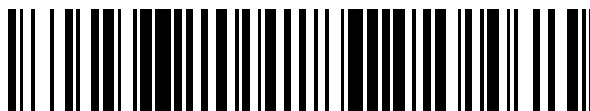


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 515 095**

51 Int. Cl.:

C07D 213/06 (2006.01)

C07D 213/24 (2006.01)

C07D 213/72 (2006.01)

C07D 207/02 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2005** **E 05742013 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014** **EP 1751108**

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

30 Prioridad:

29.04.2004 US 834459

14.10.2004 US 965591

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2014

73 Titular/es:

ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US

72 Inventor/es:

LINK, JAMES T.;
PLIUSHCHEV, MARINA A.;
ROHDE, JEFFREY J.;
WODKA, DARIUSZ;
PATEL, JYOTI R. y
SHUAI, QI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 515 095 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 adamantil acetamida como inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1

5 **Campo de la invención**

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

Antecedentes de la invención

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

La diabetes melitus se caracteriza por una elevación de los niveles de glucosa en plasma (hiperglucemia) en ayunas o después de la administración de glucosa durante un ensayo de tolerancia a glucosa. Aunque esta enfermedad puede producirse por diversos factores subyacentes generalmente se agrupa en dos categorías, la diabetes de Tipo 1 y de Tipo 2. La diabetes de Tipo 1, también denominada Diabetes Melitus Insulinodependiente ("DMID"), se produce por una reducción de la producción y secreción de insulina. En la diabetes de tipo 2, denominada también diabetes melitus no insulinodependiente, o DMNID, la resistencia a la insulina es un factor patógeno significativo en el desarrollo de hiperglucemia. Tópicamente, los niveles de insulina en los pacientes con diabetes de tipo 2 están elevados (es decir, hiperinsulinemia), pero este aumento compensatorio no es suficiente para superar la resistencia a la insulina. La hiperglucemia persistente o no controlada en la diabetes melitus tanto de tipo 1 como de tipo 2 está asociada con una frecuencia aumentada de complicaciones macrovasculares y/o microvasculares incluyendo aterosclerosis, cardiopatía coronaria, enfermedad vascular periférica, ictus, nefropatía, neuropatía y retinopatía.

La resistencia a la insulina, incluso en ausencia de hiperglucemia profunda, es un componente del síndrome metabólico. Recientemente, se han establecido criterios de diagnóstico para el síndrome metabólico. Para calificar a un paciente como que tiene síndrome metabólico, deben cumplirse tres de los cinco criterios siguientes: presión arterial elevada, por encima de 130/85 mmHg, glucemia en ayunas por encima de 110 mg/dl, obesidad abdominal por encima de 101,60 cm (40") (en hombres) o 88,90 cm (35") (en mujeres) de circunferencia de cintura, y cambios lipídicos en sangre definidos por un aumento en triglicéridos por encima de 150 mg/dl o colesterol HDL disminuido por debajo de 40 mg/dl (en hombres) o 50 mg/dl (en mujeres). Actualmente se calcula que 50 millones de adultos, solo en los Estados Unidos, cumplen estos criterios. Esa población, tanto si desarrolla como si no, diabetes melitus palpable, tiene un riesgo aumentado de desarrollar las complicaciones macrovasculares y microvasculares de la diabetes de tipo 2 indicadas anteriormente.

Los tratamientos disponibles para la diabetes de tipo 2 tienen limitaciones reconocidas. La dieta y el ejercicio físico pueden tener efectos beneficiosos profundos en los pacientes con diabetes de tipo 2, pero su cumplimiento es malo. Incluso en pacientes que tienen un buen cumplimiento, pueden necesitarse otras formas de terapia para mejorar adicionalmente el metabolismo de glucosa y de lípidos.

Otra estrategia terapéutica es aumentar los niveles de insulina para superar la resistencia a la insulina. Esto puede conseguirse a través de la inyección directa de insulina o a través de la estimulación de la secreción de insulina endógena en células beta pancreáticas. Las sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida y glipicida) o la meglitinida son ejemplos de fármacos que estimulan la secreción de la insulina (es decir, secretagogos de insulina) aumentando de este modo las concentraciones de insulina en la circulación de un modo suficientemente alto para estimular a los tejidos resistentes a la insulina. Sin embargo, la insulina y los secretagogos de insulina pueden conducir a concentraciones de glucosa peligrosamente bajas (es decir hipoglucemia). Además, los secretagogos de insulina frecuentemente pierden fuerza terapéutica a lo largo del tiempo.

Dos biguanidas, la metformina y la fenformina, pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa en pacientes diabéticos. Sin embargo, el mecanismo de acción no se comprende del todo. Ambos compuestos pueden conducir a acidosis láctica y a efectos secundarios gastrointestinales (por ejemplo, náuseas o diarrea).

Los inhibidores de alfa glucosidasa (por ejemplo, acarbosa) pueden retrasar la absorción de carbohidratos del intestino después de las comidas, lo que a su vez puede reducir los niveles de glucemia, particularmente en el periodo postprandial. Al igual que las biguanidas, estos compuestos también pueden producir efectos secundarios

gastrointestinales.

Las glitazonas (es decir, 5-benciltiazolidin-2,4-dionas) son una nueva clase de compuestos utilizados en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Estos agentes pueden reducir la resistencia a la insulina en múltiples tejidos, disminuyendo de este modo la glucemia. El riesgo de hipoglucemia también puede evitarse. Las glitazonas modifican la actividad del Receptor Activado por Proliferadores del Peroxisoma ("PPAR") de subtipo gamma. Actualmente se piensa que el PPAR es la diana terapéutica primaria para el mecanismo de acción principal para los efectos beneficiosos de estos compuestos. Otros moduladores de la familia de proteínas PPAR están actualmente en desarrollo para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y/o dislipidemia. Las glitazonas comercializadas presentan efectos secundarios, incluyendo aumento de peso corporal y edema periférico.

