

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 518**

51 Int. Cl.:

A61K 31/41	(2006.01)	C07C 233/13	(2006.01)
A61K 31/16	(2006.01)	C07C 233/15	(2006.01)
A61K 31/4402	(2006.01)	C07C 233/23	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01)	C07C 233/26	(2006.01)
A61K 31/4453	(2006.01)	C07C 235/22	(2006.01)
A61K 31/4245	(2006.01)		
A61K 31/194	(2006.01)		
A61K 31/19	(2006.01)		
C07C 233/06	(2006.01)		
C07C 233/08	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2007 E 07856225 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2094263**

54 Título: **Derivados de la 2-adamantil-butiramina como inhibidores selectivos de la 11 β -HSD1**

30 Prioridad:

21.12.2006 EP 06292011

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

12.02.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ROCHE, DIDIER;
CARNIATO, DENIS;
DOARE, LILIANE;
CHARON, CHRISTINE y
LERICH, CAROLINE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 442 518 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-adamantil-butiramina como inhibidores selectivos de la 11 β -HSD1

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de 2-adamantil-butiramida como inhibidores selectivos de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -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 inmunológicos, 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 Existen muchas clases de HSD. Las 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasas (11 β -HSD) catalizan la interconversión de glucocorticoides activos (como cortisol y corticoesterona) y sus formas inertes (como cortisona y 11-deshidrocorticoesterona). La isoforma 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1) se expresa ampliamente en hígado, tejido adiposo, cerebro, pulmón y otros tejidos glucocorticoides, mientras que la expresión de la isoforma 2 (11 β -HSD2) se limita a tejidos que expresan el receptor mineralocorticoide, como riñón, intestino y placenta. Por tanto, la inhibición de la 11 β -HSD2 se asocia con efectos adversos graves, como hipertensión.

20 El exceso de cortisol se asocia con numerosos trastornos, como diabetes, obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión. La administración de inhibidores de la 11 β -HSD1 disminuye el nivel de cortisol y de otros 11 β -hidroxiesteroides en los tejidos diana, reduciendo de este modo los efectos de cantidades excesivas de cortisol y de otros 11 β -hidroxiesteroides. De este modo, 11 β -HSD1 es una posible diana para el tratamiento asociado con diversos trastornos que pueden mejorar reduciendo la acción glucocorticoide. Por tanto, la inhibición de 11 β -HSD1 puede usarse para prevenir, tratar o controlar enfermedades mediadas por niveles anormalmente altos de cortisol y otros 11 β -hidroxiesteroides, como diabetes, obesidad, hipertensión o dislipidemia. La inhibición de la actividad de la 25 11 β -HSD1 en el cerebro, por ejemplo, la reducción de los niveles de cortisol, también puede ser útil para tratar o reducir la ansiedad, la depresión, el deterioro cognitivo o la disfunción cognitiva relacionada con la edad (Seckl, y col., Endocrinology, 2001, 142: 1371-1376).

30 El cortisol es una hormona antiinflamatoria importante y muy conocida que también actúa como antagonista a la acción de la insulina en el hígado, con lo que se reduce la sensibilidad a la insulina, dando lugar a un aumento de la gluconeogénesis y a niveles elevados de glucosa en el hígado. Los pacientes que ya presentan intolerancia a la glucosa tienen mayor probabilidad de desarrollar diabetes de tipo 2 en presencia de niveles anormalmente altos de cortisol (Long y col., J. Exp. Med. 1936, 63: 465-490; Houssay, Endocrinology 1942, 30: 884-892). Además, se ha demostrado suficientemente que 11 β -HSD1 tiene una función importante en la regulación del efecto glucocorticoide local y de producción de glucosa en el hígado (Jamieson y col., J. Endocrinol. 2000, 165: 685-692). En la publicación de Walker y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, 80: 3155-3159, se describió que la administración de carbenoxolona, un inhibidor inespecífico de la 11 β -HSD1, daba lugar a la mejora de la sensibilidad hepática a la 35 insulina en humanos.

40 Adicionalmente, el hipotético mecanismo de acción de la 11 β -HSD1 en el tratamiento de la diabetes ha sido apoyado por diversos experimentos realizados en ratones y ratas. Estos estudios mostraron que los niveles de ARNm y las actividades de dos enzimas clave en la producción hepática de glucosa, la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), se reducían tras la administración de inhibidores de la 11 β -HSD1. Además, se demostró que los niveles de glucemia y la producción hepática de glucosa se reducían en ratones que no expresan 11 β -HSD1. Datos adicionales recopilados usando este modelo de ratones con el gen silenciado también confirmaron que la inhibición de la 11 β -HSD1 no causará hipoglucemia, ya que los niveles 45 basales de PEPCK y G6Pasa se regulaban independientemente de los glucocorticoides (Kotelevtsev y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 14924-14929).

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

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

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). En sujetos obesos, la actividad de la 11 β -HSD-1 en el tejido adiposo está notablemente aumentada y se correlaciona positivamente con la masa corporal. También se ha publicado que la inhibición de la 11 β -HSD1 en preadipocitos (células estromales) daba
10 lugar a una disminución de su tasa 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 β -HSD1 es útil para el tratamiento o control de la obesidad. El tratamiento prolongado con un inhibidor de la 11 β -HSD1 también es útil para el retraso o prevención de la aparición de obesidad, especialmente si el paciente utiliza un inhibidor de la 11 β -HSD1 en combinación con dieta controlada y ejercicio.

20 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.

25 Se prevé que la inhibición de la 11 β -HSD1 en adipocitos maduros atenué la secreción del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), 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 β -HSD1 y la reducción de la cantidad de cortisol son beneficiosas para el tratamiento o control de la hipertensión, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD1 de la presente invención también puede ser especialmente beneficioso para tratar, controlar, retrasar o prevenir la aparición de la aterosclerosis.

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

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

50 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 β -HSD1 da lugar a la reducción, mejora, control o prevención del deterioro cognitivo asociado al envejecimiento y de la disfunción neuronal. El deterioro cognitivo se ha asociado con el envejecimiento y con niveles excesivos de cortisol en el cerebro (véase J. R. Seckl y B. R. Walker, Endocrinology, 2001, 142: 1371-1376 y las referencias citadas en ésta). La enzima 11 β -HSD1 también regula la actividad glucocorticoide en el cerebro y, por tanto, contribuye a la neurotoxicidad (Rajan y col., Neuroscience 1996, 16: 65-70; Seckl y col., Neuroendocrinol. 2000, 18: 49-99). Se sabe que el estrés y/o los glucocorticoides influyen sobre la función cognitiva (de Quervain y col., Nature 1998, 394: 787-790) y resultados no publicados indican una mejora significativa de la memoria en ratas tratadas con un inhibidor inespecífico de la 11 β -HSD1. Estas publicaciones, además de los efectos conocidos de los
55 glucocorticoides sobre el cerebro, sugieren que la inhibición de la 11 β -HSD1 en el cerebro puede tener un efecto

5 terapéutico positivo frente a la ansiedad, la depresión y afecciones relacionadas (Tronche y col., *Nature Genetics* 1999, 23: 99-103). La enzima 11 β -HSD1 reactiva la 11-deshidrocorticoesterona a corticoesterona 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 β -HSD1 protegen frente al deterioro de la función del hipocampo con la edad (Yau y col., *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98: 4716-4721). Así, se ha planteado la hipótesis de que la inhibición de la 11 β -HSD1 en el cerebro humano podría proteger frente a los efectos nocivos mediados por glucocorticoides sobre la función neuronal, como el deterioro cognitivo, la depresión y el aumento del apetito.

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

15 El aumento de la actividad glucocorticoide, que puede estar inducido por el estrés, se asocia con una respuesta humoral y, como tal, la inhibición de la 11 β -HSD1 puede dar lugar a un cambio en la respuesta hacia una reacción mediada por células. En determinados estados patológicos, como tuberculosis, lepra y psoriasis, 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 β -HSD1 y, por otro lado, la consiguiente reducción de los niveles de glucocorticoides, cambian la respuesta inmunitaria hacia una respuesta mediada por células (D. Mason, *Immunology Today*, 1991, 12: 57-60 y G.A.Vt. Rook, *Baillier's Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 13: 576-581). Se deduce, por tanto, que una utilidad alternativa de la inhibición de la 11 β -HSD1 podría ser potenciar una respuesta inmunitaria temporal asociada con la inmunización para asegurarse de que puede obtenerse una respuesta mediada por células.

