

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 077**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 261/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 295/215</b>	(2006.01)
<b>C07C 275/26</b>	(2006.01)	<b>C07D 307/52</b>	(2006.01)
<b>C07C 275/30</b>	(2006.01)	<b>C07D 319/08</b>	(2006.01)
<b>C07C 275/34</b>	(2006.01)	<b>C07D 333/20</b>	(2006.01)
<b>C07C 323/44</b>	(2006.01)	<b>C07D 333/36</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/40</b>	(2006.01)		
<b>C07D 213/75</b>	(2006.01)		
<b>C07D 233/54</b>	(2006.01)		
<b>C07D 249/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 295/088</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2006 E 06818709 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 1960352**

54 Título: **Derivados de la 2-adamantilurea como inhibidores selectivos de la 11 -HSD1**

30 Prioridad:

**16.12.2005 EP 05292724**

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

**13.12.2013**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
FRANKFURTER STRASSE 250  
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**CARNIATO, DENIS;  
CHARON, CHRISTINE;  
GLEITZ, JOHANNES;  
ROCHE, DIDIER y  
HOCK, BJOERN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 434 077 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de la 2-adamantilurea como inhibidores selectivos de la 11 $\beta$ -HSD1.

## Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de la 2-adamantilurea como inhibidores selectivos de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1) y el uso de dichos compuestos para el tratamiento y prevención del síndrome metabólico, diabetes, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión, trastornos inmunitarios, hipertensión y otras enfermedades y afecciones.

## Antecedentes de la invención

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

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

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

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

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

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

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

5 Niveles excesivos de cortisol se han asociado con la obesidad, quizás debido a un aumento de la gluconeogénesis hepática. La obesidad abdominal se asocia estrechamente con la intolerancia a la glucosa, diabetes, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y otros factores del síndrome metabólico, como hipertensión arterial, VLDL elevadas y HDL reducidas (Montague y col., Diabetes, 2000, 49: 883-888). También se ha publicado que la inhibición de la 11 $\beta$ -HSD1 en preadipocitos (células estromales) daba lugar a una disminución de su velocidad de diferenciación en adipocitos. Se prevé que esto tenga como resultado la disminución de la expansión (posiblemente reducción) de los depósitos de grasa epiloica, lo que puede inducir una reducción de la obesidad central (Bujalska y col., Lancet 1997, 349: 1210-1213).

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

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

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

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

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

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

45 Niveles excesivos de cortisol en el cerebro también pueden dar lugar a pérdida o disfunción neuronal mediante la potenciación de las neurotoxinas. La administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la 11 $\beta$ -HSD1 da lugar a la reducción, mejora, control o prevención del deterioro cognitivo asociado al envejecimiento y a la disfunción neuronal. La disfunción cognitiva se ha asociado con el envejecimiento y con niveles excesivos de cortisol en el cerebro (véase J. R. Seckl y B. R. Walker, Endocrinology, 2001, 142: 1371-1376 y las referencias citadas en ésta).

50 La enzima 11 $\beta$ -HSD1 también regula la actividad glucocorticoide en el cerebro y, por tanto, contribuye a la neurotoxicidad (Rajan y col., Neuroscience 1996, 16: 65- 70; Seckl y col., Neuroendocrinol. 2000, 18: 49-99). Es sabido que el estrés y/o los glucocorticoides influyen sobre la función cognitiva (de Quervain y col., Nature 1998, 394: 787-790) y resultados no publicados indican una mejora significativa de la memoria en ratas tratadas con un inhibidor inespecífico de la 11 $\beta$ -HSD1. Estas publicaciones, además de los efectos conocidos de los glucocorticoides sobre el cerebro, sugieren que la inhibición de la 11 $\beta$ -HSD1 en el cerebro puede tener un efecto terapéutico positivo frente a la ansiedad, la depresión y afecciones relacionadas (Tronche y col., Nature Genetics

1999, 23: 99-103). La enzima 11 $\beta$ -HSD1 reactiva la 11-deshidrocorticosterona para dar corticosterona en las células del hipocampo y puede potenciar la neurotoxicidad de la quinasa, dando lugar a deficiencias en el aprendizaje relacionadas con la edad. Por tanto, se considera que los inhibidores selectivos de la 11 $\beta$ -HSD1 protegen frente al deterioro de la función del hipocampo con la edad (Yau y col., Proc Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98: 4716-4721). Así, se ha planteado la hipótesis de que la inhibición de la 11 $\beta$ -HSD1 en el cerebro humano podría proteger frente a los efectos nocivos mediados por glucocorticoides sobre la función neuronal, como la disfunción cognitiva, la depresión y el aumento del apetito.

Adicionalmente, se considera que la 11 $\beta$ -HSD1 participa en la inmunomodulación en base a la percepción general de que los glucocorticoides deprimen el sistema inmunitario. Se sabe que existe una interacción dinámica entre el sistema inmunitario y el eje HPS (hipotálamo-pituitaria-suprarrenal) (Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 13: 576-581) y los glucocorticoides ayudan al equilibrio entre las respuestas mediadas por células y las respuestas humorales.

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

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

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

Se conocen inhibidores de la 11 $\beta$ -HSD1 a partir, por ejemplo, de los documentos WO03065983, WO04089896, WO04089380, WO04065351, WO04033427 o WO04041264. Sin embargo, no se han descrito derivados de la 2-adamantilurea como inhibidores activos de la 11 $\beta$ -HSD1. Las adamantil acetamidas como inhibidores de la hidroxiesteroide deshidrogenasa se describen en el documento WO04056744.

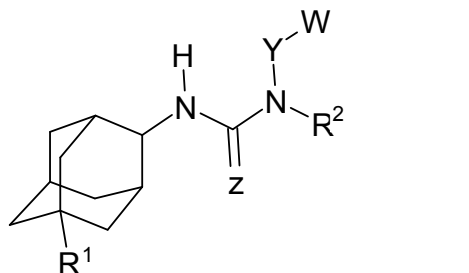
Los derivados de la adamantilurea se describen, por ejemplo, en el documento US4349552 o WO03078400. Sin embargo, la descripción de estas publicaciones no abarca a los derivados de la 2-adamantilurea de la presente invención ni el uso de los compuestos descritos como inhibidores de la 11 $\beta$ -HSD1.

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

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

#### Resumen de la invención

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



donde

- R<sup>1</sup> es H, OH, F, Br u OR<sup>8</sup>;
- Z es O;
- 10 R<sup>2</sup> es H, metilo, etilo o isopropilo, o R<sup>2</sup>, Y y el N al cual van unidos forman un anillo C<sub>5-8</sub> saturado, sustituido opcionalmente por R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup>;
- Y es un enlace directo o alquilo C<sub>1-4</sub> o alquiloxi C<sub>1-4</sub>;
- W es cicloalquilo C<sub>4-8</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente por R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup>;
- 15 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son independientemente entre sí H, Hal, OH, alquilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>, benciloxi, fenoxi, fenilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilsulfanilo, dimetilamino, S(O)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, alquiloxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub> o alquiloxi R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>NC<sub>1-4</sub>;
- n es 0-2;
- m es 1-3;
- 20 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son independientemente entre sí alquilo C<sub>1-4</sub> o forman junto con el átomo de N un anillo heterocíclico saturado con 4-8 átomos de C;
- R<sup>8</sup> es alquilo, C(O)R<sup>9</sup>, C(O)NH<sub>2</sub> o C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;
- R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> o cicloalquilo C<sub>1-8</sub>;
- R<sup>10</sup> es alquilo o el grupo NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> en C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> es heterociclilo;

25 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones y la condición de que el compuesto de fórmula I no sea 1-adamantil-2-il-3-(3,5-dicloro-4-hidroxi-fenil)-urea ni N-(2-adamantil)-N'-2(fluorofenil)-urea.

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

- R<sup>1</sup> es H;
- R<sup>2</sup> es H o metilo;
- 30 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

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

R<sup>1</sup> es OH o F;

R<sup>2</sup> es H o metilo;

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

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

R<sup>1</sup> es OR<sup>8</sup>

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

10 Una realización preferida adicional de la presente invención son los compuestos según la fórmula I, donde W es cicloalquilo C<sub>4-8</sub> o arilo, opcionalmente sustituido por R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup>; y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

15 Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos según la fórmula I, donde W es ciclopentilo, fenilo, naftilo o indanilo, y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

Otra realización especialmente preferida de la presente invención son los compuestos según la fórmula I, donde W es fenilo y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

20 Una realización preferida adicional de la presente invención son los compuestos según la fórmula I, donde Y es un enlace directo y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

Una realización preferida adicional de la presente invención son los compuestos según la fórmula I, donde W es heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup>; y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

25 Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos según la fórmula I, donde W es piperidinilo, pirrolidinilo, furanilo, imidazolilo, piridinilo, tiofenilo, triazolilo, benzodioximilo o isoxazolilo, y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

30 Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos según la fórmula I, donde Y es un enlace directo y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

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

a) 1-Adamantan-2-il-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-urea

b) 1-Adamantan-2-il-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea

35 c) 1-Adamantan-2-il-3-(3-cloro-fenil)-urea

d) 1-Adamantan-2-il-3-(2-trifluorometil-fenil)-urea

e) 1-Adamantan-2-il-3-(2,3-dicloro-fenil)-urea

f) 1-Adamantan-2-il-3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-urea

g) Éster etílico del ácido 2-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico

40 h) 1-Adamantan-2-il-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-urea