Se necesitan tratamientos adicionales para normalizar los niveles de glucemia en pacientes con diabetes melitus. Se están explorando otras estrategias terapéuticas. Por ejemplo, se están realizando investigaciones en lo que respecta a análogos del Péptido 1 Similar a Glucagón ("GLP-1") e inhibidores de Dipeptidil Peptidasa IV ("DPP-IV") que aumentan la secreción de insulina. Otros ejemplos incluyen: inhibidores de enzimas clave implicadas en la producción y secreción de glucosa hepática (por ejemplo, inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa) y en la modulación directa de enzimas implicadas en la señalización de la insulina (por ejemplo, Proteína Tirosina Fosfatasa-1B, o "PTP-1B").

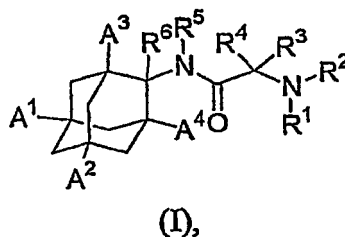
Otro método de tratamiento o tratamiento profiláctico de la diabetes melitus incluye el uso de inhibidores de la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de Tipo 1 (11 β -HSD1). Dichos métodos se analizan en J. R. Seckl *et al*, Endocrinology, 142: 1371-1376, 2001 y en referencias citadas en su interior. Los glucocorticoides son hormonas esteroideas que son fuertes reguladores del metabolismo de la glucosa y de lípidos. La acción glucocorticoidea excesiva puede conducir a la resistencia a la insulina, a la diabetes de tipo 2, a dislipidemia, a obesidad abdominal aumentada y a hipertensión. Los glucocorticoides circulan en la sangre en una forma activa (es decir cortisol en seres humanos) y en una forma inactiva (es decir, cortisona en seres humanos). La 11 β -HSD1, que se expresa altamente en el hígado y en el tejido adiposo, convierte la cortisona en cortisol conduciendo a una concentración local más alta de cortisol. La inhibición de la 11 β -HSD1 impide o disminuye la amplificación específica tisular de la acción glucocorticoidea confiriendo de este modo efectos beneficiosos sobre la presión sanguínea y sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos.

Por tanto, la inhibición de la 11 β -HSD1 beneficia a los pacientes que padecen diabetes de tipo 2 no insulino dependiente, resistencia a insulina, obesidad, trastornos lipídicos, síndrome metabólico, y otras enfermedades y afecciones mediadas por una acción glucocorticoidea excesiva.

Como técnica anterior, se conocen amidas tetrapeptídicas N-adamantil sustituidas del documento US-A-4273704 para su uso como analgésicos. Las amidas tetrapeptídicas de adamantilo se conocen del documento US-A-4514332 para el tratamiento de la hipertensión. El documento EP-A-0 215 297 desvela amidas dipeptídicas de alanina sustituidas como analgésicos o agentes antihipertensivos. Hong, Feng *et al*; "Synthesis and Biological Studies of Novel Neurotensin(8-13) Mimetics" Bioorganic & Medicinal Chemistry (2002), 10(12), 3849-3858 CODEN: BMECEP; ISSN: 0968-0896, 2002, XP002338359) desvelan peptidomiméticos que son miméticos de neurotensina. Algunos de los compuestos en dicho documento son peptidomiméticos que contienen un anillo de adamantano y sus productos intermedios. Pirkle W. H. *et al*, "Use of Intercalative Effects to Enhance Enantioselectivity Chiral Stationary Phase Design", Journal of Chromatography, Biomedical Applications, Elsevier Science Publishers B. V. Amsterdam, NL, vol. 641, 1993, páginas 11-19, XP000564275, desvelan el diseño de la fase estacionaria quiral usando derivados de prolina. El documento EP-A-0 697 403 desvela derivados de glicinamida como agonistas de receptores de colecistoquinina para el tratamiento de diversas afecciones, por ejemplo determinados trastornos del comportamiento alimenticio. El documento EP-A-0 564 924 desvela derivados de 2-oxoetil como inmunosupresores. El documento WO2004/056744, publicado el 8 de julio de 2004, desvela adamantil acetamidas como inhibidores de la hidroxiesteroide deshidrogenasa.

Sumario de la invención

Un aspecto de la presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I)



donde
o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde

A^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquil-NH-alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, $-NR^7-[C(R^8R^9)]_n-C(O)-R^{10}$, $-O-(C(R^{11}R^{12}))_p-C(O)-R^{13}$, $-N(R^{15}R^{16})$, $-CO_2R^{17}$, $-C(O)-N(R^{18}R^{19})$, $-C(R^{20}R^{21})-OR^{22}$ y $-C(R^{23}R^{24})-N(R^{25}R^{26})$;

cada uno de A^2 , A^3 y A^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo NH-alquilo, alquil-carbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, halógeno, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, $-NR^7-[C(R^8R^9)]_n-C(O)-R^{10}$, $-O-[C(R^{11}R^{12}))_p-C(O)-R^{13}$, $-OR^{14}$, $-N(R^{15}R^{16})$, $-CO_2R^{17}$, $-C(O)-N(R^{18}R^{19})$, $-C(R^{20}R^{21})-OR^{22}$ y $-C(R^{23}R^{24})-N(R^{25}R^{26})$;

n es 0 o 1;

p es 0 o 1;

cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquil-NH-alquilo, ariloxialquilo, aril-NH-alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclo-NH-alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-heterociclo y aril-heterociclo, o R^1 y R^2 junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;

cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo, o R^3 y R^4 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

o R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo no aromático;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, ariloxi, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R^8 y R^9 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, ariloxialquilo, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y $-N(R^{27}R^{28})$;

cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R^{11} y R^{12} junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y $-N(R^{29}R^{30})$;