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

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

Se conocen inhibidores de la 11 β -HSD1 a partir, por ejemplo, de los documentos WO0410629, WO03065983, WO04089896, WO04089380, WO04065351, WO04033427 o WO04041264. Sin embargo, no se han descrito derivados de la 2-adamantil-butiramida como inhibidores activos de la 11 β -HSD1.

50 Se han descrito derivados de la 2-adamantilamida, por ejemplo, en los documentos WO05014529, WO0043354, WO05102332, WO05102331, WO03045367, WO0192229, WO03092679 y en Dotheger R. S. y col. (*J. Am. Chem. Soc.* 2005 Jun 22;127(24):8686-96). Sin embargo, la descripción de estas publicaciones no abarca a los derivados de la 2-adamantil-butiramida de la presente invención ni el uso de los compuestos descritos como inhibidores de la 11 β -HSD1.

55 Derivados adicionales de 2-adamantilo se describen, por ejemplo, en los documentos WO06050908, WO06049952, WO05108361, WO04089470, WO04056744, WO04056745, WO05108359, US2005277647, US2005261302, US2005245533, US2005245532 y WO05108368 como inhibidores de la 11 β -HSD1. En los documentos WO2006024627 y WO2006074244 se describen derivados adamantilacetamida como inhibidores de 11 β -HSD1.

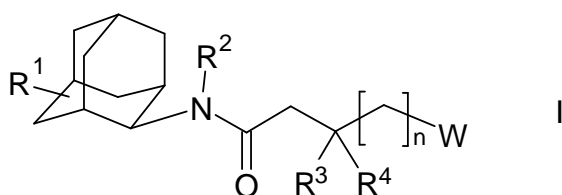
Sin embargo, la descripción de estas publicaciones no abarca a los derivados de la 2-adamantil-butiramida de la presente invención como inhibidores de la 11 β -HSD1.

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

La cita 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

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



donde, el resto adamantilo está mono, di o trisustituido con R¹ y

15 R¹ es H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquiloxi, ariloxi, Hal, OR⁷, SR⁷, N(R⁷)₂, NO₂, CN, (CH₂)_mCOOR⁷, (CH₂)_mCON(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, NR⁷CON(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, COR⁷, COAr, SO₂NH₂, OSO₃R⁷, SO₂R⁷, SO₃R⁷, SO₂N(R⁷)₂, OCOR⁷ u OCON(R⁷)₂,

R² es H o alquilo;

20 R³ y R⁴ son independientemente entre sí H, Hal, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄, o R³, R⁴ y el C al que está unidos forman un cicloalquilo C₃₋₉ o un cicloalquiloxi C₃₋₉, y R³, R⁴ o el anillo cicloalquilico o cicloalquiloxico están opcionalmente mono, di o trisustituido con R⁵ o R⁶;

W es arilo, heteroarilo, ariloxi, alcoxi o tioarilo, opcionalmente mono, di o trisustituido con R⁵ o R⁶ o W se selecciona entre el grupo compuesto por COOR⁵, COR⁵, CHOHR⁵, SO₂R⁵, SO₂NR⁵R⁶, CO₂NR⁵R⁶ y CONR⁵R⁶;

25 R⁵ y R⁶ son independientemente entre sí H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquiloxi, ariloxi, Hal, OR⁷, SR⁷, N(R⁷)₂, NO₂, CN, (CH₂)_mCOOR⁷, (CH₂)_mCON(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, NR⁷CON(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, COR⁷, COAr, SO₂NH₂, OSO₃R⁷, SO₂R⁷, SO₃R⁷ o SO₂N(R⁷)₂;

R⁷ H o alquilo, donde opcionalmente se han sustituido 1-7 átomos de H por Hal;

n es 1 o 2;

m 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

30 y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea N-adamantan-1-il-2-fenil-butiramida, ácido 4-(adamantan-1-il-carbamoil)-3-metil-butírico o ácido 4-(adamantan-1-il-carbamoil)-butírico, puesto que estos son conocidos por los N.º de acceso CHEMCATS 2004:2853878 (RN430453-71-7), 2007:1084834 (RN904801 -55-4) y 2007:1084913 (RN904802-34-2).

35 Si el resto adamantilo está di o trisustituido con R¹, los dos o tres sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo compuesto por H, A, Ar, heteroarilo, cicloalquilo, alquiloxi, ariloxi, Hal, OR⁷, SR⁷, N(R⁷)₂, NO₂, CN, (CH₂)_mCOOR⁷, (CH₂)_mCON(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, NR⁷CON(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, COR⁷, COAr, SO₂NH₂, OSO₃R⁷, SO₂R⁷, SO₃R⁷, SO₂N(R⁷)₂, OCOR⁷ y OCON(R⁷)₂.

Una realización preferida de la presente invención son los compuestos según la fórmula I, donde W es COHR⁵R⁶, oxadiazolilo o fenoxi sustituidos con R⁵ y R⁶ y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

5 Una realización preferida de la presente invención son compuestos según la fórmula I, donde R³ y R⁴ son independientemente entre sí Hal o metilo, o R³, R⁴ y el C al que están unidos forman un ciclopentilo o ciclohexilo y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

10 Una realización preferida adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula I, donde R¹ es H, Hal, OR⁷, SR⁷, N(R⁷)₂, CN, (CH₂)_mCOOR⁷, (CH₂)_mCON(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, NR⁷CON(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, COR⁷, SO₂NH₂, OSO₃R⁷, SO₂R⁷, SO₃R⁷, SO₂N(R⁷)₂, OCOR⁷ o OCON(R⁷)₂, y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptable de los mismos, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

Una realización preferida adicional de la presente invención son los compuestos según la fórmula I, donde R² es H o Me y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

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

R¹ es H, Hal, OR⁷, SR⁷, N(R⁷)₂, CN, (CH₂)_mCOOR⁷, (CH₂)_mCON(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, NR⁷CON(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, COR⁷, SO₂NH₂, OSO₃R⁷, SO₂R⁷, SO₃R⁷, SO₂N(R⁷)₂, OCOR⁷ o OCON(R⁷)₂,

R² es H o Me,

20 R³ y R⁴ son independientemente entre sí Hal o metilo, o R³, R⁴ y el C al que están unidos forman un ciclopentilo o un ciclohexilo.

W es CONR⁵R⁶, oxadiazolilo o fenoxi sustituido por R⁵ y R⁶,

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

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

a) N-Adamantan-2il-2-[1-(isobutilcarbamoil-metil)-ciclopentil]-acetamida

b) Ácido 4-(adamantan-2-ilcarbamoil)-3,3-dimetil-butírico

c) Ácido [1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-acético

d) Ácido [1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclohexil]-acético

30 e) 2-[1-(Adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida

f) 2-[1-(Adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-bencil-N-metil-acetamida

g) 2-[1-(Adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-(2-metoxi-fenil)-acetamida

h) 2-[1-(Adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida

i) 2-[1-(Adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-(4-fluoro-bencil)-acetamida

35 j) 2-[1-(Adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-piridin-2-ilmetil-acetamida

k) 2-[1-(Adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-tiazol-2-il-acetamida

l) 2-[1-(Adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-isobutil-acetamida

m) 2-[1-(Adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-ciclopropil-acetamida