- i) 1-Adamantan-2-il-3-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-urea
- j) 1-Adamantan-2-il-3-(2,4,5-trimetil-fenil)-urea
- k) 1-Adamantan-2-il-3-(4-butoxi-fenil)-urea
- l) Éster butílico del ácido 4-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico
- 5 m) 1-Adamantan-2-il-3-fenetil-urea
- n) Éster dimetílico del ácido 5-(3-adamantan-2-il-ureido)-isoftálico
- o) 1-Adamantan-2-il-3-(2-metilsulfanil-fenil)-urea
- p) 1-Adamantan-2-il-3-bifenil-4-il-urea
- q) 1-Adamantan-2-il-3-(2-tiofen-2-il-etil)-urea
- 10 r) 1-Adamantan-2-il-3-(4-bromo-fenil)-urea
- s) 1-Adamantan-2-il-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-urea
- t) 1-Adamantan-2-il-3-(3,4-dimetil-fenil)-urea
- u) 1-Adamantan-2-il-3-(3-etil-fenil)-urea
- v) 1-Adamantan-2-il-3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-urea
- 15 w) 1-Adamantan-2-il-3-(4-yodo-fenil)-urea
- x) 1-Adamantan-2-il-3-naftalen-2-il-urea
- y) 1-Adamantan-2-il-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-urea
- z) 1-Adamantan-2-il-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-urea
- aa) 1-Adamantan-2-il-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-urea
- 20 bb) 1-Adamantan-2-il-3-(3,4-difluoro-fenil)-urea
- cc) 1-Adamantan-2-il-3-(4-benciloxi-fenil)-urea
- dd) 1-Adamantan-2-il-3-(2-fenoxi-fenil)-urea
- ee) 1-Adamantan-2-il-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-urea
- ff) 1-Adamantan-2-il-3-(2,3,4-trifluoro-fenil)-urea
- 25 gg) 1-Adamantan-2-il-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea
- hh) 1-Adamantan-2-il-3-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-urea
- ii) 1-Adamantan-2-il-3-(3-metil-bencil)-urea
- jj) 1-Adamantan-2-il-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-urea
- kk) 1-Adamantan-2-il-3-(2,4-dibromo-fenil)-urea
- 30 ll) 1-Adamantan-2-il-3-(3,5-dicloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-urea
- mm) Éster metílico del ácido 2-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico

	nn)	1-Adamantan-2-il-3-ciclopentil-urea
	oo)	1-Adamantan-2-il-3-(2-metoxi-fenil)-urea
	pp)	1-Adamantan-2-il-3-(3-metilsulfanil-fenil)-urea
	qq)	1-Adamantan-2-il-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-urea
5	rr)	1-(4-Acetil-fenil)-3-adamantan-2-il-urea
	ss)	1-Adamantan-2-il-3-furan-2-ilmetil-urea
	tt)	1-Adamantan-2-il-3-(4-metoxi-bencil)-urea
	uu)	1-Adamantan-2-il-3-(4-cloro-fenil)-urea
	vv)	1-Adamantan-2-il-3-(4-metoxi-fenil)-urea
10	ww)	1-Adamantan-2-il-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea
	xx)	1-Adamantan-2-il-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea
	yy)	1-(3-Acetil-fenil)-3-adamantan-2-il-urea
	zz)	1-Adamantan-2-il-3-(2-etoxi-fenil)-urea
	aaa)	Éster metílico del ácido 4-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico
15	bbb)	1-Adamantan-2-il-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-urea
	ccc)	1-Adamantan-2-il-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-urea
	ddd)	1-Adamantan-2-il-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-urea
	eee)	1-Adamantan-2-il-3-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-urea
	fff)	Éster metílico del ácido 3-(3-adamantan-2-il-ureido)-2-metil-benzoico
20	ggg)	1-Adamantan-2-il-3-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-etil]-urea
	hhh)	1-Adamantan-2-il-3-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil]-urea
	iii)	1-Adamantan-2-il-3-(5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-urea
	jjj)	1-Adamantan-2-il-3-((R)-1-fenil-etil)-urea
	kkk)	1-Adamantan-2-il-3-(2-difluorometoxi-fenil)-urea
25	lll)	1-Adamantan-2-il-3-(4-difluorometoxi-fenil)-urea
	mmm)	1-Adamantan-2-il-3-(6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-il)-urea
	nnn)	1-Adamantan-2-il-3-tiofen-3-il-urea
	ooo)	1-Adamantan-2-il-3-(4-fluoro-fenil)-urea
	ppp)	1-Adamantan-2-il-3-(3-metoxi-fenil)-urea
30	qqq)	1-Adamantan-2-il-3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-urea
	rrr)	1-Adamantan-2-il-3-(4-metilsulfanil-fenil)-urea



- sss) 1-Adamantan-2-il-3-(4-etoxi-fenil)-urea
- ttt) Éster metílico del ácido 3-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico
- uuu) 1-Adamantan-2-il-3-(3-metil-5-fenil-isoxazol-4-il)-urea
- vvv) 1-Adamantan-2-il-3-(1-fenil-etil)-urea
- 5 www) 1-Adamantan-2-il-3-[1-(4-metoxi-fenil)-etil]-urea
- xxx) 1-(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-urea
- yyy) 1-Adamantan-2-il-3-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-urea
- zzz) 1-Adamantan-2-il-3-indan-1-il-urea
- aaaa) Adamantan-2-ilamida del ácido pirrolidin-1-carboxílico
- 10 bbbb) Adamantan-2-ilamida del ácido piperidin-1-carboxílico
- cccc) Adamantan-2-ilamida del ácido 3-metil-piperidin-1-carboxílico
- dddd) 1-Adamantan-2-il-3-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-urea
- eeee) 3-Adamantan-2-il-1-metil-1-(2-piridin-2-il-etil)-urea
- ffff) Ácido 4-[2-(3-adamantan-2-il-1-metil-ureido)-etoxi]-benzoico
- 15 gggg) Éster metílico del ácido 4-[2-(3-adamantan-2-il-1-metil-ureido)-etoxi]-benzoico
- hhhh) Ácido 3-(3-adamantan-2-il-ureido)-2-metil-benzoico
- iiii) Ácido 2-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico
- jjjj) Ácido 4-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico
- kkkk) 1-Adamantan-2-il-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-urea
- 20 llll) 1-Adamantan-2-il-3-(2-metil-4-(2-piperidin-1-il-etoxil)fenil)-urea
- mmmm) Éster 4-[(S)-3-metil-piperidin-1-carbonil]-amino]-adamantan-1-ílico del ácido acético
- nnnn) Éster 4-[(S)-3-metil-piperidin-1-carbonil]-amino]-adamantan-1-ílico del ácido ciclohexanocarboxílico
- oooo) Éster 4-[(S)-3-metil-piperidin-1-carbonil]-amino]-adamantan-1-ílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

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

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

30 El término «alquilo», así como otros grupos que tienen el prefijo «alq» o «alc», como alcoxi y alcanilo, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, y combinaciones de las mismas, siempre que la cadena de carbono no se defina de otra manera. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares. Cuando el número especificado de átomos de carbono lo permite, por ejemplo, de C<sub>3-10</sub>, el término alquilo también incluye grupos cicloalquilo, y combinaciones de cadenas alquilo lineales o ramificadas combinadas con estructuras cicloalquilo.

35 Cuando no se especifica el número de átomos de carbono, se propone C<sub>1-6</sub>. Es especialmente preferido el grupo alquilo C<sub>1-4</sub>. Un radial alquilo C<sub>1-4</sub> es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo.

- 5 El cicloalquilo C<sub>4-8</sub> es un subgrupo de alquilo y se entiende que significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 4 a 8 átomos de carbono. Entre los ejemplos de cicloalquilos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Un grupo cicloalquilo generalmente es monocíclico, siempre que no se establezca otra cosa. Los grupos cicloalquilo están saturados siempre que no se establezca otra cosa. Un radical cicloalquilo C<sub>4-8</sub> es, por ejemplo, un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.
- El término «alquiloxi C<sub>1-4</sub>» significa grupos alcoxi de configuración lineal o ramificada que tienen el número indicado de átomos de carbono. Alquiloxi C<sub>1-4</sub> es, por ejemplo, un metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares.
- 10 El término «alquilocarbonilo C<sub>1-4</sub>» se refiere a ésteres lineales o ramificados de un derivado del ácido carboxílico de la presente invención con 1-4 átomos de C, es decir, metiloxycarbonilo (MeOCO-), etiloxycarbonilo o butiloxycarbonilo.
- El término «alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>» se refiere a alquilos de cadena lineal o ramificada con 1-4 átomos de C y un grupo de ácido carboxílico.
- 15 El término «arilo» significa un sistema de anillo aromático mono o policíclico que contiene átomos de anillo de carbono. Los arilos preferidos son sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 6-10 átomos. Entre los ejemplos de grupos «arilo» se incluyen, pero sin limitaciones, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, bifenilo e indanilo, así como derivados sustituidos de los mismos. El arilo más preferido es el fenilo.
- 20 Los términos «heterociclo» y «heterociclilo» se refieren a anillos o sistemas de anillo no aromáticos saturados o no saturados que contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, incluyendo adicionalmente las formas oxidadas de azufre, en concreto SO y SO<sub>2</sub>. Entre los ejemplos de heterociclos se incluyen tetrahydrofurano (THF), dihydrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahydropirano, dihydropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina y similares.
- 25 «Heteroarilo» significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un anillo de heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Por tanto, los heteroarilos incluyen heteroarilos fusionados con otras clases de anillos, como arilos, cicloalquilos y heterociclos que no son aromáticos. Entre los ejemplos de grupos heteroarilos se incluyen: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihydrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoxazolilo, isoindolilo, dihydrobenzotienilo, indolizínilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, tiofenilo, isobencilfuranilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo y similares. En el caso de grupos heterociclilo y heteroarilo, se incluyen anillos y sistemas de anillos que contienen de 3 a 15 átomos, formando de 1 a 3 anillos.
- 30 El término «Hal» hace referencia a flúor, cloro, bromo y yodo. Generalmente, se prefieren cloro y flúor. El más preferido es el flúor cuando los halógenos se sustituyen en un grupo alquilo o alcoxi (p. ej., CF<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>O).
- 35 El término «alquilsulfonilo» hace referencia a alquilsulfonas de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificados (p. ej., alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>) o cualquier número dentro de este intervalo (es decir, metilsulfonilo [MeSO-], etilsulfonil, isopropilsulfonil, etc.).
- 40 El término «composición», como en composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el principio o principios activos y el principio o principios inertes que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 El término «administración de» y «administrar un» compuesto deben entenderse como proporcionar un compuesto de la invención al individuo que lo necesite.
- Según se usa en este documento, por «cantidad eficaz» se entiende aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.
- 50

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

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

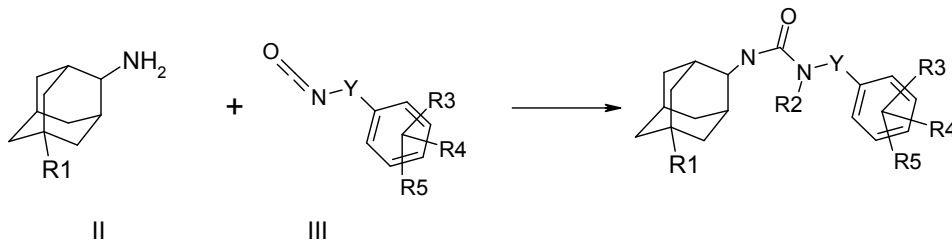
Alternativamente, cualquier estereoisómero de un compuesto de la fórmula estructural general I puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica usando materias primas ópticamente puras o reactivos de configuración absoluta conocida.