R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, alquilsufonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{15} y R^{16} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;

R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada uno de R^{18} y R^{19} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxi, alcoxi, alquilsufonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{18} y R^{19} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático;

cada uno de R^{20} , R^{21} y R^{22} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo;

cada uno de R^{23} y R^{24} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo;

cada uno de R^{25} y R^{26} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi,

heterociclooxi, cicloalquilo, arilo y heterociclo, o R^{25} y R^{26} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;

cada uno de R^{27} y R^{28} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxi, alcoxi, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{27} y R^{28} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático; y

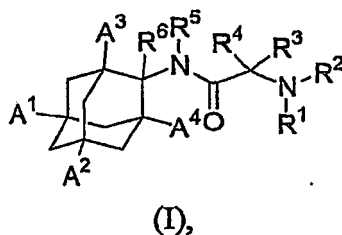
cada uno de R^{29} y R^{30} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxi, alcoxi, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{29} y R^{30} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático.

Un aspecto adicional de la presente invención incluye el uso de los compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos que están mediados por la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, de tipo 1, tales como diabetes de tipo 2 no insulino dependiente, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, síndrome metabólico y otras enfermedades y afecciones que están mediadas por una acción glucocorticoidea excesiva.

De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la presente invención se dirige hacia un compuesto de fórmula (I)



donde

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde

A^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquil-NH-alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, $-NR^7-[C(R^8R^9)]_n-C(O)-R^{10}$, $-O-[C(R^{11}R^{12})]_p-C(O)-R^{13}$, $-N(R^{15}R^{16})$, $-CO_2R^{17}$, $-C(O)-N(R^{18}R^{19})$, $-C(R^{20}R^{21})-OR^{22}$ y $-C(R^{23}R^{24})-N(R^{25}R^{26})$;

cada uno de A^2 , A^3 y A^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo NH-alquilo, alquil-carbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, halógeno, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, $-NR^7-[C(R^8R^9)]_n-C(O)-R^{10}$, $-O-[C(R^{11}R^{12})]_p-C(O)-R^{13}$, $-OR^{14}$, $-N(R^{15}R^{16})$, $-CO_2R^{17}$, $-C(O)-N(R^{18}R^{19})$, $-C(R^{20}R^{21})-OR^{22}$ y $-C(R^{23}R^{24})-N(R^{25}R^{26})$;

n es 0 o 1;

p es 0 o 1;

cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquil-NH-alquilo, ariloxialquilo, aril-NH-alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclo-NH-alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-heterociclo y aril-heterociclo, o R^1 y R^2 junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;

cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo, o R^3 y R^4 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

o R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo no aromático;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo,

carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, ariloxi, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R^8 y R^9 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, ariloxialquilo, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y $-N(R^{27}R^{28})$;

cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R^{11} y R^{12} junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y $-N(R^{29}R^{30})$;

R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, alquilsufonilo, cicloalquilsufonilo, arilsufonilo y heterociclosufonilo, o R^{15} y R^{16} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;

R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada uno de R^{18} y R^{19} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxi, alcoxi, alquilsufonilo, cicloalquilsufonilo, arilsufonilo y heterociclosufonilo, o R^{18} y R^{19} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático;

cada uno de R^{20} , R^{21} y R^{22} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo;

cada uno de R^{23} y R^{24} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsufonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsufonilo, arilcarbonilo, arilsufonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosufonilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo;

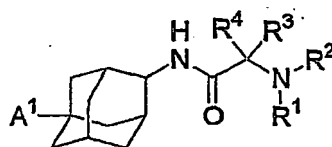
cada uno de R^{25} y R^{26} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsufonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsufonilo, arilcarbonilo, arilsufonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosufonilo, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, heterociclooxi, cicloalquilo, arilo y heterociclo, o R^{25} y R^{26} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;

cada uno de R^{27} y R^{28} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxi, alcoxi, alquilsufonilo, cicloalquilsufonilo, arilsufonilo y heterociclosufonilo, o R^{27} y R^{28} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático; y

cada uno de R^{29} y R^{30} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxi, alcoxi, alquilsufonilo, cicloalquilsufonilo, arilsufonilo y heterociclosufonilo, o R^{29} y R^{30} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático.

Otro aspecto de la presente divulgación se dirige hacia un metabolito terapéuticamente adecuado de un compuesto de fórmula (I).

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (II)



(II),

o una sal terapéuticamente adecuada del mismo, donde

A^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquil-NH-alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquil-carbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, halógeno, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxi-alquilo, $-NR^7-[C(R^8R^9)]_n-C(O)-R^{10}$, $-O-[C(R^{11}R^{12})]_p-C(O)-R^{13}$, $-OR^{14}$, $-N(R^{13}R^{16})$, $-CO_2R^{17}$, $-C(O)-N(R^{18}R^{19})$, $-C(R^{20}R^{21})-OR^{22}$ y $-C(R^{23}R^{24})-N(R^{25}R^{26})$;

cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquil-NH-alquilo, ariloxialquilo, aril-NH-alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclo-NH-alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-heterociclo y aril-heterociclo, o R^1 y R^2 junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;

cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo, o R^3 y R^4 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

o R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo no aromático;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, ariloxi, hidroxí, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R^8 y R^9 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, ariloxialquilo, hidroxí, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y $-N(R^{27}R^{28})$;

cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R^{11} y R^{12} junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, hidroxí, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y $-N(R^{29}R^{30})$;

R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, alquilsufonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{15} y R^{16} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;

R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada uno de R^{18} y R^{19} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxí, alcoxi, alquilsufonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{18} y R^{19} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático;

cada uno de R^{20} , R^{21} y R^{22} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo;