ES 2 442 518 T3

- n) N-Adamantan-2-il-2-[1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-ciclopentil]-acetamida
- o) Ácido {1-[(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-metil]-ciclohexil}-acético
- p) Adamantan-2-ilamida ciclopropilamida del ácido 3,3-dimetil-pentanodioico
- q) Adamantan-2-ilamida del ácido 5-(4-etil-piperazin-1-il)-3,3-dimetil-5-oxo-pentanoico
- 5 r) Adamantan-2-ilamida piperidin-1-ilamida del ácido 3,3-dimetil-pentanodioico
- s) 2-(1-Ciclopropilcarbamoilmetil-ciclopentil)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-acetamida
- t) 2-(1-Ciclopropilcarbamoilmetil-ciclopentil)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-acetamida
- u) N-Adamantan-2-il-2-(1-ciclopropilcarbamoilmetil-ciclohexil)-acetamida
- v) Ciclopropilamida (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 3,3-dimetil-pentanodioico
- 10 w) N-Adamantan-2-il-4-(4-cloro-2-metoxi-fenoxi)-3,3-dimetil-butiramida
- x) N-Adamantan-2-il-4-(2-cloro-fenoxi)-3,3-dimetil-butiramida
- y) N-Adamantan-2-il-4-(2,4-dicloro-fenoxi)-3,3-dimetil-butiramida
- z) N-Adamantan-2-il-4-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3,3-dimetil-butiramida
- aa) N-Adamantan-2-il-4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3,3-dimetil-butiramida
- 15 bb) N-Adamantan-2-il-3,3-dimetil-4-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butiramida
- cc) N-Adamantan-2-il-3,3-dimetil-4-(3-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butiramida
- dd) N-Adamantan-2-il-3,3-dimetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butiramida
- ee) N-Adamantan-2-il-4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,3-dimetil-butiramida
- ff) N-Adamantan-2-il-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,3-dimetil-butiramida
- 20 gg) N-Adamantan-2-il-2-[1-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida
- hh) N-Adamantan-2-il-2-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida
- ii) N-Adamantan-2-il-2-[1-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida
- jj) N-Adamantan-2-il-2-[1-(3-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida
- kk) N-Adamantan-2-il-2-[1-(3-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida
- 25 ll) N-Adamantan-2-il-2-[1-(3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida

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

Una realización adicional de la presente invención son compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por:

- a) Adamantan-2-ilamida del ácido 3,3-dimetil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-5-oxo-pentanoico
- 30 b) N-Adamantan-2-il-2-[1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil]-acetamida
- c) N-Adamantan-2-il-2-[1-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil]-acetamida

- d) N-Adamantan-2-il-2-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclopentil}-acetamida
- e) N-Adamantan-2-il-2-{1-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclopentil}-acetamida
- f) N-Adamantan-2-il-2-[1-(piperidin-1-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-acetamida
- g) Adamantan-2-ilamida del ácido 3,3-dimetil-5-((S)-3-metil-piperidin-1-il)-5-oxo-pentanoico
- 5 h) Adamantan-2-ilamida del ácido 3,3-dimetil-5-((R)-3-metil-piperidin-1-il)-5-oxo-pentanoico
- i) N-Adamantan-2-il-2-{1-[2-((S)-3-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclopentil}-acetamida
- j) N-Adamantan-2-il-2-{1-[2-((R)-3-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclopentil}-acetamida
- k) N-Adamantan-2-il-2-{1-[2-((S)-3-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil}-acetamida y
- l) N-Adamantan-2-il-2-{1-[2-((R)-3-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil}-acetamida
- 10 y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, 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.

- 15 El término «hidroxilo» significa un grupo OH.

Los términos «alquilo» o «A», así como otros grupos que tienen el prefijo «alq» o «alc», como alqueniilo, alcoxi y alcanilo, significan cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, y combinaciones de las mismas, siempre que la cadena de carbono no se defina de otra manera. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares. Cuando el número especificado de átomos de carbono lo permite, por ejemplo, de C₃₋₁₀, el término alquilo también incluye grupos cicloalquilo, y combinaciones de cadenas alquilo lineales o ramificadas combinadas con estructuras cicloalquilo. Cuando no se especifica el número de átomos de carbono, se propone C₁₋₆. Es especialmente preferido el grupo alquilo C₁₋₄. Un radical alquilo C₁₋₄ es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o *terc*-butilo.

- 25 El término «alquiloxi» significa grupos alcoxi de configuración lineal o ramificada. «Alquiloxi C₁₋₄» significa grupos alcoxi de configuración lineal o ramificada que tienen el número indicado de átomos de carbono. Alquiloxi C₁₋₄ es, por ejemplo, un metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares.

El cicloalquilo C₃₋₉ es un subgrupo de alquilo y se entiende que significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 3 a 9 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 C₄₋₈ es, por ejemplo, un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

- 35 El término «cicloalquiloxi C₃₋₉» significa grupos alcoxi de configuración cíclica que tienen el número indicado de átomos de carbono. Son cicloalquiloxi C₃₋₉, por ejemplo, un ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi y similares. Un grupo cicloalquiloxi generalmente es monocíclico, siempre que no se establezca otra cosa. Los grupos cicloalquiloxi están saturados siempre que no se establezca otra cosa.

Los términos «Arilo» o «Ar» significan un sistema de anillo aromático mono o policíclico que contiene átomos del 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.

40 El término «ariloxi» significa grupos alcoxi de un sistema de anillo aromático mono o policíclico que contiene átomos del anillo de carbono. Entre los ejemplos de grupos «arilo» se incluyen, pero sin limitaciones, feniloxi, 2-naftiloxi, 1-naftiloxi, bifeniloxi e indaniloxi, así como derivados sustituidos de los mismos. El ariloxi más preferido es el feniloxi.

«Heteroarilo» significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un heteroátomo de anillo deseleccionado 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 heteroarilo se incluyen: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoxazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizínilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, tiofenilo, isobencilfuranilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo y similares. En el caso de grupos heterociclilo y heteroarilo, se incluyen anillos y sistemas de anillos que contienen de 3 a 15 átomos, formando de 1 a 3 anillos.

El término «Hal» hace referencia a flúor, cloro, bromo y yodo. Generalmente, se prefieren bromo y flúor. El más preferido es el flúor cuando los halógenos se sustituyen en un grupo alquilo o alcoxi (p. ej., CF₃ y CF₃O).

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

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

Según se usa en este documento, 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.

Los compuestos de la presente invención 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 estas formas isoméricas de los compuestos de la presente invención. Algunos de los compuestos descritos en este documento contiene enlaces dobles olefínicos y, si no se especifica otra cosa, esto significa que incluye tanto isómeros geométricos E como 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 consideran dentro de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden separarse en los diastereoisómeros individuales mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada a partir de un solvente adecuado como, por ejemplo, metanol o acetato de etilo, o una mezcla de los mismos, o mediante cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. La estereoquímica absoluta puede determinarse 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 presente invención 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 de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

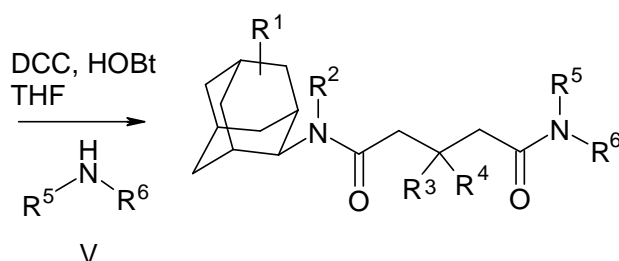
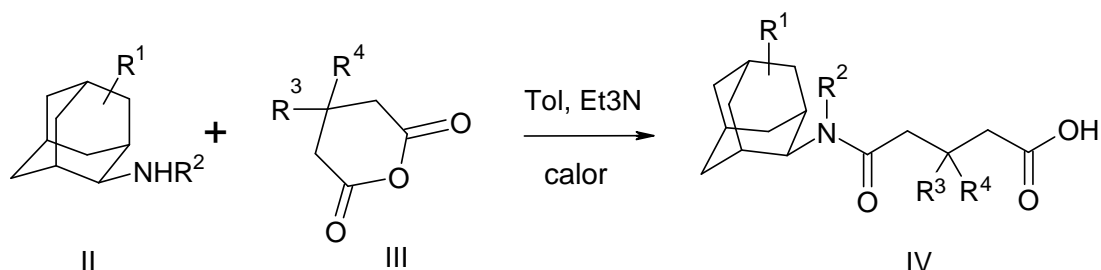
Mediante el término «solvato» se hace referencia a un hidrato, alcoholato u otro solvato de cristalización.

Los compuestos pueden prepararse mediante los métodos generales 1, 2 y 3, que se recogen a continuación. En todos los métodos preparativos, todas las materias primas son conocidas o pueden prepararse fácilmente a partir de materias primas conocidas.