En un aspecto diferente de la invención, se aborda una composición farmacéutica I que comprende un compuesto según la fórmula estructural I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

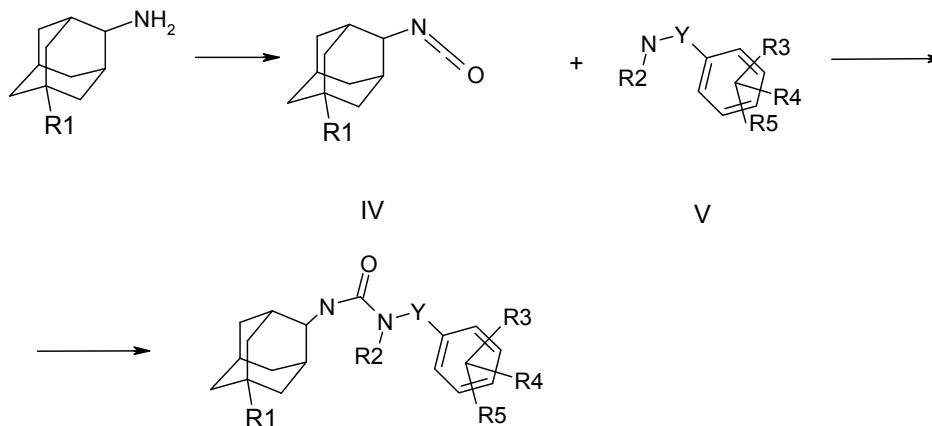
Mediante el término «solvato» se hace referencia a un hidrato, alcoholato u otro solvato de cristalización.

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

a) una adamantilamina según la fórmula II, donde  $R^1$  es como se define anteriormente, reacciona con un isocianato según la fórmula III, donde Y,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se define anteriormente, o



b) un adamantilisocianato según la fórmula IV, donde  $R^1$  es como se define anteriormente, reacciona con una amina según la fórmula V, donde Y,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se define anteriormente, o





precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan con mayor detalle.

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

10 Preferiblemente, la reacción de los compuestos tiene lugar en presencia de un solvente idóneo, que preferiblemente es inerte en las condiciones respectivas de reacción. Son ejemplos de solventes idóneos hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitro-

15 metano o nitrobenzeno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes o con agua. En general, se prefieren los solventes polares. Son ejemplos de solventes polares idóneos los hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente la dimetilformamida (DMF).

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

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

25 Una base de fórmula I puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en, preferiblemente, un solvente inerte como etanol, seguido de evaporación. Los ácidos idóneos para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o carboxílicos heterocíclicos monobásicos o polibásicos, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico,

30 ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantanocarboxílico, ácido p-toluensulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido palmítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftalenmono y disulfónicos o ácido laurilsulfúrico.

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

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

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

55 Cada paso de la reacción descrita en este documento puede ir seguido, opcionalmente, de uno o más procedimientos de desarrollo y/o procedimientos de aislamiento. En la materia se conocen dichos procedimientos

idóneos, por ejemplo, a partir de trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. Entre los ejemplos de estos procedimientos se incluyen, pero sin limitaciones, evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado al vacío y/o a temperatura elevada.

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

Los inhibidores de la 11 $\beta$ -HSD1 de fórmula estructural I generalmente tienen una constante de inhibición  $CI_{50}$  de menos de aproximadamente 500 nM y, preferiblemente, menos de aproximadamente 100 nM. Generalmente, la relación  $CI_{50}$  de 11 $\beta$ -HSD2 con respecto a 11 $\beta$ -HSD1 de un compuesto es al menos aproximadamente dos o más, y preferiblemente, aproximadamente diez o más. Incluso son más preferidos los compuestos con una proporción  $CI_{50}$  de 11 $\beta$ -HSD2 con respecto a 11 $\beta$ -HSD1 de aproximadamente 20 o más. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención muestran idealmente una constante de inhibición  $CI_{50}$  frente a 11 $\beta$ -HSD2 mayor de aproximadamente 1.000 nM y, preferiblemente, mayor de 5.000 nM.

La presente invención incluye el uso de un inhibidor de la 11 $\beta$ -HSD1 para el tratamiento, control, mejora, prevención, retraso del inicio o reducción del riesgo de desarrollo de las enfermedades y afecciones que se describen en este documento, mediadas por un exceso o cantidades incontroladas de cortisol y/u otros corticosteroides en un paciente mamífero, especialmente un humano, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula estructural I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La inhibición de la enzima 11 $\beta$ -HSD1 limita la conversión de cortisona, que normalmente es inerte, en cortisol, lo que puede causar o contribuir a los síntomas de estas enfermedades y afecciones, si se presenta en cantidades excesivas.

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

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

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

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

En otro aspecto de la invención, se describe un método para tratar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por: hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de MEL niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que sea eficaz para tratar dicha enfermedad.

En otro aspecto de la invención, se describe un método para retrasar el inicio de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por: hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de EMIL niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita

dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que sea eficaz para tratar dicha enfermedad.

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

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

Una realización adicional preferida de la presente invención es un juego (kit) compuesto de envases separados con

- 10 a) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la invención y  
 b) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención.

Los compuestos de fórmula estructural I pueden usarse en combinación con uno o más fármacos distintos en el  
 15 tratamiento, prevención, supresión o mejora de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de fórmula  
 estructural I o los otros fármacos son útiles. Normalmente, la combinación de los fármacos es más segura o eficaz  
 que cada fármaco por separado, o la combinación es más segura o eficaz que lo que podría esperarse en base a  
 las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos otros fármacos pueden administrarse por una vía o en  
 una cantidad normalmente utilizada de forma simultánea o secuencial con un compuesto de fórmula estructural I.  
 20 Cuando un compuesto de fórmula estructural I se usa de forma simultánea con uno o más fármacos distintos, se  
 prefiere un producto de combinación que contenga este otro fármaco (o fármacos) y el compuesto de fórmula  
 estructural I. Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de fórmula  
 estructural I y uno o más fármacos diferentes se administran en diferentes programas solapados. Se contempla que  
 cuando se usa en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención, el otro principio  
 25 activo o ambos, puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado. Por  
 consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen  
 uno o más principios activos distintos, además de un compuesto de fórmula estructural I. Entre los ejemplos de  
 otros principios activos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de fórmula estructural I, ser  
 administrados por separado o en la misma composición farmacéutica, se incluyen, pero sin limitaciones: inhibidores  
 30 de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), agentes sensibilizadores a la insulina, incluyendo agonistas PPAR $\gamma$  como las  
 glitazonas (p. ej., troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona y similares) y otros ligandos PPAR,  
 incluyendo agonistas dobles PPAR $\alpha/\gamma$ , como KRP-297, y agonistas PPAR $\alpha$  como gemfibrozilo, colfibrato,  
 fenofibrato y bezafibrato, y biguanidas, como metformina y fenformina; insulina o miméticos de insulina;  
 sulfonilureas y otros secretagogos de insulina como tolbutamida, glipizida, meglitinida y materiales relacionados;  
 35 inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, como acarbosa; antagonistas del receptor de glucagón como los descritos en los  
 documentos WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 y WO 00/69810; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas  
 del receptor de GLP-1, como los descritos en los documentos WO 00/42026 y WO 00/59887; GIP, miméticos de  
 GIP como los descritos en el documento WO 00/58360, y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de  
 PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP como los descritos en el documento WO 01/23420; agentes  
 40 reductores de los niveles de colesterol, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina,  
 pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, rosuvastatina y otras estatinas), secuestradores  
 de ácidos biliares (colestiramina, colestipol y derivados dialquilaminoalquilo de un dextrano entrecruzado), alcohol  
 nicotínico, ácido nicotínico o una sal de los mismos, inhibidores de la absorción de colesterol, como ezetimiba y  
 beta-sitosterol, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, como por ejemplo, avasimiba, y antioxidantes,  
 como probucol; agonistas de PPAR $\delta$ , como los descritos en el documento WO 97/28149; compuestos antiobesidad  
 45 como fenfluramina, dextenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, agonistas de los neuropéptidos Y1 o Y5,  
 agonistas y antagonistas inversos del receptor CB 1, agonistas del receptor adrenérgico, agonistas del receptor de  
 la melanocortina, en especial, agonistas del receptor de melanocortina-4, antagonistas de ghrelina y antagonistas  
 del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH); inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares;  
 agentes utilizados en afecciones inflamatorias distintos a los glucocorticoides, como la aspirina, fármacos  
 50 antiinflamatorios no esteroideos, azulfidina e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2; inhibidores de la proteína  
 tirosina fosfatasa 1B (PTB-1B); antihipertensores, que incluyen aquellos que actúan sobre los sistemas  
 angiotensina o renina, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de  
 angiotensina II o inhibidores de renina, como captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril,  
 ramapril, zofenopril, candesartán, cilxetilol, eprosantán, irbesartán, losartán, tasosartán, telnisartán y valsartán, e  
 55 inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP). Las combinaciones anteriores incluyen un  
 compuesto de fórmula estructural I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más  
 compuestos activos adicionales. Ejemplos no limitantes son combinaciones de compuestos de fórmula estructural I  
 con dos o más principios activos seleccionados entre biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la HMG-CoA  
 reductasa, agonistas de PPAR, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de DP-IV y compuestos antiobesidad.

En otro aspecto de la invención, se describe un método para reducir el riesgo de desarrollar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar dicha enfermedad.

En otro aspecto de la invención, se describe un método para tratar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto según se define en la fórmula estructural I y un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por: dipeptidil peptidasa IV (DP-IV); inhibidores; agentes sensibilizadores a la insulina seleccionados entre el grupo compuesto por agonistas de PPAR $\gamma$ , agonistas de PPAR $\alpha$ , agonistas dobles de PPAR $\alpha/\gamma$  y biguanidas; insulina y miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa; antagonistas del receptor de glucagón; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1; GIP, miméticos de GIP y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP; agentes reductores de los niveles de colesterol seleccionados entre el grupo compuesto por inhibidores de la HMG-CoA reductasa, secuestradores, alcohol nicotínico, ácido nicotínico y sales de los mismos, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa y antioxidantes; agonistas de PPAR $\delta$ ; compuestos antiobesidad; inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; agentes antiinflamatorios, excluyendo glucocorticoides; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B) y antihipertensores que incluyen a aquellos que actúan sobre los sistemas angiotensina o renina, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II o inhibidores de renina, como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartán, cilaxetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán y valsartán; administrándose dichos compuestos al paciente en una cantidad que sea eficaz para tratar dicha enfermedad. Entre los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV que pueden combinarse con los compuestos de fórmula estructural I se incluyen los descritos en los documentos WO 03/004498, WO 03/004496, EP 1 258 476, WO 02/083128, WO 02/062764, WO 03/00025, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/000180 y WO 03/000181. Entre los compuestos inhibidores de DP-IV específicos se incluyen tiazolidina isoleucina; NVP-DPP728, P32/98 y LAF 237.