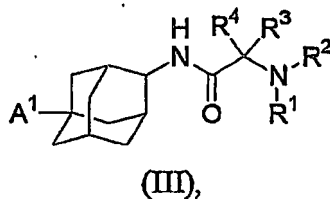
cada uno de R^{23} y R^{24} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo;

cada uno de R^{25} y R^{26} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, hidroxí, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, heterociclooxi, cicloalquilo, arilo y heterociclo, o R^{25} y R^{26} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;

cada uno de R^{27} y R^{28} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxí, alcoxi, alquilsufonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{27} y R^{28} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático; y

cada uno de R^{29} y R^{30} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxí, alcoxi, alquilsufonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{29} y R^{30} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (III),

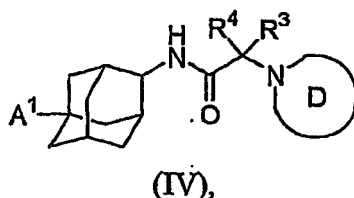


o una sal terapéuticamente adecuada del mismo, donde

- 5 A¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquil-NH-alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo carboxialquilo, carboxicicloalquilo halógeno, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo heterociclooxialquilo, -NR⁷-[C(R⁸ R⁹)]_n-C(O)-R¹⁰, -O-[C(R¹¹ R¹²)]_p-C(O)-R¹³, -OR¹⁴, -N(R¹⁵ R¹⁶), -CO₂R¹⁷, -C(O)-N(R¹⁸ R¹⁹), -C(R²⁰ R²¹)-OR²² y -C(R²³ R²⁴)-N(R²⁵ R²⁶);
- 10 cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo alquil-NH-alquilo, ariloxialquilo aril-NH-alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclo-NH-alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-heterociclo y aril-heterociclo;
- 15 cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo,
- R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, ariloxi, hidroxí, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;
- 20 cada uno de R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;
- 25 R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, ariloxialquilo, hidroxí, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y -N(R²⁷ R²⁸);
- cada uno de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R¹¹ y R¹² junto con el átomo al que están unidos, forman un grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;
- 30 R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, hidroxí, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y -N(R²⁹ R³⁰);
- R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;
- 35 cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;
- 40 R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;
- cada uno de R¹⁸ y R¹⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxí, alcoxi, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R¹⁸ y R¹⁹ junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático;
- 45 cada uno de R²⁰, R²¹ y R²² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo;
- cada uno de R²³ y R²⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo;
- 50 cada uno de R²⁵ y R²⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, hidroxí, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, heterociclooxi, cicloalquilo, arilo y heterociclo, o R²⁵ y R²⁶ junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;
- 55 cada uno de R²⁷ y R²⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxí, alcoxi, alquilsulfonilo,

cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{27} y R^{28} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático; y cada uno de R^{29} y R^{30} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxilo, alcoxi, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{29} y R^{30} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (IV),



o una sal terapéuticamente adecuada del mismo, donde

A^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquil-NH-alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquil-carbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxi-alquilo, $-NR^7-[C(R^8R^9)]_n-C(O)-R^{10}$, $-O-[C(R^{11}R^{12})]_p-C(O)-R^{13}$, $-OR^{14}$, $-N(R^{15}R^{16})$, $-CO_2R^{17}$, $-C(O)-N(R^{18}R^{19})$, $-C(R^{20}R^{21})-OR^{22}$ y $-C(R^{23}R^{24})-N(R^{25}R^{26})$;

D es un heterociclo no aromático;

cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo, o R^3 y R^4 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, ariloxi, hidroxilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R^8 y R^9 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, ariloxialquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y $-N(R^{27}R^{28})$;

cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R^{11} y R^{12} junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y $-N(R^{29}R^{30})$;

R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{15} y R^{16} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;

R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada uno de R^{18} y R^{19} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxilo, alcoxi, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{18} y R^{19} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático;

cada uno de R^{20} , R^{21} y R^{22} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo;

cada uno de R^{23} y R^{24} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo;

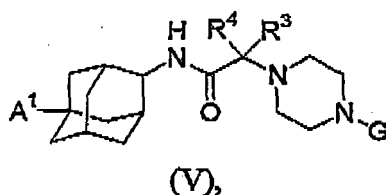
cada uno de R^{25} y R^{26} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo,

alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxilo, alcoxi, alquilsufonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{25} y R^{26} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;

5 cada uno de R^{27} y R^{28} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxilo, alcoxi, alquilsufonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{27} y R^{28} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático; y

10 cada uno de R^{29} y R^{30} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxilo, alcoxi, alquilsufonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{29} y R^{30} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático.

15 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (V),



o una sal terapéuticamente adecuada del mismo, donde

20 A^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquil-NH-alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquil-carbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, $NR^7-[C(R^8R^9)]_n-C(O)-R^{10}$, $-O-[C(R^{11}R^{12})]_p-C(O)-R^{13}$, $-OR^{14}$, $-N(R^{15}R^{16})$, $-CO_2R^{17}$, $-C(O)-N(R^{18}R^{19})$, $-C(R^{20}R^{21})-OR^{22}$ y $-C(R^{23}R^{24})-N(R^{25}R^{26})$;

25 G se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heterociclo;

cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo, o R^3 y R^4 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

30 R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

35 cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R^8 y R^9 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, ariloxialquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y $-N(R^{27}R^{28})$;

40 cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R^{11} y R^{12} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático;

45 R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y $-N(R^{29}R^{30})$;

R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

50 cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, alquilsufonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{15} y R^{16} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;

R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

55 cada uno de R^{18} y R^{19} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxilo, alcoxi, alquilsufonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{18} y R^{19} junto con el átomo al que están unidos, forman

un heterociclo no aromático;

cada uno de R^{20} , R^{21} y R^{22} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo;