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

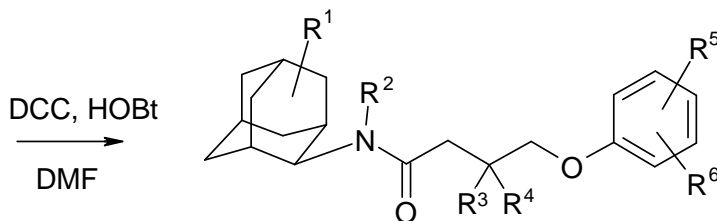
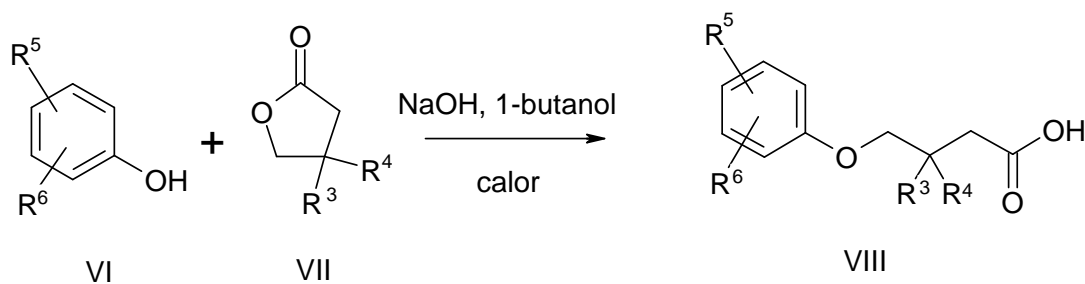
- a) (**método general 1**) una amina de fórmula II, donde R^1 y R^2 son como se define anteriormente, se hace reaccionar con un anhídrido de fórmula III, donde R^3 y R^4 son como se define anteriormente, para obtener un derivado de ácido carboxílico de fórmula IV, donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se define anteriormente y activar dicho derivado de ácido carboxílico con carbodiimidas convencionales, seguido por el tratamiento con una amina de fórmula V, donde R^5 y R^6 son como se define anteriormente,

5



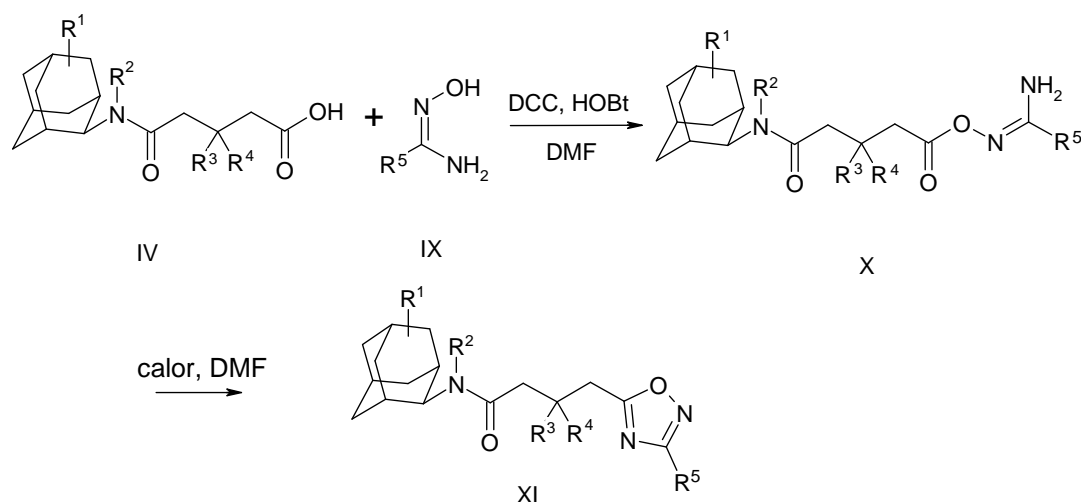
- b) (**método general 2**) un derivado de fenol de fórmula VI, donde R^5 y R^6 son como se define anteriormente, se hace reaccionar con una lactona de fórmula VII, donde R^3 y R^4 son como se define anteriormente, con calor para obtener un derivado de ácido carboxílico de fórmula IV, donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se define anteriormente, y el compuesto respectivo de fórmula I, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se define anteriormente, se obtiene mediante conjugación con amida en condiciones de conjugación de péptidos convencionales.

10



- c) (**método general 3**) un ácido carboxílico de fórmula IV, donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como anteriormente, se activa y hace reaccionar con una amidoxima de fórmula IX, donde R^5 es como se define anteriormente, para obtener una acilamidoxamina de fórmula X, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define anteriormente y ciclación a un oxadiazol de fórmula XI, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define anteriormente, se obtiene mediante calentamiento de dicha acilamidoxamina en DMF,

15



d) un resto R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y/o R^7 , como se define anteriormente, se convierte en otro resto R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y/o R^7 , por ejemplo, introduciendo un grupo alquilo, o

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

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

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

- 10 También puede obtenerse una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto de la presente invención aislando y/o tratando el compuesto de la presente invención obtenido mediante la reacción descrita con un ácido o una base.

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

20 Las materias primas para el proceso reivindicado también pueden, si se desea, obtenerse *in situ*, pero no aislándolas a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de la presente invención. Por otro lado, es posible realizar la reacción por pasos.

25 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-metilpirrolidiona (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenceno; 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.

- 35 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, controlando la reacción.

En función de las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción idóneos generalmente están dentro del intervalo comprendido entre 10 min y 48 horas.

Una base de un compuesto de la presente invención 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 el etanol, seguido de evaporación. Los ácidos idóneos para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o carboxílicos heterocíclicos monobásicos o polibásicos, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-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 plamítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftalenmono y disulfónicos o ácido laurilsulfúrico.

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

Por otro lado, los compuestos de la presente invención 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 dicitclohexilamonio; sales dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo, de sales con arginina o lisina.

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

Cada 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 β -HSD1. Por tanto, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad reductasa de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, que es responsable de la conversión de la cortisona en cortisol.

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

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

puede causar o contribuir a los síntomas de estas enfermedades y afecciones, si se presenta en cantidades excesivas.

Por tanto, una realización preferida de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento.

- 5 Una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento 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 la presente invención en una cantidad que sea eficaz para tratar dicha enfermedad.

En otro aspecto de la invención, se describe un método para retrasar la aparición 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 la presente invención en una cantidad eficaz para retrasar la aparición de 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.

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.

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

a) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la invención y

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

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención 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 función de las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos fármacos adicionales pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad utilizada normalmente de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa de forma simultánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere un producto de combinación que contenga estos fármacos adicionales y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de fórmula estructural I y uno o más fármacos diferentes se administran en diferentes programas

solapados. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención, el otro principio activo o ambos, puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado. Por consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos adicionales además del compuesto de la presente invención. Ejemplos de otros principios activos que se pueden administrar en combinación con un compuesto de la presente invención, bien por separado o bien en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero sin limitaciones: inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), agentes sensibilizadores a la insulina, incluyendo agonistas PPAR γ como las glitazonas (p. ej., troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona y similares) y otros ligandos PPAR, incluyendo agonistas dobles PPAR α/γ , como KRP-297, y agonistas PPAR α como gemfibrozilo, colfibrato, fenofibrato y bezafibrato, y biguanidas, como metformina y fenformina; insulina o miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina como tolbutamida, glipizida, meglitinida y materiales relacionados; inhibidores de α -glucosidasa, como acarbosa; antagonistas del receptor de glucagón como los descritos en los documentos WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 y WO 00/69810; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1, como los descritos en los documentos WO 00/42026 y WO 00/59887; GIP, miméticos de GIP como los descritos en el documento WO 00/58360, y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP como los descritos en el documento WO 01/23420; agentes reductores de los niveles de colesterol, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, rosuvastatina y otras estatinas), secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol y derivados dialquilaminoalquilo de un dextrano entrecruzado), alcohol nicotinilo, 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 δ , como los descritos en el documento WO 97/28149; compuestos antiobesidad como fenfluramina, dextenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, agonistas de los neuropéptidos Y1 o Y5, agonistas inversos y antagonistas del receptor CB 1, agonistas del receptor adrenérgico, agonistas del receptor de la melanocortina, en especial agonistas del receptor de melanocortina-4, antagonistas de ghrelina y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH); inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; agentes utilizados en afecciones inflamatorias distintos a los glucocorticoides, como la aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, azulfidina e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTB-1B); antihipertensores que incluyen aquellos que actúan sobre los sistemas angiotensina o renina, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II o inhibidores de renina, como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartán, cilxetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telnisartán y valsartán, e inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP). Las combinaciones anteriores incluyen un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más compuestos activos adicionales. Ejemplos no limitantes son combinaciones de compuestos de la presente invención con dos o más compuestos activos seleccionados entre biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de DP-IV y compuestos antiobesidad.