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

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

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

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

En otro aspecto de la invención, se describe un método de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la



administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la fórmula estructural I y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

5 Más especialmente, en otro aspecto de la invención, se describe un método de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

10 Incluso más especialmente, en otro aspecto de la invención, se describe un método de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HAL niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada entre el grupo compuesto por lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina y rosuvastatina.

15 En otro aspecto de la invención, se describe un método de reducción del riesgo de desarrollar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, y las secuelas de dichas afecciones que comprende la administración a un paciente mamífero que necesita de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la fórmula estructural I y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

20 En otro aspecto de la invención, se describe un método para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita de dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la fórmula estructural I y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Más especialmente, se describe un método para el retraso de la aparición o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

25 Incluso más especialmente, se describe un método para el retraso del inicio o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada entre el grupo compuesto por: lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina y rosuvastatina.

30 Incluso más especialmente, se describe un método para el retraso de la aparición o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que la estatina es simvastatina.

En otro aspecto de la invención se describe un método para el retraso del inicio o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina y además comprende la administración de un inhibidor de la absorción de colesterol.

35 Más en particular, en otro aspecto de la invención se describe un método para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina y el inhibidor de la absorción del colesterol es ezetimiba.

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

50

Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la fabricación de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes sólidos, líquidos o semilíquidos, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma de dosificación adecuada.

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

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

#### Comprimidos:

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

#### Cápsulas:

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

#### Semisólidos (pomadas, geles y cremas):

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

#### Supositorios (por vía rectal y vaginal):

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

#### Aerosoles:

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

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

Especialmente idóneos para su uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, zumos o gotas, idóneos para el uso rectal son los supositorios, idóneos para su uso parenteral son las soluciones, preferiblemente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o

implantes, e idóneas para su uso tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

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

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

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

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

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

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

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

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

Para su administración mediante inhalación es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gas propulsor (por ejemplo, CO<sub>2</sub> o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso, pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables como, por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

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

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

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

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

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

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

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

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

Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «desarrollo convencional» significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario, se añade agua y, si es necesario, se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo y diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado, si se desea con agua y solución de NaCl saturado, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice mediante HPLC preparativa y/o cristalización. Si se desea, los compuestos purificados se liofilizan.

Espectrometría de masas (EM): ESI (ionización por electropulverización) (M+H)<sup>+</sup>

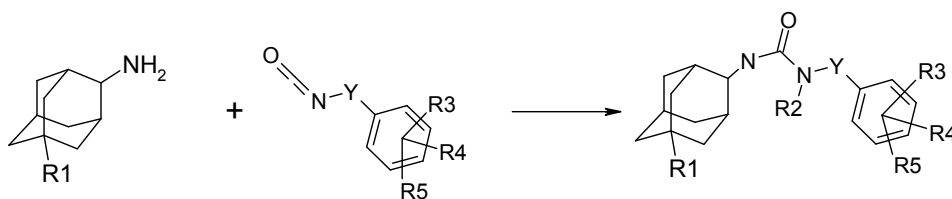
Lista de abreviaturas y acrónimos:

AcOH: ácido acético; anh: anhídrido, atm: atmósfera(s), BOC: terc-butoxicarbonilo; CDI: 1,1'-carbonildiimidazol, conc.: concentrado, d: día(s), desc.: descomposición; DMAC: NN-dimetilacetamida, DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona; DMF: NN-dimetilformamida, DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforil-azida; EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol (100%), Et<sub>2</sub>O: éter dietílico; Et<sub>3</sub>H: trietilamina; h: hora(s); MeOH: metanol, éter pet.: éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60°C); temp.: temperatura; THF: tetrahidrofurano; TFA: ácido trifluoroacético; Tf: trifluorometanosulfonilo.

### Ejemplo 1: Métodos de preparación

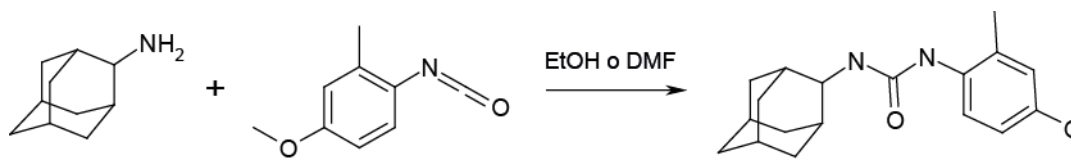
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante los métodos generales A, B, C y D que se muestran a continuación. En todos los métodos preparativos, todas las materias primas son conocidas o pueden prepararse fácilmente a partir de materias primas conocidas.

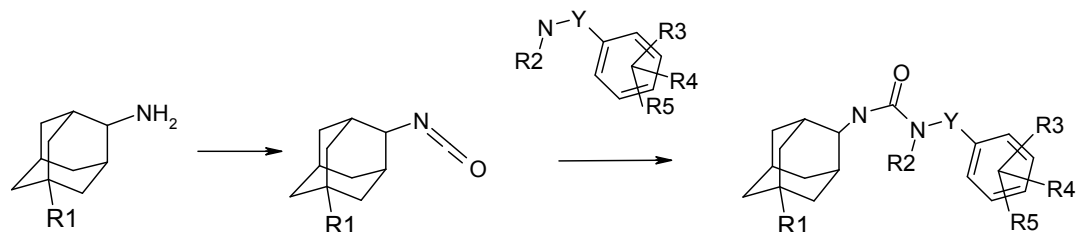
#### Método general A:



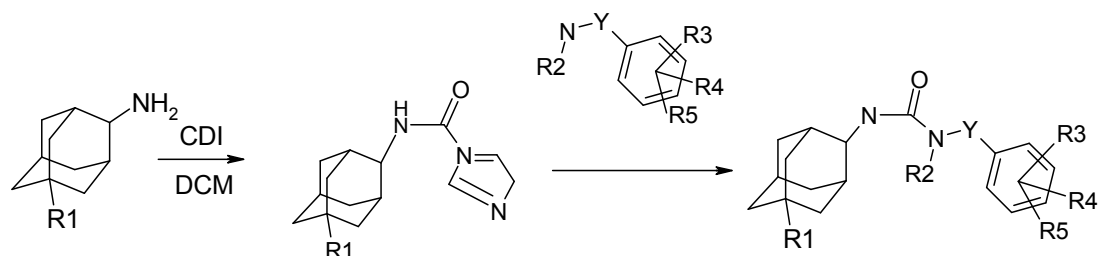
Conjugando una adamantilamina, donde R<sup>1</sup> se define como anteriormente, con un isocianato, donde Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen como anteriormente, en condiciones convencionales (p. ej., usando etanol o dimetilformamida como solvente y en presencia de una base terciaria cuando se usa clorhidrato de adamantilamina).

Por ejemplo:



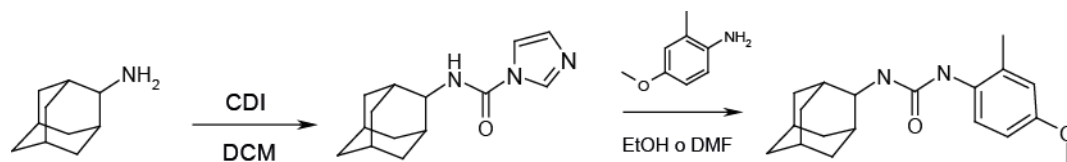
Método general B:

Haciendo reaccionar un adamantilisocianato, donde R<sup>1</sup> se define como anteriormente y que se puede preparar a partir de adamantilamina según Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34, 2497-2500, con una amina, donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen como anteriormente, en condiciones convencionales.

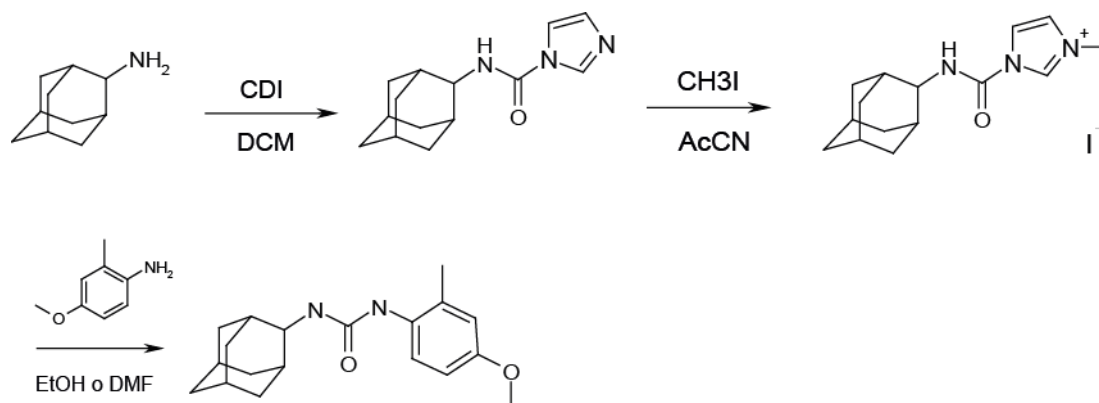
Método general C:

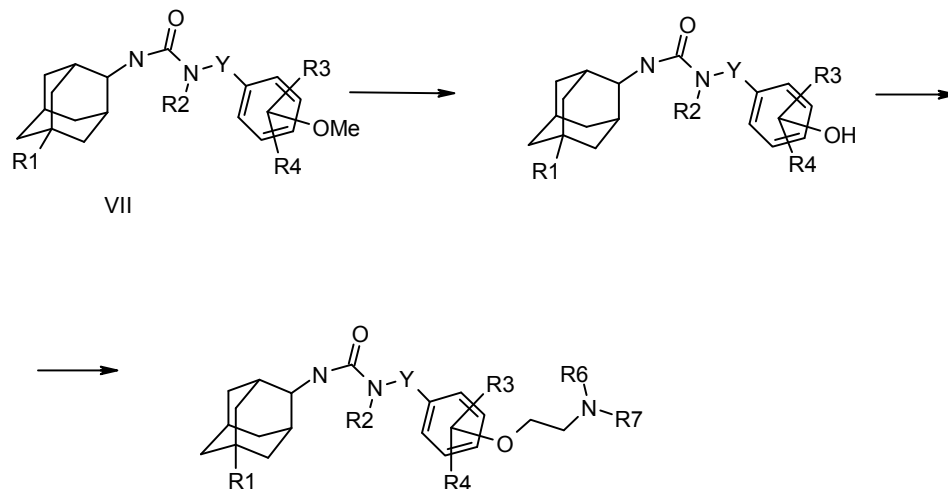
Conjugando una adamantilamina, donde R<sup>1</sup> se define como anteriormente, con carbonildiimidazol en un solvente inerte como DCM para formar el correspondiente acilimidazol y haciendo reaccionar este último con una amina, donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen como anteriormente, en condiciones convencionales (p. ej., DCM como solvente y en presencia de una base terciaria cuando se usa el clorhidrato de amina).