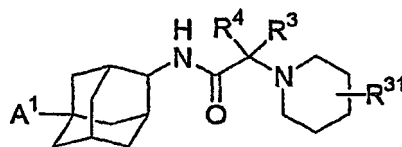
cada uno de R^{23} y R^{24} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo;

cada uno de R^{25} y R^{26} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, ariloxi, heterociclooxi, cicloalquilo, arilo y heterociclo, o R^{25} y R^{26} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;

cada uno de R^{27} y R^{28} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxilo, alcoxi, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{27} y R^{28} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático; y

cada uno de R^{29} y R^{30} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxilo, alcoxi, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{29} y R^{30} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (VI),



(VI),

o una sal terapéuticamente adecuada del mismo, donde

A^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquil-NH-alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquil-carbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, halógeno, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxi-alquilo, $-NR^7-[C(R^8R^9)]_n-C(O)-R^{10}$, $-O-[C(R^{11}R^{12})]_p-C(O)-R^{13}$, $-OR^{14}$, $-N(R^{15}R^{16})$, $-CO_2R^{17}$, $-C(O)-N(R^{18}R^{19})$, $-C(R^{20}R^{21})-OR^{22}$ y $-C(R^{23}R^{24})-N(R^{25}R^{26})$;

cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo, o R^3 y R^4 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, ariloxi, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R^8 y R^9 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, ariloxialquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y $-N(R^{27}R^{28})$;

cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R^{11} y R^{12} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático;

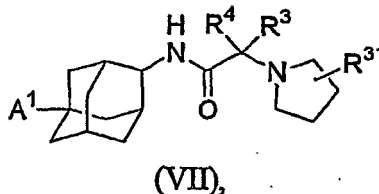
R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y $-N(R^{29}R^{30})$;

R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{15} y R^{16} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;

R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo; cada uno de R^{18} y R^{19} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxi, alcoxi, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{18} y R^{19} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático; cada uno de R^{20} , R^{21} y R^{22} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo; cada uno de R^{23} y R^{24} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo; cada uno de R^{25} y R^{26} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, heterociclooxi, cicloalquilo, arilo y heterociclo, o R^{25} y R^{26} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo; cada uno de R^{27} y R^{28} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxi, alcoxi, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{27} y R^{28} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático; cada uno de R^{29} y R^{30} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxi, alcoxi, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{29} y R^{30} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático; y R^{31} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, cicloalcoxi, halógeno, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxi, heterociclooxialquilo e hidroxi.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (VII),



o una sal terapéuticamente adecuada del mismo, donde

A^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquil-NH-alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquil-carbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, halógeno, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxi-alquilo, $-NR^7-[C(R^8R^9)]_n-C(O)-R^{10}$, $-O-[C(R^{11}R^{12})]_p-C(O)-R^{13}$, $-OR^{14}$, $-N(R^{15}R^{16})$, $-CO_2R^{17}$, $-C(O)-N(R^{18}R^{19})$, $-C(R^{20}R^{21})-OR^{22}$ y $-C(R^{23}R^{24})-N(R^{25}R^{26})$; cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo, o R^3 y R^4 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático; R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, ariloxi, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo; cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R^8 y R^9 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático; R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, ariloxialquilo, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y $-N(R^{27}R^{28})$; cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R^{11} y R^{12} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático; R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo,

heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y $-N(R^{29}R^{30})$;

R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, alquilsufonilo, cicloalquilsufonilo, arilsufonilo y heterociclosufonilo, o R^{15} y R^{16} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;

R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;

cada uno de R^{18} y R^{19} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxí, alcoxi, alquilsufonilo, cicloalquilsufonilo, arilsufonilo y heterociclosufonilo, o R^{18} y R^{19} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático;

cada uno de R^{20} , R^{21} y R^{22} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo;

cada uno de R^{23} y R^{24} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsufonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsufonilo, arilcarbonilo, arilsufonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosufonilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo;

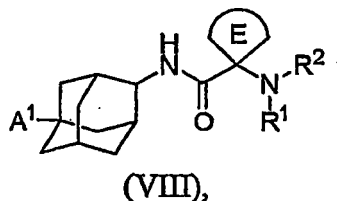
cada uno de R^{25} y R^{26} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsufonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsufonilo, arilcarbonilo, arilsufonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosufonilo, hidroxí, alcoxi, cicloalquilo, ariloxi, heterociclooxi, cicloalquilo, arilo y heterociclo, o R^{25} y R^{26} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;

cada uno de R^{27} y R^{28} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxí, alcoxi, alquilsufonilo, cicloalquilsufonilo, arilsufonilo y heterociclosufonilo, o R^{27} y R^{28} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático;

cada uno de R^{29} y R^{30} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxí, alcoxi, alquilsufonilo, cicloalquilsufonilo, arilsufonilo y heterociclosufonilo, o R^{29} y R^{30} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático; y

R^{31} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, cicloalcoxi, halógeno, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxi, heterociclooxialquilo e hidroxí.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (VIII)



o una sal terapéuticamente adecuada del mismo, donde

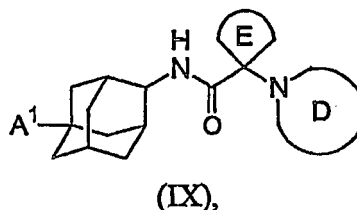
A^1 se selecciona entre el grupo que consiste en $-OH$, $-CO_2H$, carboxialquilo, carboxicicloalquilo y $-C(O)-N(R^{18}R^{19})$;