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 la invención 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 de la presente invención y un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por: inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV); agentes sensibilizadores a la insulina seleccionados entre el grupo compuesto por agonistas de PPAR γ , agonistas de PPAR α , agonistas dobles de PPAR α/γ y biguanidas; insulina y miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; inhibidores de α -glucosidasa; antagonistas del receptor de glucagón; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1; GIP, miméticos de GIP y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP; agentes reductores del nivel de colesterol seleccionados entre el grupo compuesto por inhibidores de la HMG-CoA reductasa, secuestradores, alcohol nicotinilo, 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 δ ; compuestos antiobesidad; inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; agentes antiinflamatorios, excluyendo glucocorticoides; inhibidores de la

5 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, cilexetilo, 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 la presente invención 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 isoleucina tiazolidida, NVP-DPP728, P32/98 y LAF 237.

10 Entre los compuestos antiobesidad que pueden combinarse con los compuestos de la presente invención 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 la presente invención, 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).

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

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

30 Entre los agonistas del receptor de melanocortina que pueden combinarse con los compuestos de la presente invención 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).

35 En otro aspecto de la invención se describe un método para tratar 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 de la presente invención y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

40 Más especialmente, en otro aspecto de la invención, se describe un método para tratar 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.

45 Incluso más especialmente, en otro aspecto de la invención se describe un método para tratar 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.

50 En otro aspecto de la invención se describe un método para reducir el 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 de la presente invención y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

En otro aspecto de la invención se describe un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención 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.

5 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.

10 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 retrasar la aparición 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 además comprende la administración de un inhibidor de la absorción de colesterol.

15 Más especialmente, en otro aspecto de la invención se describe un método para retrasar la aparición 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.

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

35 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, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos sólidos, líquidos o semilíquidos, y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma farmacéutica adecuada.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que consiga 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.

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

Comprimidos:

50 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):

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

Supositorios (por vía rectal y vaginal):

10 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.

15 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 farmacéutica adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos según la invención a esta forma farmacéutica comprende la adición de uno o más compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticos activos distintos a los compuestos según la invención. Entre las etapas idóneas de procesamiento se incluyen, pero sin limitaciones, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los medios mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la técnica a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición. A este respecto, los principios activos son, 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 farmacéuticos activos distintos a los compuestos según la invención, que se describen en este documento.

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

40 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 alquileo, 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.

45 Si se desea, pueden añadirse agentes de desintegración, como los almidones mencionados anteriormente y también almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato cálcico y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados, que, si se desea, sean resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas
50 en solución y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma farmacéutica que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, 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 recubrimientos 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.

5 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, estabilizantes 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.

20 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 compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos 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 compuestos activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales y soluciones alcalinas hidrosolubles. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos, como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen ácidos grasos, por ejemplo, el aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, 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, CO₂ o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso, pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables como, por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

Entre las preparaciones farmacéuticas posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos de una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Las bases idóneas para supositorios 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 parafínicos.

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 ácido 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.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de la presente invención mencionados anteriormente. En general, estos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de la presente invención, que se convierten fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido de la presente invención. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed., H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Las preparaciones farmacéuticas pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, por «cantidad eficaz» se entiende la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica en 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 de 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 determinado 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, félicos, 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 farmacéutica 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 recomienda 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.

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

Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «proceso habitual» significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario se añade agua y, si es necesario se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo y diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de NaHCO₃ 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)⁺

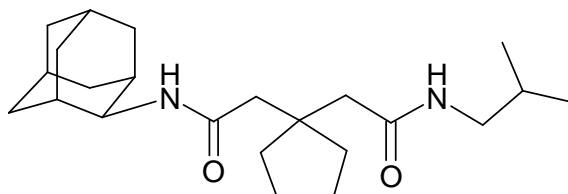
5 Lista de abreviaturas y acrónimos:

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-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona; DMF: NN-dimetilformamida, DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforil-azida; EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol (100%), Et₂O: éter dietílico; Et₃H: 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.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante los métodos generales 1, 2 y 3 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.

15 **Ejemplo 1 (método general 1)**

Síntesis de N-adamantan-2-il-2-[1-(isobutilcarbamoil-metil)-ciclopentil]-acetamida y análogos



h-11β-HSD-1 IC₅₀ = 9 nM

20 Etapa A: Una mezcla de 2-adamantilamina (2,8 g, 15 mmol), anhídrido (3,0 g, 18 mmol) y trietilamina (2 ml, 15 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. La reacción se concentró y el residuo se filtró sobre un lecho corto de gel de sílice. El residuo se trituroó en Et₂O y el precipitado se filtró y secó al vacío para obtener 4,8 g (69%) de un sólido blanco.

HPLC-EM (M+H⁺) = 320,4

25 Etapa B: Se añadieron isopropilamina (31 μl, 0,3 mmol) y HOBt (46 mg, 0,3 mmol) a una solución del ácido preparado anteriormente (100 mg, 0,3 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se enfrió a -5°C y se añadió gota a gota una solución de DCC (64 mg, 0,3 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado de urea formado se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener 117 mg de un polvo blanco (24%).

30 HPLC-EM (M+H⁺) 375,5; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 6 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,25 (s, 2H), 2,23 (s, 2H), 1,95-1,41 (m, 22H), 0,86 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplos preparados con el método 1:

Ejemplos	Masa (EMCL)
N-adamantan-2-il-2-[1-(isobutilcarbamoil-metil)-ciclopentil]-acetamida	M+1 = 375,3
Ácido 4-(adamantan-2-ilcarbamoil)-3,3-dimetil-butírico	M+1 = 294,2
Acido [1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-acético	M+1 = 320,1

ES 2 442 518 T3

(continuación)

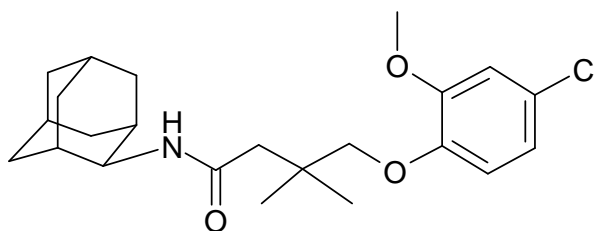
Ejemplos	Masa (EMCL)
Ácido [1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclohexil]-acético	M+1 = 334,2
2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida	M+1 = 413,3
2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-bencil-N-metil-acetamida	M+1 = 423,4
2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-(2-metoxi-fenil)-acetamida	M+1 = 425,3
2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida	M+1 = 425,3
2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-(4-fluoro-bencil)-acetamida	M+1 = 427,4
2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-piridin-2-ilmetil-acetamida	M+1 = 410,3
2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-tiazol-2-il-acetamida	M+1 = 402,4
2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-isobutil-acetamida	M+1 = 375,4
2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-ciclopropil-acetamida	M+1 = 359,3
N-adamantan-2-il-2-[1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-ciclopentil]-acetamida	M+1 = 373,3
Ácido {1-[(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-metil]-ciclohexil}-acético	M+1 = 350,1
Adamantan-2-ilamida ciclopropilamida del ácido 3,3-dimetil-pentanodioico	M+1 = 333,2
Adamantan-2-ilamida del ácido 3,3-dimetil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-5-oxo-pentanoico	M+1 = 376,3
Adamantan-2-ilamida del ácido 5-(4-etil-piperazin-1-il)-3,3-dimetil-5-oxo-pentanoico	M+1 = 390,2
Adamantan-2-ilamida piperidin-1-ilamida del ácido 3,3-dimetil-pentanodioico	M+1 = 376,3
N-adamantan-2-il-2-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil}-acetamida	M+1 = 416,1
N-adamantan-2-il-2-{1-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil}-acetamida	M+1 = 430,2
N-adamantan-2-il-2-{1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclopentil}-acetamida	M+1 = 402,2
N-adamantan-2-il-2-{1-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclopentil}-acetamida	M+1 = 416,3
N-adamantan-2-il-2-[1-(piperidin-1-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-acetamida	M+1 = 402,2
2-(1-ciclopropilcarbamoilmetil-ciclopentil)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-acetamida	M+1 = 375,2