Por ejemplo:



15



Método general D:

- 5 Haciendo reaccionar un grupo anisol mediante un agente como clorhidrato de piridinio o tribromuro de boro para obtener el correspondiente fenol y alquilando este fenol con cloruro de dialquilaminoetilo, donde  $R^6$  y  $R^7$  se definen como anteriormente, en presencia de una base como carbonato potásico en un solvente polar como dimetilformamida.

**Ejemplo 2: Método general A**1-Adamantan-2-il-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-urea

- 10 Se calentó a reflujo una mezcla de 2,5 g (13,3 mmoles) de clorhidrato de 2-adamantilamina, 1,84 ml (13,3 mmoles) de trietilamina en 50 ml de etanol. A continuación se añadieron 1,94 ml (13,3 mmoles) de 4-metoxi-2-metilfenilisocianato y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró, se lavó con etanol y se secó al vacío para obtener 4,2 g (61%) de un sólido blanco.

pf 186°C

HPLC-EM ( $M+H^+$ ) = 315,2

- 15 RMN- $^1H$  (DMSO  $d_6$ ) 1,5-1,9 (m, 14H), 2,15 (s, 3H), 3,39-3,47 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 6,59-6,71 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,6 (d, 1H)

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

Ej. 1-1	1-Adamantan-2-il-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea	M+H = 339
Ej. 1-2	1-Adamantan-2-il-3-(3-cloro-fenil)-urea	M+H = 305
Ej. 1-3	1-Adamantan-2-il-3-(2-trifluorometil-fenil)-urea	M+H = 339
Ej. 1-4	1-Adamantan-2-il-3-(2,3-dicloro-fenil)-urea	M+H = 340
Ej. 1-5	1-Adamantan-2-il-3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-urea	M+H = 407
Ej. 1-6	Éster etílico del ácido 2-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico	M+H = 343
Ej. 1-7	1-Adamantan-2-il-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-urea	M+H = 331

## ES 2 434 077 T3

(continuación)

Ej. 1-8	1-Adamantan-2-il-3-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-urea	M+H = 373
Ej. 1-9	1-Adamantan-2-il-3-(2,4,5-trimetil-fenil)-urea	M+H = 313
Ej. 1-10	1-Adamantan-2-il-3-(4-butoxi-fenil)-urea	M+H = 343
Ej. 1-11	Éster butílico del ácido 4-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico	M+H = 371
Ej. 1-12	1-Adamantan-2-il-3-fenetil-urea	M+H = 299
Ej. 1-13	Éster dimetílico del ácido 5-(3-adamantan-2-il-ureido)-isoftálico	M+H = 387
Ej. 1-14	1-Adamantan-2-il-3-(2-metilsulfanil-fenil)-urea	M+H = 317
Ej. 1-15	1-Adamantan-2-il-3-bifenil-4-il-urea	M+H = 347
Ej. 1-16	1-Adamantan-2-il-3-(2-tiofen-2-il-etil)-urea	M+H = 305
Ej. 1-17	1-Adamantan-2-il-3-(4-bromo-fenil)-urea	M+H = 350
Ej. 1-18	1-Adamantan-2-il-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-urea	M+H = 319
Ej. 1-19	1-Adamantan-2-il-3-(3,4-dimetil-fenil)-urea	M+H = 299
Ej. 1-20	1-Adamantan-2-il-3-(3-etil-fenil)-urea	M+H = 299
Ej. 1-21	1-Adamantan-2-il-3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-urea	M+H = 373
Ej. 1-22	1-Adamantan-2-il-3-(4-yodo-fenil)-urea	M+H = 397
Ej. 1-23	1-Adamantan-2-il-3-naftalen-2-il-urea	M+H = 321
Ej. 1-24	1-Adamantan-2-il-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-urea	M+H = 303
Ej. 1-25	1-Adamantan-2-il-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-urea	M+H = 303
Ej. 1-26	1-Adamantan-2-il-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-urea	M+H = 341
Ej. 1-27	1-Adamantan-2-il-3-(3,4-difluoro-fenil)-urea	M+H = 307
Ej. 1-28	1-Adamantan-2-il-3-(4-benciloxi-fenil)-urea	M+H = 377
Ej. 1-29	1-Adamantan-2-il-3-(2-fenoxi-fenil)-urea	M+H = 363
Ej. 1-30	1-Adamantan-2-il-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-urea	M+H = 368
Ej. 1-31	1-Adamantan-2-il-3-(2,3,4-trifluoro-fenil)-urea	M+H = 325
Ej. 1-32	1-Adamantan-2-il-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea	M+H = 314
Ej. 1-33	1-Adamantan-2-il-3-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-urea	M+H = 371



ES 2 434 077 T3

(continuación)

Ej. 1-34	1-Adamantan-2-il-3-(3-metil-bencil)-urea	M+H = 299
Ej. 1-35	1-Adamantan-2-il-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-urea	M+H = 357
Ej. 1-36	1-Adamantan-2-il-3-(2,4-dibromo-fenil)-urea	M+H = 429
Ej. 1-37	1-Adamantan-2-il-3-(3,5-dicloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-urea	M+H = 370
Ej. 1-38	Éster metílico del ácido 2-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico	M+H = 329
Ej. 1-39	1-Adamantan-2-il-3-ciclopentil-urea	M+H = 263
Ej. 1-40	1-Adamantan-2-il-3-(2-metoxi-fenil)-urea	M+H = 301
Ej. 1-41	1-Adamantan-2-il-3-(3-metilsulfanil-fenil)-urea	M+H = 317
Ej. 1-42	1-Adamantan-2-il-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-urea	M+H = 335
Ej. 1-43	1-(4-acetil-fenil)-3-adamantan-2-il-urea	M+H = 313
Ej. 1-44	1-Adamantan-2-il-3-furan-2-ilmetil-urea	M+H = 275
Ej. 1-45	1-Adamantan-2-il-3-(4-metoxi-bencil)-urea	M+H = 315
Ej. 1-46	1-Adamantan-2-il-3-(4-cloro-fenil)-urea	M+H = 305
Ej. 1-47	1-Adamantan-2-il-3-(4-metoxi-fenil)-urea	M+H = 301
Ej. 1-48	1-Adamantan-2-il-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea	M+H = 303
Ej. 1-49	1-Adamantan-2-il-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea	M+H = 307
Ej. 1-50	1-(3-acetil-fenil)-3-adamantan-2-il-urea	M+H = 313
Ej. 1-51	1-Adamantan-2-il-3-(2-etoxi-fenil)-urea	M+H = 315
Ej. 1-52	Éster metílico del ácido 4-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico	M+H = 329
Ej. 1-53	1-Adamantan-2-il-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-urea	M+H = 331
Ej. 1-54	1-Adamantan-2-il-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-urea	M+H = 331
Ej. 1-55	1-Adamantan-2-il-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-urea	M+H = 331
Ej. 1-56	1-Adamantan-2-il-3-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-urea	M+H = 335
Ej. 1-57	Éster metílico del ácido 3-(3-adamantan-2-il-ureido)-2-metil-benzoico	M+H = 343
Ej. 1-58	1-Adamantan-2-il-3-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-etil]-urea	M+H = 359
Ej. 1-59	1-Adamantan-2-il-3-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil]-urea	M+H = 359

(continuación)

Ej. 1-60	1-Adamantan-2-il-3-(5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-urea	M+H = 365
Ej. 1-61	1-Adamantan-2-il-3-((R)-1-fenil-etil)-urea	M+H = 299
Ej. 1-62	1-Adamantan-2-il-3-(2-difluorometoxi-fenil)-urea	M+H = 337
Ej. 1-63	1-Adamantan-2-il-3-(4-difluorometoxi-fenil)-urea	M+H = 337
Ej. 1-64	1-Adamantan-2-il-3-(6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-il)-urea	M+H = 347
Ej. 1-65	1-Adamantan-2-il-3-tiofen-3-il-urea	M+H = 277
Ej. 1-66	1-Adamantan-2-il-3-(4-fluoro-fenil)-urea	M+H = 289
Ej. 1-67	1-Adamantan-2-il-3-(3-metoxi-fenil)-urea	M+H = 301
Ej. 1-68	1-Adamantan-2-il-3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-urea	M+H = 303
Ej. 1-69	1-Adamantan-2-il-3-(4-metilsulfanil-fenil)-urea	M+H = 317
Ej. 1-70	1-Adamantan-2-il-3-(4-etoxi-fenil)-urea	M+H = 315
Ej. 1-71	Éster metílico del ácido 3-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico	M+H = 329
Ej. 1-72	1-Adamantan-2-il-3-(3-metil-5-fenil-isoxazol-4-il)-urea	M+H = 352
Ej. 1-73	1-Adamantan-2-il-3-((S)-1-fenil-etil)-urea	M+H = 299
Ej. 1-74	1-Adamantan-2-il-3-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-urea	M+H = 329

**Ejemplo 3: Compuestos 2-1, 2-2, 2-3, 2-4 y 2-5**5 1-(cis-5-Hidroxi-adamantan-2-il)-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-urea y 1-(trans-5-hidroxi-adamantan-2-il)-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-urea

Se calentó a reflujo una mezcla de 669 mg (4 mmoles) de 1-hidroxi-4-aminoadamantano, preparada como se describe en L.N. Lavrova y col. Khim.Farm.Z.; 24(1), 29-31,1990, en 20 ml de etanol. A continuación se añadieron 0,594 ml (4 mmoles) de 4-metoxi-2-metilfenilisocianato y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h y posteriormente toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado se lavó mediante filtración con dietiléter y se secó al vacío para obtener 0,566 g como un sólido blanco. La solución de lavado de dietiléter se concentró a sequedad para obtener 0,800 g como un sólido beis. La purificación de cada sólido se realizó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyentes: 3-5% MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) obteniéndose los compuestos del título.