E se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquil-NH-alquilo, ariloxialquilo, aril-NH-alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclo-NH-alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-heterociclo y aril-heterociclo; y

cada uno de R^{18} y R^{19} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxí, alcoxi, alquilsufonilo, cicloalquilsufonilo, arilsufonilo y heterociclosufonilo, o R^{18} y R^{19} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (IX),



o una sal terapéuticamente adecuada del mismo, donde

- 5 A¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, -CO₂H, carboxialquilo, carboxicicloalquilo y -C(O)-N(R¹⁸R¹⁹);
D es un heterociclo no aromático;
E se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático; y
cada uno de R¹⁸ y R¹⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo,
10 carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxi, alcoxi, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R¹⁸ y R¹⁹ junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático.
- 15 Los compuestos de la descripción, citados anteriormente, pueden usarse en un método para inhibir la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1, que comprende administrar a un mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o IX).
- Los compuestos de la descripción, citados anteriormente, pueden usarse en un método para el tratamiento, o
20 tratamiento profiláctico, de trastornos en un mamífero inhibiendo la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1, que comprende administrar a un mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o IX).
- Los compuestos de la descripción, citados anteriormente, pueden usarse en un método para el tratamiento, o
25 tratamiento profiláctico, en un mamífero, de la diabetes de tipo 2 no insulín dependiente, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, síndrome metabólico o enfermedades y afecciones que están mediadas por una acción glucocorticoidea excesiva, inhibiendo la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1, que comprende administrar, a un mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o IX).
- 30 Otro aspecto de la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o IX) en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable.
- 35 Como se expone en el presente documento, la descripción incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos de fórmula I-IX y las sales y profármacos de los mismos a un mamífero. Preferentemente, la descripción también incluye administrar a un ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos de fórmula I-IX, y más preferentemente a un ser humano que necesite el tratamiento o tratarse profilácticamente para cualquiera de los trastornos respectivos indicados en el presente
40 documento.

Definición de Términos

- 45 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.
- 50 El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.
- 55 El término "alcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

El término "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

El término "alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

El término "alquil-NH", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un átomo de nitrógeno.

El término "alquil-NH-alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquil-NH, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular monocíclico o un anillo anular policíclico, donde uno o más de los anillos condensados son aromáticos. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero sin limitación, antracenilo, azulenilo, fluorenilo, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo.

Los grupos arilo de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquenilo, alqueniltio, alqueniloxi, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalquilo, alcoxysulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalcoxi, alquilcarbonilalquilo, alquilcarbonilalquiltio, alquilcarboniloxi, alquilcarboniltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilo sulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquiltioalcoxi, alquinilo, alquiniloxi, alquiniltio, arilo, arilcarbonilo, ariloxi, arilsulfonilo, carboxi, carboxialcoxi, carboxialquilo, ciano, cianoalcoxi, cianoalquilo, cianoalquiltio, 1,3-dioxolanilo, di-oxanilo, ditianilo, etilenodioxi, formilo, formilalcoxi, formilalquilo, haloalquenilo, haloalqueniloxi, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquinilo, haloalquiniloxi, halógeno, heterociclo, heterociclocarbonilo, heterociclooxi, heterociclosulfonilo, hidroxi, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalcoxi, mercaptoalquilo, metilenodioxi, nitro, R_fR_gN- , $R_fR_gNalquilo$, $R_fR_gNcarbonilo$ y $R_fR_gNsulfonilo$, donde R_f y R_g son miembros independientemente seleccionados el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alcoxycarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo y cicloalquilsulfonilo, y donde el sustituyendo arilo, el arilo de arilcarbonilo, el arilo de ariloxi, el arilo de arilsulfonilo, el sustituyendo heterociclo, el heterociclo de heterociclocarbonilo, el heterociclo de heterociclooxi, el heterociclo de heterociclosulfonilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo, alqueniltio, alqueniloxi, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalquilo, alcoxysulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalcoxi, alquilcarbonilalquilo, alquilcarbonilalquiltio, alquilcarboniloxi, alquilcarboniltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilo sulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquiltioalcoxi, alquinilo, alquiniloxi, alquiniltio, carboxi, carboxialcoxi, carboxialquilo, ciano, cianoalcoxi, cianoalquilo, cianoalquiltio, etilenodioxi, formilo, formilalcoxi, formilalquilo, haloalquenilo, haloalqueniloxi, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquinilo, haloalquiniloxi, halógeno, hidroxi, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalcoxi, mercaptoalquilo, metilenodioxi, oxo, nitro, R_fR_gN- , $R_fR_gNalquilo$, $R_fR_gNcarbonilo$ y $R_fR_gNsulfonilo$.

El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

El término "aril-heterociclo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo heterociclo, como se define en el presente documento.

El término "aril-NH-", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un átomo de nitrógeno.

El término "aril-NH-alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo aril-NH-, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

El término "ariloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un resto oxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de ariloxi incluyen, pero sin limitación fenoxi, naftiloxi, 3-bromofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi y 3,5-dimetoxifenoxi.

5 El término "ariloxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo ariloxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

10 El término "arilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, fenilsulfonilo, 4-bromofenilsulfonilo y naftilsulfonilo.

15 El término "carbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -C(O)-.

El término "carboxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -C(O)-OH.

20 El término "carboxialquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo carboxi como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo como se define en el presente documento.

25 El término "carboxicicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo carboxi como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo cicloalquilo, como se describe en el presente documento.

30 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 8 carbonos. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Los grupos cicloalquilo de esta invención pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquenilo, alqueniltio, alqueniloxi, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalcoxi, alquilcarbonilalquilo, alquilcarbonilalquiltio, alquilcarboniloxi, alquilcarboniltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilo sulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquiltioalcoxi, alquinilo, alquiniloxi, alquiniltio, carboxi, carboxialcoxi, carboxialquilo, ciano, cianoalcoxi, cianoalquilo, cianoalquiltio, formilo, formilalcoxi, formilalquilo, haloalquenilo, haloalqueniloxi, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquinilo, haloalquiniloxi, halógeno, hidroxi, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalcoxi, mercaptoalquilo, nitro, R_fR_gN-, R_fR_gNalquilo, R_fR_gNcarbonilo y R_fR_gNsulfonilo, donde R_f y R_g son miembros independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alcoxycarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo y cicloalquilsulfonilo.