(continuación)

Ejemplos	Masa (EMCL)
2-(1-ciclopropilcarbamoilmetil-ciclopentil)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-acetamida	M+1 = 376,3
N-adamantan-2-il-2-(1-ciclopropilcarbamoilmetil-ciclohexil)-acetamida	M+1 = 373,3
Adamantan-2-ilamida del ácido 3,3-dimetil-5-((S)-3-metil-piperidin-1-il)-5-oxo-pentanoico	M+1 = 375,1
Adamantan-2-ilamida del ácido 3,3-dimetil-5-((R)-3-metil-piperidin-1-il)-5-oxo-pentanoico	M+1 = 375,1
N-adamantan-2-il-2-{1-[2-((S)-3-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclopentil}-acetamida	M+1 = 401,3
N-adamantan-2-il-2-{1-[2-((R)-3-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclopentil}-acetamida	M+1 = 401,3
N-adamantan-2-il-2-{1-[2-((S)-3-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil}-acetamida	M+1 = 415,3
N-adamantan-2-il-2-{1-[2-((R)-3-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil}-acetamida	M+1 = 415,3
Ciclopropilamida (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 3,3-dimetil-pentanodioico	M+1 = 349,2

Ejemplo 2 (método general 2)

5 Síntesis de N-adamantan-2-il-4-(4-cloro-2-metoxi-fenoxi)-3,3-dimetil-butiramida y análogos

h-11 β -HSD-1 IC₅₀ = 45 nM

10 Etapa A: Se agitó una mezcla de fenol (65 g, 0,4 mol) y NaOH (16 g, 0,4 mol) en 1-butanol (160 g) a 130-140°C y se destiló de la mezcla butanol/H₂O. Se añadió de inmediato la lactona (62,4 g, 0,54 mol). La temperatura se elevó a 160-170°C durante 10 h. Tras enfriar a 80°C, se añadió agua seguida de la adición de HCl 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo de color marrón se destiló al vacío para obtener un aceite amarillo que cristaliza con el tiempo (110 g, 33%).

15 Etapa B: Se añadió gota a gota una solución de DCC (166 mg, 0,80 mmol) en THF (1 ml) a una mezcla de 2-adamantilamina (151 mg, 0,80 mmol), el ácido carboxílico (200 mg, 0,73 mmol), HOBT (108 mg, 0,8 mmol) y trietilamina (110 μ l, 0,80 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con una solución de NaOH 1 N, agua, sal muera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener un polvo blanco (297 mg, 64%).

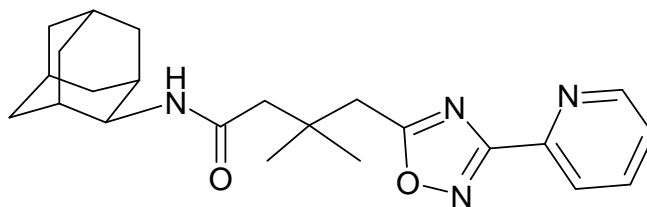
HPLC-EM (M+H⁺) 406,9; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 3,85 (d, J = 7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 2,25 (s, 2H), 1,98-1,46 (m, 14H), 1,06 (s, 6H).

Ejemplos preparados con el método 2:

Ejemplos	Masa (EMCL)
N-adamantan-2-il-4-(4-cloro-2-metoxi-fenoxi)-3,3-dimetil-butiramida	M+1 = 406,1
N-adamantan-2-il-4-(2-cloro-fenoxi)-3,3-dimetil-butiramida	M+1 = 376,1
N-adamantan-2-il-4-(2,4-dicloro-fenoxi)-3,3-dimetil-butiramida	M+1 = 410,1

5 Ejemplo 3 (método general 3)

Síntesis de N-adamantan-2-il-3,3-dimetil-4-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butiramida y análogos



h-11β-HSD-1 IC₅₀ = 57 nM

- 10 Etapa A: Se añadieron HOBt (110 mg, 0,8 mmol) y DCC (168 mg, 0,8 mmol) a una solución de ácido (200 mg, 0,6 mmol) y amidoxima (69 mg, 0,6 mmol) en una mezcla de solventes DCM/DMF (9/1) (3,3 ml) a -10°C. La reacción se agitó a -10°C durante 20 min y 2 h a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron al vacío; se añadió EtOAc al residuo y el precipitado resultante se eliminó por filtración. El filtrado orgánico se lavó con una solución de NaHCO₃, agua, una solución de NaHSO₄ 0,5 N, sal muera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró.

HPLC-EM (M+H⁺) = 413,5

- 15 Etapa B: Se calentó una solución de acilamidoxima (185 mg, 0,49 mmol) en DMF (3 ml) a 110°C durante 48 h. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante EMCL preparativo para obtener 5 mg (2,8%) de un polvo blanco.

HPLC-EM (M+H⁺) 395,5; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,78 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 3,89 (d, J = 7 Hz, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,02-1,48 (m, 14H), 1,10 (s, 6H).

20 Ejemplos preparados con el método 3:

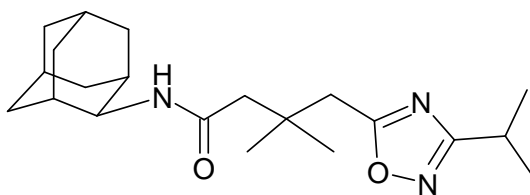
Ejemplos	Masa (EMCL)
N-adamantan-2-il-4-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3,3-dimetil-butiramida	M+1 = 358,2
N-adamantan-2-il-4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3,3-dimetil-butiramida	M+1 = 360,2
N-adamantan-2-il-3,3-dimetil-4-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butiramida	M+1 = 395,2
N-adamantan-2-il-3,3-dimetil-4-(3-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butiramida	M+1 = 408,2

(continuación)

Ejemplos	Masa (EMCL)
N-adamantan-2-il-3,3-dimetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butiramida	M+1 = 408,2
N-adamantan-2-il-4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,3-dimetil-butiramida	M+1 = 424,2
N-adamantan-2-il-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,3-dimetil-butiramida	M+1 = 428,2
N-adamantan-2-il-2-[1-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida	M+1 = 384,3
N-adamantan-2-il-2-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida	M+1 = 386,3
N-adamantan-2-il-2-[1-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida	M+1 = 421,3
N-adamantan-2-il-2-[1-(3-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida	M+1 = 434,4
N-adamantan-2-il-2-[1-(3-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida	M+1 = 434,4
N-adamantan-2-il-2-[1-(3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida	M+1 = 450,3

Ejemplo 4: ensayos: medida de las constantes de inhibición

- 5 La enzima 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1(11beta-HSD1) humana recombinante se expresó en *E. coli*. Las fracciones de microsomas hepáticos de ratón se obtuvieron de TEBU.
- El ensayo de la enzima 11beta-HSD1 se realizó en placas de microvaloración de 96 pocillos en un volumen total de 100 µl que contenían tampón Hepes 30 mM, pH 7,4 con EDTA 1 mM, sustrato mezcla de cortisona/NADPH (200 nM/200 µM), G-6-P (1 mM) e inhibiciones en diluciones seriadas. Las reacciones se iniciaron con la adición de 10 µl de 11beta-HSD1 (3 µg) de *E. coli*, o bien como fracciones de microsomas de hígado de rata y ratón (2,5 µg). Después de mezclar, las placas se agitaron durante 150 minutos a 37°C. Las reacciones se terminaron con 10 µl de una solución de parada de ácido 18-beta-glicirretínico. Las determinaciones de los niveles de cortisol en las preparaciones de 11beta-HSD1 se siguieron mediante tecnología de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF, por sus siglas en inglés) (ensayo de cortisol HTRF de Cis bio internacional).
- 10
- 15 La actividad se expresa en % del control o concentración que inhibe el 50% de la actividad enzimática (IC₅₀).
- N-adamantan-2-il-2-[1-(isobutilcarbamoil-metil)-ciclopentil]-acetamida: h-11β-HSD-1 IC₅₀ = 9 nM
 - N-adamantan-2-il-4-(4-cloro-2-metoxi-fenoxi)-3,3-dimetil-butiramida: h-11β-HSD-1 IC₅₀ = 45 nM
 - N-adamantan-2-il-3,3-dimetil-4-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butiramida: h-11β-HSD-1 IC₅₀ = 57 nM
 - N-adamantan-2-il-4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3,3-dimetil-butiramida: h-11β-HSD-1 IC₅₀ = 9 nM



