que R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, piridinilo, imidazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo, en el que los mencionados metilo, etilo, fenilo, piridinilo, imidazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo opcionalmente están sustituidos con -C(=O)OH, -CH₂OH, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o hidroxilo.
- 20 14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-13, en el que R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, tetrahidropirranilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo, en el que los mencionados metilo, etilo, tetrahidropirranilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo opcionalmente están sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por cloro, flúor e hidroxilo.
- 25 15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-14, en el que R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, tetrahidropirranilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo, en el que los mencionados metilo, etilo, tetrahidropirranilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo opcionalmente están sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por cloro, flúor e hidroxilo.
- 30 16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-13, en el que R⁶ y R⁷ junto con el átomo de hidrógeno al que están unidos forman un anillo de piperidina o de pirrolidina, anillo que opcionalmente está sustituido con hidroxilo, cloro o flúor.
- 35 17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-16, en el que el heteroarilo se selecciona entre el grupo constituido por ixoxazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo y piridinilo.
18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-16, en el que cicloalquilo C₃-C₁₀ se selecciona entre el grupo constituido por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 40 19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-16, en el que heterociclilo C₃-C₁₀ se selecciona entre el grupo constituido por pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, piparazinilo y morfolinilo.
- 45 20. El compuesto seleccionado entre el grupo constituido por 4-(2,4-dicloro-fenoxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida, 4-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida, 4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida, 4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-N-(5-hidroximetil-adamantan-2-il)-benzamida y 4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-N-(4-hidroximetil-ciclohexil)-N-metil-benzamida.
- 50 21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas anteriores, que es un agente útil para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualesquiera afecciones, trastornos y enfermedades en las que una modulación o una inhibición de la actividad de 11βHSD1 es beneficiosa.
22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-20, que es un agente útil para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualesquiera afecciones, trastornos y enfermedades que están influidas por niveles de glucocorticoide intracelular.
- 55 23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-20, que es un agente útil para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualesquiera afecciones, trastornos y enfermedades seleccionadas entre el grupo constituido por síndrome metabólico, resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y obesidad.
- 60 24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-20, que es un agente útil para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de la diabetes de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada (IGT), glucosa en ayunas alterada (IFG).

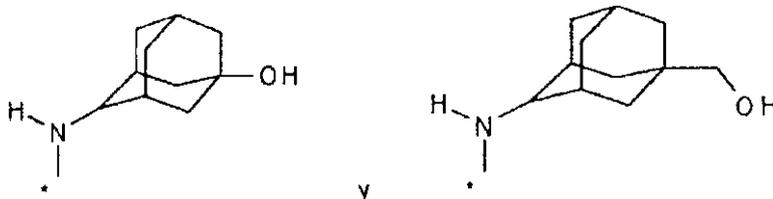
25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-20, que es un agente útil para retrasar o prevenir la progresión de IGT a diabetes de tipo 2.
- 5 26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-20, que es un agente útil para retrasar o prevenir la progresión del síndrome metabólico a diabetes de tipo 2.
27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-20, que es un agente útil para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de edectos adversos del tratamiento o de la terapia con agonista de receptor de glucocorticoide.
- 10 28. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-20 junto con uno o varios vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 29. La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 28, que es para administración oral, nasal, bucal, transdérmica, pulmonar o parenteral.
30. La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 28 o 29 en forma de monodosis, que comprende de 0,05 mg a 2000 mg/día, de 0,1 mg a 1000 mg o de 0,5 a 500 mg.
- 20 31. Un compuesto de acuerdo con una de las cláusulas 1-20 para uso en un procedimiento para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualesquiera afecciones, trastornos o enfermedades en las que es beneficiosa una modulación o una inhibición de la actividad de 11 β HSD1, procedimiento que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-22.
- 25 32. Un compuesto para uso de acuerdo con la cláusula 31 para uso en un procedimiento de acuerdo con la cláusula 31, en el que las afecciones, trastornos o enfermedades se seleccionan entre el grupo constituido por síndrome metabólico, resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y obesidad.
- 30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I)