45 El término "cicloalquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de cicloalquilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, ciclohexilsulfonilo y ciclobutilsulfonilo.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a -Cl, -Br, -I o -F.

50 El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a al menos un halógeno, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

55 El término "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular monocíclico o bicíclico. Los sistemas monocíclicos se ilustran por cualquier anillo de 3 o 4 miembros que contiene un heteroátomo independientemente seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre; o un anillo de 5, 6, 7 o 8 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos, donde los heteroátomos son independientemente miembros seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros tiene de 0-2 dobles enlaces y los anillos de 6, 7 y 8 miembros tienen de 0-3 dobles enlaces. Los ejemplos representativos de sistemas anulares monocíclicos incluyen, pero sin limitación, azetidino, azepino, aziridino, diazepino, 1,3-dioxolano, dioxano, ditiano, furano, imidazolidino, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidino, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidino, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolidino, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolidino, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidino, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrazinilo, tetrazolidino, tiadiazolidino, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolidino, tiazolinilo, tiazolidinilo, tienilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona),

tiopiraniilo, triazinilo, triazolilo y tritaniilo. Los sistemas de anillos bicíclicos se ilustran por cualquiera de los sistemas anulares monocíclicos anteriores condensados a un grupo arilo, como se define en el presente documento, un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, u otro sistema anular monocíclico heterocíclico. Los sistemas anulares bicíclicos también pueden puentearse y se ilustran por cualquiera de los sistemas anulares monocíclicos anteriores unidos a un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, u otro sistema anular monocíclico heterocíclico no aromático. Los ejemplos representativos de sistemas anulares bicíclicos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, bencimidazolilo, benzoazepina, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzopiraniilo, benzotiopiraniilo, benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, cinnolinilo, 1,5-diazocanilo, 3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-9-ilo, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano, octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol, indazolilo, indolilo, indolinilo, indoliziniilo, naftiridinilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, piranopiridilo, quinolinilo, quinoliziniilo, quinoxaliniilo, quinazolinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo y tiopiranopiridilo.

Los heterociclos de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alquenoil, alquenoiloxi, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilocarbonilo, alquilocarbonilalcoxi, alquilocarbonilalquilo, alquilocarbonilalquiltio, alquilocarboniloxi, alquilocarboniltilio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquiltioalcoxi, alquino, alquinox, alquinoil, arilo, arilcarbonilo, ariloxi, arilsulfonilo, carboxi, carboxialcoxi, carboxialquilo, ciano, cianoalcoxi, cianoalquilo, cianoalquiltio, 1,3-dioxolano, di-oxano, ditiano, etilenodioxo, formilo, formilalcoxi, formilalquilo, haloalqueno, haloalquenoil, haloalquenoiloxi, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquino, haloalquinox, haloalquinoil, heterociclo, heterociclocarbonilo, heterocicloodio, heterociclosulfonilo, hidrox, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, mercapto, mercaptoalcoxi, mercaptoalquilo, metilenodioxo, oxo, nitr, R_fR_gN -, R_fR_gN alquilo, R_fR_gN carbonilo y R_fR_gN sulfonilo, donde R_f y R_g son miembros independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquilocarbonilo, alquilsulfonilo, alcoxycarbonilo, cicloalquilo, cicloalquialquilo, cicloalquilocarbonilo y cicloalquilsulfonilo, y donde el sustituyente arilo, el arilo de arilcarbonilo, el arilo de ariloxi, el arilo de arilsulfonilo, el sustituyente heterociclo, el heterociclo de heterociclocarbonilo, el heterociclo de heterocicloodio, el heterociclo de heterociclosulfonilo puede estar opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alquenoil, alquenoiloxi, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilocarbonilo, alquilocarbonilalcoxi, alquilocarbonilalquilo, alquilocarbonilalquiltio, alquilocarboniloxi, alquilocarboniltilio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilo sulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquiltioalcoxi, alquino, alquinox, alquinoil, alquinoiltilio, carboxi, carboxialcoxi, carboxialquilo, ciano, cianoalcoxi, cianoalquilo, cianoalquiltio, etilenodioxo, formilo, formilalcoxi, formilalquilo, haloalqueno, haloalquenoil, haloalcoxi, haloalquilo, haloalquino, haloalquinox, haloalquinoil, haloalquinoiltilio, haloalquinox, haloalquinoxalcoxi, haloalquinoxalquilo, mercapto, mercaptoalcoxi, mercaptoalquilo, metilenodioxo, oxo, nitr, R_fR_gN -, R_fR_gN alquilo, R_fR_gN carbonilo y R_fR_gN sulfonilo.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un heterociclo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, piridin-3-ilmetilo y 2-pirimidin-2-ilpropilo.

El término "heterocicloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un heterociclo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento.

El término "heterociclooxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un heterociclo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo oxi, como se define en el presente documento.

El término "heterociclooxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un heterociclooxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

El término "heterociclo-NH-", como se usa en el presente documento, se refiere a un heterociclo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un átomo de nitrógeno.

El término "heterociclo-NH-alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un heterociclo-NH-, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

El término "heterociclo-heterociclo", como se usa en el presente documento, se refiere a un heterociclo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo heterociclo, como se define en el presente documento.

El término "heterociclocarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un heterociclo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heterociclocarbonilo incluyen, pero sin limitación, 1-piperidinilcarbonilo, 4-morfolinilcarbonilo, piridin-3-ilcarbonilo y quinolin-3-ilcarbonilo.