Ejemplo 5: Viales para inyección

5 Una solución de 100 g de un compuesto 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 compuesto activo.

Ejemplo 6: Supositorios

10 Una mezcla de 20 g de un compuesto 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 compuesto activo.

Ejemplo 7: Solución

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

15 Ejemplo 8: Pomada

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

Ejemplo 9: Comprimidos

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

Ejemplo 10: Comprimidos recubiertos

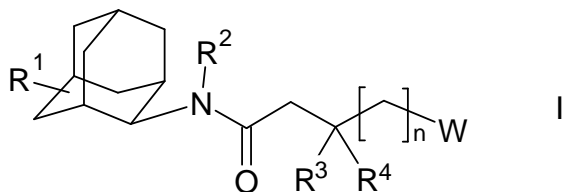
De forma análoga al ejemplo previo, se prensaron los comprimidos y, a continuación, se recubrieron de forma habitual usando un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

25 Ejemplo 12: Cápsulas

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I



donde el resto adamantilo está mono, di o trisustituido con R^1 y

- 5 R^1 es H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquiloxi, ariloxi, Hal, OR^7 , SR^7 , $N(R^7)_2$, NO_2 , CN , $(CH_2)_mCOOR^7$, $(CH_2)_mCON(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $NR^7CON(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, COR^7 , $COAr$, SO_2NH_2 , OSO_3R^7 , SO_2R^7 , SO_3R^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $OCOR^7$ u $OCON(R^7)_2$,

R^2 es H o alquilo,

- 10 R^3 , R^4 son independientemente entre sí H, Hal, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4} , o R^3 , R^4 y el C al que está unidos forman un cicloalquilo C_{3-9} o un cicloalquiloxi C_{3-9} ; y R^3 , R^4 o el anillo cicloalquilico o cicloalquilóxico están opcionalmente mono, di o trisustituido con R^5 o R^6 .

W es arilo, heteroarilo, ariloxi, alcoxi o tioarilo, opcionalmente mono, di o trisustituido con R^5 o R^6 , o W se selecciona entre el grupo compuesto por $COOR^5$, COR^5 , $CHOHR^5$, SO_2R^5 , $SO_2NR^5R^6$, $CO_2NR^5R^6$ y $CONR^5R^6$,

- 15 R^5 , R^6 son independientemente entre sí H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquiloxi, ariloxi, Hal, OR^7 , SR^7 , $N(R^7)_2$, NO_2 , CN , $(CH_2)_mCOOR^7$, $(CH_2)_mCON(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $NR^7CON(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, COR^7 , $COAr$, SO_2NH_2 , OSO_3R^7 , SO_2R^7 , SO_3R^7 o $SO_2N(R^7)_2$,

R^7 H o alquilo, donde opcionalmente se han sustituido 1-7 átomos de H por Hal,

n es 1 o 2,

- 20 m 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

y las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de los mismos, incluido sus mezclas en todas las proporciones con la condición de que el compuesto de fórmula I no sea N-adamantan-1-il-4-fenil-butiramida, ácido 4-(adamantan-1-ilcarbamoil)-3-metil-butírico o ácido 4-(adamantan-1-ilcarbamoil)-butírico.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que W es $CONR^5R^6$, oxadiazolilo o fenoxi sustituidos con R^5 y R^6 ,

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

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 y R^4 son independientemente entre sí Hal o metilo, o R^3 , R^4 y el C al que están unidos forman un ciclopentilo o un ciclohexilo,

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

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es H, Hal, OR^7 , SR^7 , $N(R^7)_2$, CN , $(CH_2)_mCOOR^7$, $(CH_2)_mCON(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $NR^7CON(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, COR^7 , SO_2NH_2 , OSO_3R^7 , SO_2R^7 , SO_3R^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $OCOR^7$ u $OCON(R^7)_2$,

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

5. Compuesto según la reivindicación 1, R^2 es H o Me,

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

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

5 R^1 es H , Hal , OR^7 , SR^7 , $N(R^7)_2$, CN , $(CH_2)_mCOOR^7$, $(CH_2)_mCON(R^7)_2$, NR^7COR^7 , $NR^7CON(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, COR^7 , SO_2NH_2 , OSO_3R^7 , SO_2R^7 , SO_3R^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $OCOR^7$ o $OCON(R^7)_2$,

R^2 es H o Me ,

R^3 , R^4 son independientemente entre sí Hal o metilo, o R^3 , R^4 y el C al que están unidos forman un ciclopentilo o un ciclohexilo,

W es $CONR^5R^6$, oxadiazolilo o fenoxi sustituido por R^5 y R^6 ,

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

7. Compuesto según las reivindicaciones 1 seleccionado entre el grupo compuesto por

- a) N-adamantan-2-il-2-[1-(isobutilcarbamoil-metil)-ciclopentil]-acetamida
- b) Ácido 4-(adamantan-2-ilcarbamoil)-3,3-dimetil-butírico
- 15 c) Ácido [1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-acético
- d) Ácido [1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclohexil]-acético
- e) 2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida
- f) 2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-bencil-N-metil-acetamida
- g) 2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-(2-metoxi-fenil)-acetamida
- 20 h) 2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida
- i) 2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-(4-fluoro-bencil)-acetamida
- j) 2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-piridin-2-ilmetil-acetamida
- k) 2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-tiazol-2-il-acetamida
- l) 2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-isobutil-acetamida
- 25 m) 2-[1-(adamantan-2-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-N-ciclopropil-acetamida
- n) N-adamantan-2-il-2-[1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-ciclopentil]-acetamida
- o) Ácido {1-[(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-metil]-ciclohexil}-acético
- p) Adamantan-2-ilamida ciclopropilamida del ácido 3,3-dimetil-pentanodioico
- q) Adamantan-2-ilamida del ácido 5-(4-etil-piperazin-1-il)-3,3-dimetil-5-oxo-pentanoico
- 30 r) Adamantan-2-ilamida piperidin-1-ilamida del ácido 3,3-dimetil-pentanodioico
- s) 2-(1-ciclopropilcarbamoilmetil-ciclopentil)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-acetamida
- t) 2-(1-ciclopropilcarbamoilmetil-ciclopentil)-N-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-acetamida
- u) N-adamantan-2-il-2-(1-ciclopropilcarbamoilmetil-ciclohexil)-acetamida

- v) Ciclopropilamida (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 3,3-dimetil-pentanodioico
- w) N-adamantan-2-il-4-(4-cloro-2-metoxi-fenoxi)-3,3-dimetil-butiramida
- x) N-adamantan-2-il-4-(2-cloro-fenoxi)-3,3-dimetil-butiramida
- y) N-adamantan-2-il-4-(2,4-dicloro-fenoxi)-3,3-dimetil-butiramida
- 5 z) N-adamantan-2-il-4-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3,3-dimetil-butiramida
- aa) N-adamantan-2-il-4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3,3-dimetil-butiramida
- bb) N-adamantan-2-il-3,3-dimetil-4-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butiramida
- cc) N-adamantan-2-il-3,3-dimetil-4-(3-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butiramida
- dd) N-adamantan-2-il-3,3-dimetil-4-(3-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-butiramida
- 10 ee) N-adamantan-2-il-4-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,3-dimetil-butiramida
- ff) N-adamantan-2-il-4-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3,3-dimetil-butiramida
- gg) N-adamantan-2-il-2-[1-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida
- hh) N-adamantan-2-il-2-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida
- ii) N-adamantan-2-il-2-[1-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida
- 15 jj) N-adamantan-2-il-2-[1-(3-m-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida
- kk) N-adamantan-2-il-2-[1-(3-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-ciclopentil]-acetamida
- ll) N-adamantan-2-il-2-[1-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-ciclopentil]-acetamida