**Ej. 2-1: 1-(cis-5-Hidroxi-adamantan-2-il)-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-urea**

15 pf 231-232°C

M+H = 331

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ 1,4-2,05 (m, 13H), 2,17 (s, 3H), 3,64 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,48 (s, 1H), 6,6-6,8 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, 1H)

**Ej. 2-2: 1-(trans-5-Hidroxi-adamantan-2-il)-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-urea**

20 pf 244-245°C

M+H = 331

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,35-2,1 (m, 13H), 2,19 (s, 3H), 3,72 (s, 4H), 4,45 (s, 1H), 6,55-6,80 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (d, 1H)

**Ej. 2-3: Éster 4-(((S)-3-metil-piperidin-1-carbonil)-amino]-adamantan-1-ílico del ácido acético**

- 5 Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche una mezcla de 0,15 g (0,51 mmoles) de (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido (S)-3-metil-piperidin-1-carboxílico, 0,109 ml de cloruro de acetilo, 3 ml de piridina en 1,5 ml de cloruro de metileno. Se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo la fase orgánica con cloruro de metileno, se lavó con una solución de HCl 1 N y se secó sobre sulfato sódico. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 95/05) permitió obtener 75 mg del compuesto del título.

10 M+H = 335,2

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) □ 0,69 (d, 3H), 0,85-2,25 (m, 22H), 2,53 (td, 1H), 3,47 (sl, 1H), 3,6-3,9 (m, 2H), 5,75 (d, 1H)

Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se describe en el ejemplo 2-3.

**Ej. 2-4: Éster 4-(((S)-3-metil-piperidin-1-carbonil)-amino]-adamantan-1-ílico del ácido ciclohexanocarboxílico**

- 15 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) □ 0,85 (d, 3H), 0,91-2,37 (m, 30H), 2,53 (td, 1H), 3,55 (sl, 1H), 3,8-3,97 (m, 2H), 5,75 (d, 1H)

**Ej. 2-5: Éster 4-(((S)-3-metil-piperidin-1-carbonil)-amino]-adamantan-1-ílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico**

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) □ 0,84 (d, 3H), 0,88-2,39 (m, 28H), 2,56 (td, 1H), 3,55 (sl, 1H), 3,8-3,97 (m, 2H), 5,75 (d, 1H)

**20 Ejemplo 4: Método general B**1-Adamantan-2-il-3-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-urea

- 25 Se enfrió a -15°C una solución de 0,4 g (2,1 mmoles) de clorhidrato de 2-adamantilamina, 0,324 ml (2,3 mmoles) de trietilamina, 0,286 g (2,3 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina en 4 ml de DMF. A continuación se añadió una solución de 511,5 mg (2,3 mmoles) de (Boc)<sub>2</sub>O en DMF, la mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 45 min y se dejó a temperatura ambiente. Se añadieron 0,321 g (2,3 mmoles) de amina y la mezcla se calentó a 55°C durante toda la noche. Después de enfriar se añadió agua (15 ml), se filtró el precipitado, se lavó con agua y dietiléter y se secó al vacío para obtener 350 mg (52%) como un sólido blanco.

M+H = 315

Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se describe en el ejemplo 3.

Ej. 3-1	1-adamantan-2-il-3-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-urea	M+H = 315
Ej. 3-2	1-adamantan-2-il-3-indan-1-il-urea	M+H = 311
Ej. 3-3	Adamantan-2-ilamida del ácido pirrolidin-1-carboxílico	M+H = 249
Ej. 3-4	Adamantan-2-ilamida del ácido piperidin-1-carboxílico	M+H = 263
Ej. 3-5	Adamantan-2-ilamida del ácido 3-metil-piperidin-1-carboxílico	M+H = 277
Ej. 3-6	1-adamantan-2-il-3-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-urea	M+H = 262

30

**Ejemplo 5: Método general C**3-Adamantan-2-il-1-metil-1-(2-piridin-2-il-etil)-urea; clorhidratoa) Adamantan-2-ilamida del ácido 4*H*-imidazol-1-carboxílico

5 Se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente una solución de 3 g (15,98 mmoles) de clorhidrato de 2-adamantilamina, 2,59 g (15,98 mmoles) de carbonildiimidazol, 2,215 ml (15,98 mmoles) de trietilamina en 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadió agua, se separó la fase orgánica, se secó y concentró a sequedad obteniéndose 3,69 g (94%) del producto sin procesar del título como un sólido blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,6-2,1 (m, 14H), 4,05 (d, 1H), 6,0 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,04 (s, 1H)

b) 3-Adamantan-2-il-1-metil-1-(2-piridin-2-il-etil)-urea; clorhidrato

10 Se agitó a temperatura ambiente durante 2 días una solución de 1 g (4,08 mmoles) de adamantan-2-ilamida del ácido 4*H*-imidazol-1-carboxílico y 0,567 ml (4,08 mmoles) de 2-(*N*-metilamino-etil)piridina en 10 ml de cloruro de metileno. Se añadió agua, se extrajo la fase orgánica, se secó y concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente DCM/MeOH: 95/05) obteniéndose 1,13 g del compuesto del título como una base libre.

M+H = 314

15 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45-1,9 (m, 14H), 2,8 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,77 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,528 (t, 1H), 8,42 (d, 1H)

Triturando 255 mg (0,81 mmoles) de la base anterior con una solución de HCl 2 M en dietiléter se obtuvieron 22,3 mg de la sal clorhidrato del título.

20 <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,35-2. (m, 14H), 2,52 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 5,5 (sl, 1H), 7,95 (dl, 2H), 8,5 (t, 1H), 8,78 (d, 1H)

**Ejemplo 6: Método general C**Ácido 4-[2-(3-adamantan-2-il-1-metil-ureido)-etoxi]-benzoicoa) Éster metílico del ácido 4-[2-(3-adamantan-2-il-1-metil-ureido)-etoxi]-benzoico

25 Se agitó a temperatura ambiente durante 2 días una solución de 0,5 g (2,04 mmoles) de adamantan-2-ilamida del ácido 4*H*-imidazol-1-carboxílico y 426,8 mg (2,04 mmoles) de éter metílico del ácido 4-(2-metilamino-etoxi)-benzoico en 10 ml de cloruro de metileno. Se añadió agua, se extrajo la fase orgánica, se secó y concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente DCM/MeOH: 100/0 a 95/05) obteniéndose 596 mg como un sólido blanco.

pf 126°C

30 M+H = 387

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,5-1,9 (m, 14H), 2,93 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,86 (d, 1H), 4,1 (t, 2H), 5 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,89 (d, 2H)

b) Ácido 4-[2-(3-adamantan-2-il-1-metil-ureido)-etoxi]-benzoico

35 Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche una solución de 562 mg (1,45 mmoles) de éster metílico del ácido 4-[2-(3-adamantan-2-il-1-metil-ureido)-etoxi]-benzoico y 3 ml de NaOH 1 N en 5 ml de THF. A continuación se añadieron 4 ml de NaOH 1 N y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y la mezcla se acidificó hasta un pH = 2. El precipitado se filtró y secó al vacío para obtener 305 mg (51%) del compuesto del título como un sólido blanco.

pf 207°C

40 M+H = 373

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,2-2,1 (m, 14H), 2,96 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,8 (d, 1H), 4,14 (sl, 2H), 5 (sl, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,99 (d, 2H)

### Ejemplo 7: Compuestos 6-1 y 6-2

#### Ácido 3-(3-adamantan-2-il-ureido)-2-metil-benzoico

- 5 Se agitó a 55°C durante toda la noche una solución de 70 mg (0,204 mmoles) de éster metílico del ácido 3-(3-adamantan-2-il-ureido)-2-metil-benzoico y 0,408 ml de NaOH 1 N en 2 ml de metanol. La mezcla se concentró, se diluyó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó hasta pH 1 y el precipitado se filtró y secó al vacío para obtener 53 mg (79%) como un sólido blanco.

M+H = 329

- 10 Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se describe en el ejemplo 5.

Ej. 6-1	Ácido 2-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico	M+H = 315
Ej. 6-2	Ácido 4-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico	M+H = 315

### Ejemplo 8: Método general D

#### 1-Adamantan-2-il-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-urea

- 15 A una suspensión de 1,56 g (4,88 mmoles) de 1-adamantan-2-il-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-urea en 20 ml de DCM se añadieron 14,67 ml (14,67 mmoles) de una solución de tribromuro de boro 1 M en DCM a -78°C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y luego se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se añadieron 60 ml de agua, se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 1,36 g (92%) como un sólido blanco.

pf 212-214°C

- 20 M+H = 301

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,5-1,95 (m, 14H), 2,08 (s, 3H), 3,71 (s, 1H), 6,4-6,55 (m, 3H), 7,37 (m, 2H)

### Ejemplo 9: Método general D

#### 1-Adamantan-2-il-3-(2-metil-4-(2-piperidin-1-il-etoxil)fenil)-urea

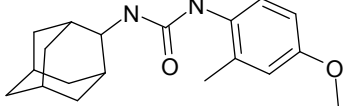
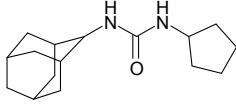
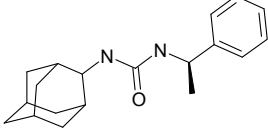
- 25 Se calentó a reflujo durante toda la noche una suspensión del compuesto del ejemplo 8 (700 mg; 2,33 mmoles), carbonato potásico (966 mg; 6,9 mmoles), clorhidrato de 2-cloroetilpiperidina (643 mg; 3,49 mmoles) en 20 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se lavó mediante filtración con acetonitrilo. Se añadió agua a la solución orgánica y el precipitado se filtró y secó para obtener 120 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

pf 196°C

M+H = 412

- 30 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,5-2,15 (m, 20H), 2,36 (s, 3H), 2,62 (sl, 4H), 2,81 (t, 2H), 3,95 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 6,85 (t, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,79 (d, 1H)

### Ejemplo 10: Selectividad por la 11beta-HSD1 humana

Compuesto	Inhibición de 11beta-HSD1 humana	Inhibición de 11beta-HSD2 humana
	CI <sub>50</sub> (µM)	CI <sub>50</sub> (µM)
	12 nM	> 10.000 nM
	370 nM	> 10.000 nM
	16 nM	> 10.000 nM

Los presentes inventores han encontrado que los compuestos con esta estructura son inhibidores potentes y selectivos de la 11beta-HSD1 humana.