5 en la que R¹ se selecciona entre el grupo constituido por



en las que el símbolo * denota el punto de unión,

R² se selecciona entre el grupo constituido por fenilo sustituido con uno o dos R³ seleccionados independientemente y piridinilo sustituido con uno o dos R³ seleccionados independientemente,

10 R³ se selecciona entre el grupo constituido por halógeno, ciano, -C(=O)OH, -C(=O)R⁴, -CH(OH)R⁴, C(=O)-NR⁶R⁷, -OR⁴, -SR⁴, -S(=O)₂R⁴, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -C=CR⁴R⁵, -C≡C-R⁴, heterociclilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido con halógeno o metilo, un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono que opcionalmente contiene uno o dos puentes de carbono, estando el anillo carbocíclico opcionalmente sustituido con halógeno, metilo o hidroxilo, fenilo opcionalmente sustituido con -C(=O)OH, halógeno o metilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R⁴ y heteroarilo opcionalmente sustituido con -C(=O)OH, halógeno o metilo;

R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo y un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono que opcionalmente contiene uno o dos puentes de carbono, estando los mencionados alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo y anillo carbocíclico saturado opcionalmente sustituidos con -C(=O)OH, -CH₂OH, halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o hidroxilo y -C(=)NH₂;

20 R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo y un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono que opcionalmente contiene uno o dos puentes de carbono, estando los mencionados alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo y anillo carbocíclico opcionalmente sustituidos con -C(=O)OH, -CH₂OH, halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi o hidroxilo;

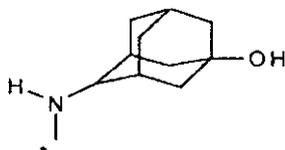
25 R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, tetrahidropiraniolo y un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono que opcionalmente contiene uno o dos puentes de carbono, estando los mencionados alquilo C₁-C₆, tetrahidropiraniolo y anillo carbocíclico opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno e hidroxilo;

30 R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, tetrahidropiraniolo y un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono que opcionalmente contiene uno o dos puentes de carbono, estando los mencionados alquilo C₁-C₆, tetrahidropiraniolo y anillo carbocíclico opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno e hidroxilo;

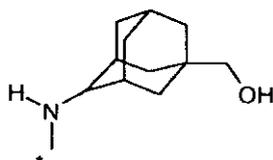
o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de hidrógeno al que están unidos forman un anillo de piperidina o de pirrolidina, anillo que opcionalmente está sustituido con hidroxilo o halógeno;

o una sal del mismo con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, o cualquier isómero óptico o mezcla de isómeros ópticos, incluidas una mezcla racémica o cualesquiera formas tautómeras.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es



5 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es



4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R³.

10 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R³.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² está sustituido con un sustituyente seleccionado entre R³.

15 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R² está sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R³.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R³ es cloro.

20 9. El compuesto de la reivindicación 1, siendo el compuesto 4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-benzamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

25 10. El compuesto de la reivindicación 1, siendo el compuesto 4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-N-(5-hidroximetil-adamantan-2-il)-benzamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

11. Una combinación de un compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o varios otros principios activos.

30 12. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una combinación de acuerdo con la reivindicación 11, junto con uno o varios vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 13. Un compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una combinación según se ha definido en la reivindicación 11, o una composición según se ha definido en la reivindicación 12, para uso como medicamento.

40 14. Un compuesto, una combinación o una composición de acuerdo con la reivindicación 13 para uso en el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualesquiera afecciones, trastornos o enfermedades en las que es beneficiosa una modulación o una inhibición de la actividad de 11βHSD1; o el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualesquiera afecciones, trastornos o enfermedades que están influidas por niveles de glucocorticoide intracelular.

45 15. Un compuesto, una combinación o una composición de acuerdo con la reivindicación 13 para uso en el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualesquiera afecciones, trastornos o enfermedades seleccionadas

entre el grupo constituido por síndrome metabólico, resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, obesidad, diabetes de tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada (IGT), glucosa en ayunas alterada (IFG), o el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de efectos adversos del tratamiento o de la terapia con agonista del receptor de glucocorticoide.