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

20 **8.** Compuesto seleccionado entre el grupo compuesto

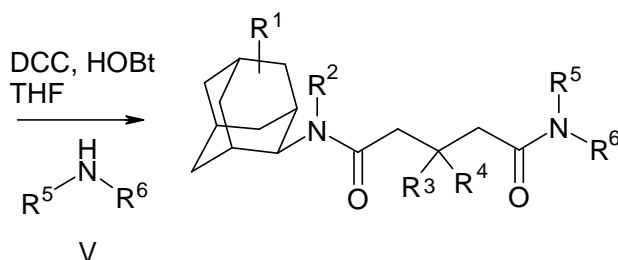
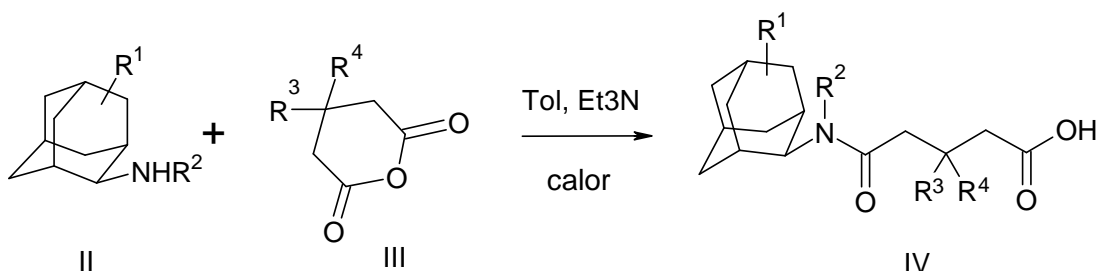
- a) Adamantan-2-ilamida del ácido 3,3-dimetil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-5-oxo-pentanoico
- b) N-adamantan-2-il-2-[1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil]-acetamida
- c) N-adamantan-2-il-2-[1-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil]-acetamida
- d) N-adamantan-2-il-2-[1-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclopentil]-acetamida
- 25 e) N-adamantan-2-il-2-[1-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclopentil]-acetamida
- f) N-adamantan-2-il-2-[1-(piperidin-1-ilcarbamoilmetil)-ciclopentil]-acetamida
- g) Adamantan-2-ilamida del ácido 3,3-dimetil-5-((S)-3-metil-piperidin-1-il)-5-oxo-pentanoico
- h) Adamantan-2-ilamida del ácido 3,3-dimetil-5-((R)-3-metil-piperidin-1-il)-5-oxo-pentanoico
- i) N-adamantan-2-il-2-[1-[2-((S)-3-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclopentil]-acetamida
- 30 j) N-adamantan-2-il-2-[1-[2-((R)-3-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclopentil]-acetamida
- k) N-adamantan-2-il-2-[1-[2-((S)-3-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil]-acetamida

l) N-adamantan-2-il-2-{1-[2-((R)-3-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil}-acetamida

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

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

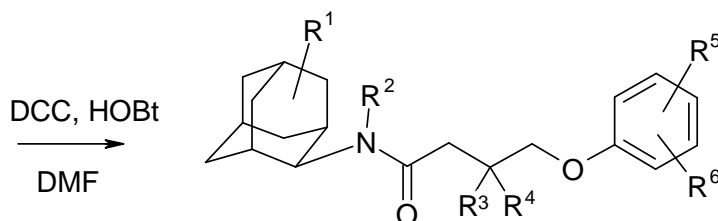
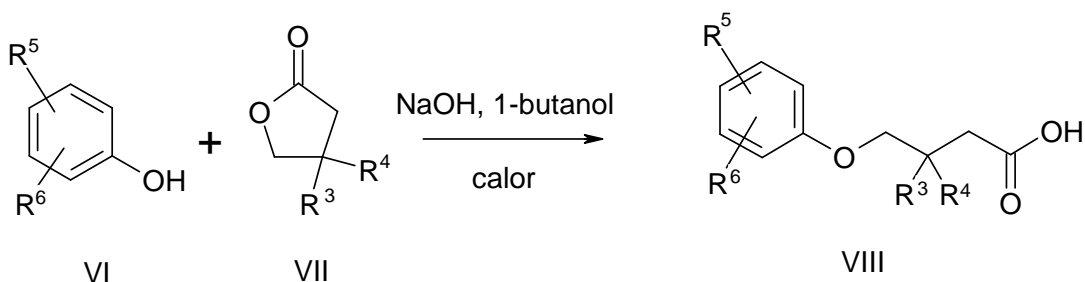
- 5 a) una amina de fórmula II, donde R^1 y R^2 son como se define anteriormente, se hace reaccionar con un anhídrido de fórmula III, donde R^3 y R^4 son como se define anteriormente, para obtener un ácido carboxílico derivado de fórmula IV, donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se define anteriormente y activar dicho derivado de ácido carboxílico con carbodiimidas convencionales, seguido por el tratamiento con una amina de fórmula V, donde R^5 y R^6 son como se define anteriormente,



10

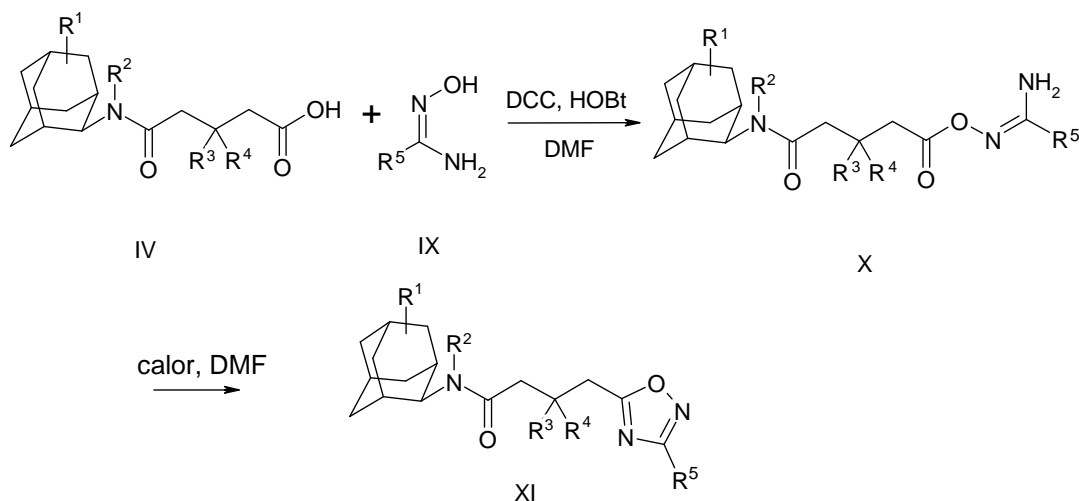
- b) un derivado fenol de fórmula VI, donde R^5 y R^6 son como se define anteriormente, se hace reaccionar con una lactona de fórmula VII, donde R^3 y R^4 son como se define anteriormente, con calor para obtener un derivado de ácido carboxílico de fórmula IV, donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se define anteriormente, y el compuesto respectivo de fórmula I, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se define anteriormente, se obtiene mediante conjugación con amida en condiciones de conjugación de péptidos convencionales,

15



- c) un ácido carboxílico de fórmula IV, donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se define anteriormente, se activa y hace reaccionar con una amidoxima de fórmula IX, donde R^5 es como se define anteriormente, para obtener una acilamidoxamina de fórmula X, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define anteriormente, y

ciclación a un oxadiazol de fórmula XI, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define anteriormente, se obtiene mediante calentamiento de dicha acilamidoxamina en DMF,



- 5 d) un resto R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y/o R^7 , como se define en la reivindicación 1, se convierte en otro resto R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y/o R^7 , por ejemplo, introduciendo un grupo alquilo, o
- e) un compuesto de fórmula I se aísla y/o trata con un ácido o base, para obtener la sal del mismo.
- 10 10. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento.
11. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que estén causadas, mediadas y/o se propaguen por niveles
- 15 12. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8 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
- 20 13. Composición farmacéutica caracterizada porque contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8.
- 25 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, caracterizada porque contiene uno o más compuestos adicionales, seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y compuestos farmacéuticamente activos aceptables distintos a los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8.
- 30 15. Conjunto (kit) compuesto de envases separados de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8 y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales distintos de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8.
16. Proceso para la fabricación de una composición farmacéutica, caracterizado porque uno o más compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y compuestos farmacéuticamente activos sólidos, líquidos o semilíquidos distintos a los compuestos según las reivindicaciones 1 a 8, se convierten en una forma farmacéutica adecuada.