#### 5 Ejemplo 11: Ensayos – Medida de las constantes de inhibición

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

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

La actividad se expresa en % del control o concentración que inhibe el 50% de la actividad enzimática (CI<sub>50</sub>).

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

N.º ej.	Inhibición de 11-beta-HSD1 humana CI <sub>50</sub> (µM) o % del control a 1 µM	Inhibición de 11-beta-HSD1 de rata CI <sub>50</sub> (µM) o % del control a 1 µM	Inhibición de 11-beta-HSD1 de ratón CI <sub>50</sub> (µM) o % del control a 1 µM
Ej. 1-3	0,34 µM	-	-
Ej. 1-7	0,27 µM		

(continuación)

Ej. 1-12	0,43 µM	0,008 µM	0,44 µM
Ej. 1-16	0,043 µM	-	-
Ej. 1	0,015 µM	0,19 µM	0,097 µM
Ej. 1-20	0,067 µM	-	-
Ej. 1-23	0,057 µM	-	-
Ej. 1-26	0,67 µM	-	-
Ej. 1-34	0,74 µM	-	-
Ej. 1-39	0,37 µM	0,047 µM	0,355 µM
Ej. 1-44	2,1 µM	-	3,44 µM
Ej. 1-52	-	44%	36%
Ej. 1-61	0,016 µM	-	-
Ej. 3-3	0,72 µM	1,32 µM	-
Ej. 3-4	2,06 µM	-	0,3 µM
Ej. 6	0,55 µM	-	-
Ej. 8	-	1,46 µM	1,24 µM

**Ejemplo 12: Viales para inyección**

- 5 Una solución de 100 g de un principio activo de la presente invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico se ajusta a pH 6,5 en 3 l de agua bidestilada usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se coloca en viales para inyección que se liofilizan en condiciones estériles y se sellan asépticamente. Cada vial para inyección contiene 5 mg del principio activo.

**Ejemplo 13: Supositorios**

- 10 Una mezcla de 20 g de un principio activo de la presente invención se funde con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se vierte en los moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del principio activo.

**Ejemplo 14: Solución**

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

**Ejemplo 15: Pomada**

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la presente invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

**Ejemplo 16: Comprimidos**

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

**Ejemplo 17: Comprimidos recubiertos**

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

**Ejemplo 18: Cápsulas**

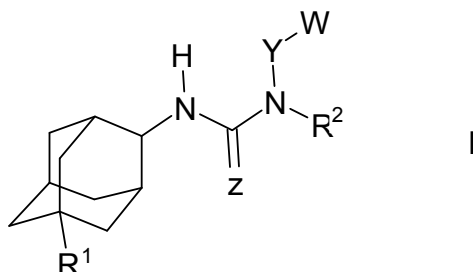
Se dispensaron 2 kg de un principio activo de la presente invención dentro de cápsulas duras de gelatina de forma habitual, de modo que cada cápsula contenga 20 mg del principio activo.

10



## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I



donde

- 5  $R^1$  es H, OH, F, Br u  $OR^8$ ;
- $Z$  es O;
- $R^2$  es H, metilo, etilo o isopropilo, o  $R^2$ , Y y el N al cual van unidos forman un anillo  $C_{5-8}$  saturado, sustituido opcionalmente por  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$ ;
- Y es un enlace directo o alquilo  $C_{1-4}$  o alquiloxi  $C_{1-4}$ ;
- 10 W es ciclopentilo, fenilo, naftilo, indanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, furanilo, imidazolilo, piridinilo, tiofenilo, triazolilo, benzodioxinilo o isoxazolilo, opcionalmente sustituido por  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$ ;
- $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  son independientemente entre sí H, Hal, OH, alquilo, alquiloxi  $C_{1-4}$ , benciloxi, fenoxi, fenilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilsulfanilo, dimetilamino,  $S(O)_n(CH_2)_mCH_3$ , alquiloxicarbonilo  $C_{1-4}$ , alquilcarbonilo  $C_{1-4}$  o alquiloxi  $R^6R^7NC_{1-4}$ ;
- 15 n es 0-2;
- m es 1-3;
- $R^6$ ,  $R^7$  son independientemente entre sí alquilo  $C_{1-4}$  o forman junto con el átomo de N un anillo heterocíclico saturado con 4-8 átomos de C;
- $R^8$  es alquilo,  $C(O)R^9$ ,  $C(O)NH_2$  o  $C(O)NR^9R^{10}$ ;
- 20  $R^9$  es H, alquilo  $C_{1-8}$  o cicloalquilo  $C_{1-8}$ ;
- $R^{10}$  es alquilo o el grupo  $NR^9R^{10}$  en  $C(O)NR^9R^{10}$  es heterociclilo;

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones y la condición de que el compuesto de fórmula I no sea 1-adamantil-2-il-3-(3,5-dicloro-4-hidroxi-fenil)-urea ni N-(2-adamantil)-N'-2(fluorofenil)-urea.

- 25 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

- $R^1$  es H;
- $R^2$  es H o metilo;

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

- 30 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R<sup>1</sup> es OH o F;

R<sup>2</sup> es H o metilo;

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

5 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R<sup>1</sup> es OR<sup>8</sup>

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

10 5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y es un enlace directo, y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por:

a) 1-Adamantan-2-il-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-urea

b) 1-Adamantan-2-il-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea

c) 1-Adamantan-2-il-3-(3-cloro-fenil)-urea

15 d) 1-Adamantan-2-il-3-(2-trifluorometil-fenil)-urea

e) 1-Adamantan-2-il-3-(2,3-dicloro-fenil)-urea

f) 1-Adamantan-2-il-3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-urea

g) Éster etílico del ácido 2-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico

h) 1-Adamantan-2-il-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-urea

20 i) 1-Adamantan-2-il-3-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-urea

j) 1-Adamantan-2-il-3-(2,4,5-trimetil-fenil)-urea

k) 1-Adamantan-2-il-3-(4-butoxi-fenil)-urea

l) Éster butílico del ácido 4-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico

m) 1-Adamantan-2-il-3-fenil-urea

25 n) Éster dimetílico del ácido 5-(3-adamantan-2-il-ureido)-isoftálico

o) 1-Adamantan-2-il-3-(2-metilsulfanil-fenil)-urea

p) 1-Adamantan-2-il-3-bifenil-4-il-urea

q) 1-Adamantan-2-il-3-(2-tiofen-2-il-etil)-urea

r) 1-Adamantan-2-il-3-(4-bromo-fenil)-urea

30 s) 1-Adamantan-2-il-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-urea

t) 1-Adamantan-2-il-3-(3,4-dimetil-fenil)-urea

u) 1-Adamantan-2-il-3-(3-etil-fenil)-urea

ES 2 434 077 T3

- v) 1-Adamantan-2-il-3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-urea
- w) 1-Adamantan-2-il-3-(4-yodo-fenil)-urea
- x) 1-Adamantan-2-il-3-naftalen-2-il-urea
- y) 1-Adamantan-2-il-3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-urea
- 5 z) 1-Adamantan-2-il-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-urea
- aa) 1-Adamantan-2-il-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-urea
- bb) 1-Adamantan-2-il-3-(3,4-difluoro-fenil)-urea
- cc) 1-Adamantan-2-il-3-(4-benciloxi-fenil)-urea
- dd) 1-Adamantan-2-il-3-(2-fenoxi-fenil)-urea
- 10 ee) 1-Adamantan-2-il-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-urea
- ff) 1-Adamantan-2-il-3-(2,3,4-trifluoro-fenil)-urea
- gg) 1-Adamantan-2-il-3-(4-dimetilamino-fenil)-urea
- hh) 1-Adamantan-2-il-3-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-urea
- ii) 1-Adamantan-2-il-3-(3-metil-bencil)-urea
- 15 jj) 1-Adamantan-2-il-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-urea
- kk) 1-Adamantan-2-il-3-(2,4-dibromo-fenil)-urea
- ll) 1-Adamantan-2-il-3-(3,5-dicloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-urea
- mm) Éster metílico del ácido 2-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico
- nn) 1-Adamantan-2-il-3-ciclopentil-urea
- 20 oo) 1-Adamantan-2-il-3-(2-metoxi-fenil)-urea
- pp) 1-Adamantan-2-il-3-(3-metilsulfanil-fenil)-urea
- qq) 1-Adamantan-2-il-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-urea
- rr) 1-(4-Acetil-fenil)-3-adamantan-2-il-urea
- ss) 1-Adamantan-2-il-3-furan-2-ilmetil-urea
- 25 tt) 1-Adamantan-2-il-3-(4-metoxi-bencil)-urea
- uu) 1-Adamantan-2-il-3-(4-cloro-fenil)-urea
- vv) 1-Adamantan-2-il-3-(4-metoxi-fenil)-urea
- ww) 1-Adamantan-2-il-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea
- xx) 1-Adamantan-2-il-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea
- 30 yy) 1-(3-Acetil-fenil)-3-adamantan-2-il-urea
- zz) 1-Adamantan-2-il-3-(2-etoxi-fenil)-urea

## ES 2 434 077 T3

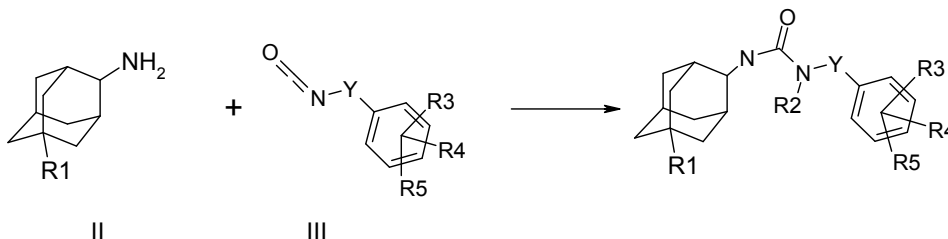
	aaa)	Éster metílico del ácido 4-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico
	bbb)	1-Adamantan-2-il-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-urea
	ccc)	1-Adamantan-2-il-3-(2,5-dimetoxi-fenil)-urea
	ddd)	1-Adamantan-2-il-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-urea
5	eee)	1-Adamantan-2-il-3-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-urea
	fff)	Éster metílico del ácido 3-(3-adamantan-2-il-ureido)-2-metil-benzoico
	ggg)	1-Adamantan-2-il-3-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-etil]-urea
	hhh)	1-Adamantan-2-il-3-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil]-urea
	iii)	1-Adamantan-2-il-3-(5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-urea
10	jjj)	1-Adamantan-2-il-3-((r)-1-fenil-etil)-urea
	kkk)	1-Adamantan-2-il-3-(2-difluorometoxi-fenil)-urea
	lll)	1-Adamantan-2-il-3-(4-difluorometoxi-fenil)-urea
	mmm)	1-Adamantan-2-il-3-(6-fluoro-4h-benzo[1,3]dioxin-8-il)-urea
	nnn)	1-Adamantan-2-il-3-tiofen-3-il-urea
15	ooo)	1-Adamantan-2-il-3-(4-fluoro-fenil)-urea
	ppp)	1-Adamantan-2-il-3-(3-metoxi-fenil)-urea
	qqq)	1-Adamantan-2-il-3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-urea
	rrr)	1-Adamantan-2-il-3-(4-metilsulfanil-fenil)-urea
	sss)	1-Adamantan-2-il-3-(4-etoxi-fenil)-urea
20	ttt)	Éster metílico del ácido 3-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico
	uuu)	1-Adamantan-2-il-3-(3-metil-5-fenil-isoxazol-4-il)-urea
	vvv)	1-Adamantan-2-il-3-(1-fenil-etil)-urea
	www)	1-Adamantan-2-il-3-[1-(4-metoxi-fenil)-etil]-urea
	xxx)	1-(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-urea
25	yyy)	1-Adamantan-2-il-3-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-urea
	zzz)	1-Adamantan-2-il-3-indan-1-il-urea
	aaaa)	Adamantan-2-ilamida del ácido pirrolidin-1-carboxílico
	bbbb)	Adamantan-2-ilamida del ácido piperidin-1-carboxílico
	cccc)	Adamantan-2-ilamida del ácido 3-metil-piperidin-1-carboxílico
30	dddd)	1-Adamantan-2-il-3-(1h-[1,2,4]triazol-3-il)-urea
	eeee)	3-Adamantan-2-il-1-metil-1-(2-piridin-2-il-etil)-urea

- ffff) Ácido 4-[2-(3-adamantan-2-il-1-metil-ureido)-etoxi]-benzoico
- gggg) Éster metílico del ácido 4-[2-(3-adamantan-2-il-1-metil-ureido)-etoxi]-benzoico
- hhhh) Ácido 3-(3-adamantan-2-il-ureido)-2-metil-benzoico
- iiii) Ácido 2-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico
- 5 jjjj) Ácido 4-(3-adamantan-2-il-ureido)-benzoico
- kkkk) 1-Adamantan-2-il-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-urea
- llll) 1-Adamantan-2-il-3-(2-metil-4-(2-piperidin-1-il-etoxil)fenil)-urea
- mmmm) Éster 4-[[s)-3-metil-piperidin-1-carbonil]-amino]-adamantan-1-ílico del ácido acético
- 10 nnnn) Éster 4-[[s)-3-metil-piperidin-1-carbonil]-amino]-adamantan-1-ílico del ácido ciclohexano-carboxílico
- oooo) Éster 4-[[s)-3-metil-piperidin-1-carbonil]-amino]-adamantan-1-ílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

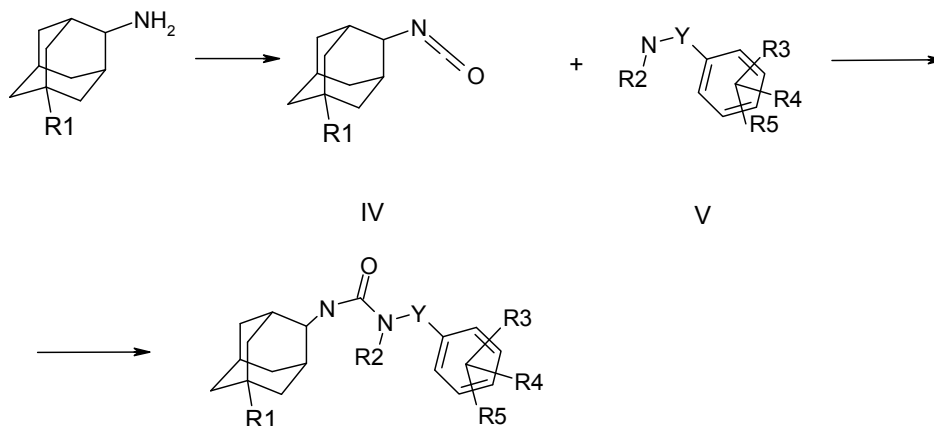
y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

15 7. Método para la preparación de un compuesto según una de la reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque**

- a) una adamantilamina según la fórmula II, donde  $R^1$  es como se define en la reivindicación 1, reacciona con un isocianato según la fórmula III, donde Y,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se define en la reivindicación 1, o

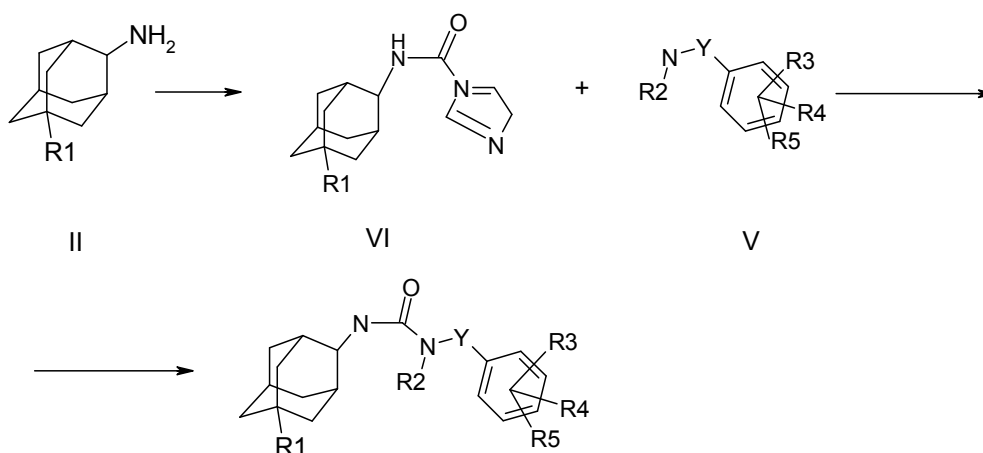


- 20 b) un adamantilisocianato según la fórmula IV, donde  $R^1$  es como se define en la reivindicación 1, reacciona con una amina según la fórmula V, donde Y,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se define en la reivindicación 1, o

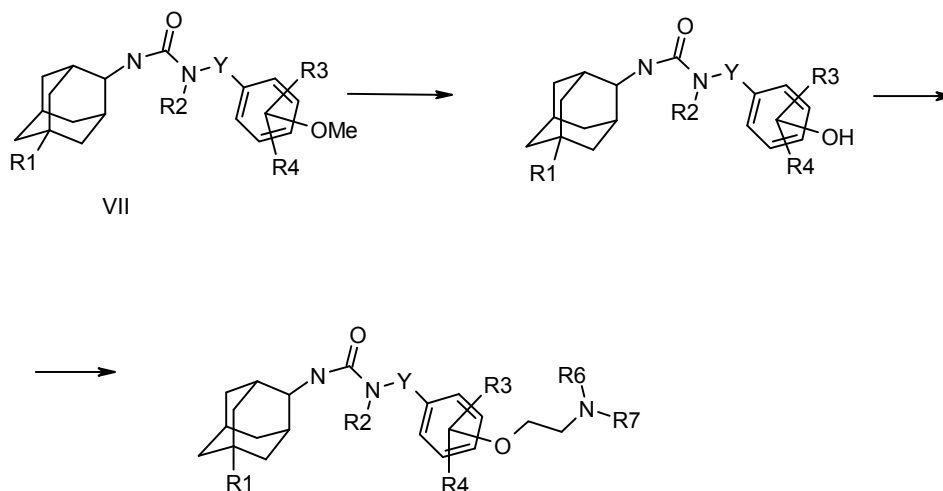


- c) una adamantilamina según la fórmula II, donde  $R^1$  es como se define en la reivindicación 1, reacciona con un carbonildiimidazol para formar el correspondiente acilimidazol según la fórmula VI y el

acilimidazol reacciona con una amina según la fórmula V, donde Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se define en la reivindicación 1, o



- 5 d) un derivado de la adamantilurea según la fórmula VII, donde Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se define en la reivindicación 1, reacciona para formar el correspondiente fenol y el fenol se alquila con un cloruro de dialquilaminoetilo, donde R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se define en la reivindicación 1, o



- e) un resto R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y/o R<sup>7</sup>, como se define en la reivindicación 1, se convierte en otro resto R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y/o R<sup>7</sup>, por ejemplo, introduciendo un grupo alquilo, o
- 10 f) un compuesto de fórmula I se aísla y/o trata con un ácido o base, para obtener la sal del mismo.
8. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento.
9. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una o más enfermedades o afecciones seleccionadas entre el grupo compuesto por síndrome metabólico, diabetes, especialmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, prediabetes, resistencia a la insulina, baja tolerancia a la glucosa, hiperglucemia, obesidad y trastornos relacionados con el peso, trastornos lipídicos como dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL o niveles altos de LDL, glaucoma, osteoporosis, efectos mediados por glucocorticoides sobre la función neuronal, como deterioro cognitivo, ansiedad o depresión, enfermedad neurodegenerativa, trastornos inmunitarios como tuberculosis, lepra o psoriasis, hipertensión, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedades cardiovasculares, pancreatitis, retinopatía, neuropatía y nefropatía.
- 15
- 20 10. Composición farmacéutica, **caracterizada porque** contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 6.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, **caracterizada porque** contiene uno o más compuestos adicionales, seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y principios activos distintos a los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 6.
- 5 12. Juego (kit) compuesto por envases separados de
- a) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 6, y
  - b) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más principios farmacéuticamente activos adicionales distintos a los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 6.
- 10 13. Proceso para la fabricación de una composición farmacéutica, **caracterizado porque** uno o más compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 6 y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo formado por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y agentes farmacéuticamente activos sólidos, líquidos o semilíquidos distintos a los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 6, se convierten en una forma de dosificación adecuada.