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

La expresión "no aromático", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular monocíclico o bicíclico que no contiene el número apropiado de dobles enlaces para satisfacer la regla de aromaticidad. Los ejemplos representativos de heterociclos "no aromáticos" incluyen, pero sin limitación, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y pirrolidinilo. Se ilustran sistemas anulares bicíclicos representativos por cualquiera de los sistemas anulares monocíclicos anteriores condensados a un grupo arilo, como se define en el presente documento, un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, u otro sistema anular monocíclico heterocíclico.

El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -O unido a la molécula de partida a través de un átomo de carbono disponible.

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

El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -S(O)₂-.

Sales

Los presentes compuestos pueden existir en forma de sales terapéuticamente adecuadas. La expresión "sal terapéuticamente adecuada", se refiere a sales o zwitteriones de los compuestos que son solubles o dispersables en agua o aceite, adecuados para el tratamiento de trastornos sin demasiada toxicidad, irritación y respuesta alérgica, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para el uso al que están destinados. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación final de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un grupo amino de los compuestos con un ácido adecuado. Por ejemplo, un compuesto puede disolverse en un disolvente adecuado, tal como, pero sin limitación, metanol y agua, y se trata con al menos un equivalente de un ácido, como ácido clorhídrico. La sal resultante puede retirarse por precipitación y aislarse por filtración y se seca a presión reducida. Como alternativa, el disolvente y el exceso de ácido pueden eliminarse a presión reducida para proporcionar la sal. Las sales representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formato, isetionato, fumarato, lactato, maleato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, oxalato, maleato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, glutamato, para-toluenosulfonato, undecanoato, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, y similares. Los grupos amino de los compuestos también pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de alquilo, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, laurilo, miristilo, estearilo, y similares.

Las sales de adición básicas pueden prepararse durante el aislamiento y purificación final de los presentes compuestos por reacción de un grupo carboxilo con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico, tal como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, o aluminio, o una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica. Se contempla que las sales de amina cuaternarias obtenidas a partir de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-ephenammina, y N,N'-dibenciletilendiamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares, están dentro del alcance de la presente invención.

Isómeros Ópticos-Diastereómeros-Isómeros Geométricos

Pueden existir centros asimétricos en los presentes compuestos. Se preparan estereoisómeros individuales de los compuestos mediante la síntesis de materiales de partida quirales o mediante la preparación de mezclas racémicas y separación por conversión a una mezcla de diastereómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, o separación directa de los enantiómeros en columnas de cromatografía quiral. Los materiales de partida de la estereoquímica particular están disponibles en el mercado o se preparan mediante los métodos descritos a continuación en el presente documento y se resuelven mediante técnicas bien conocidas en la técnica.

Pueden existir isómeros geométricos en los presentes compuestos. La invención contempla los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos que resultan de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono, un grupo cicloalquilo, o un grupo heterocicloalquilo. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono están diseñados como de configuración Z o E y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo están diseñados como de configuración cis o trans. Además, la invención contempla

los diversos isómeros y mezclas de los mismos que resultan de la disposición de sustituyentes alrededor de un sistema anular de adamantano. Dos sustituyentes alrededor de un anillo sencillo en un sistema anular de adamantano están diseñados en forma de configuración relativa Z o E. Por ejemplos, véase C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 63: 2758-2760, 1998.

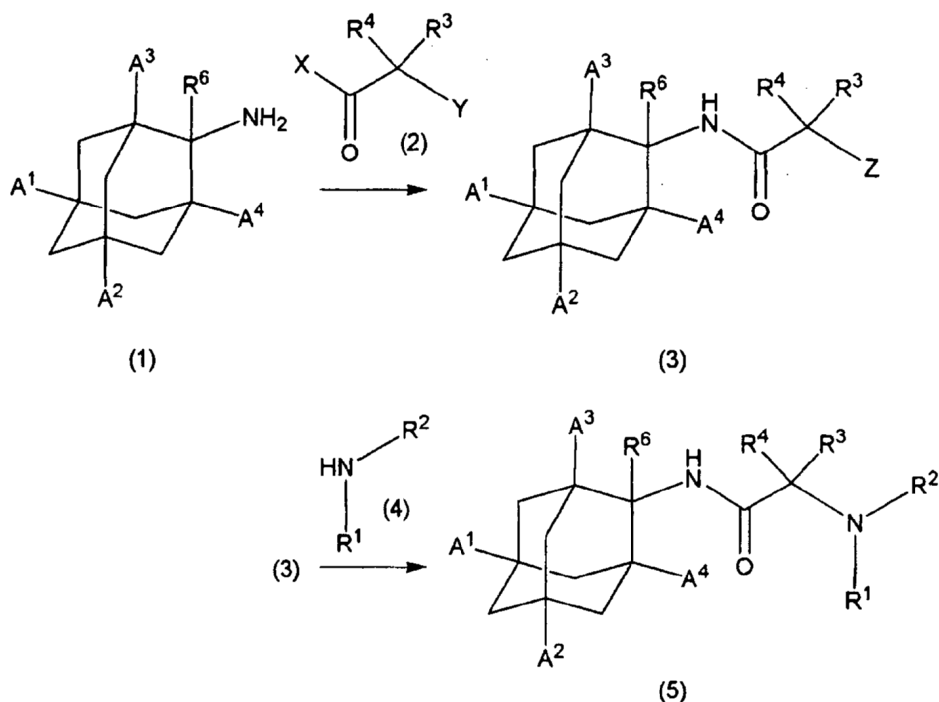
Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor junto con los siguientes esquemas sintéticos y Experimentos que ilustran un medio mediante el cual pueden prepararse los compuestos de la invención.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante una diversidad de procedimientos y rutas sintéticas.

Los procedimientos y rutas sintéticas representativas se muestran, pero sin limitación, en los Esquemas 1-5.

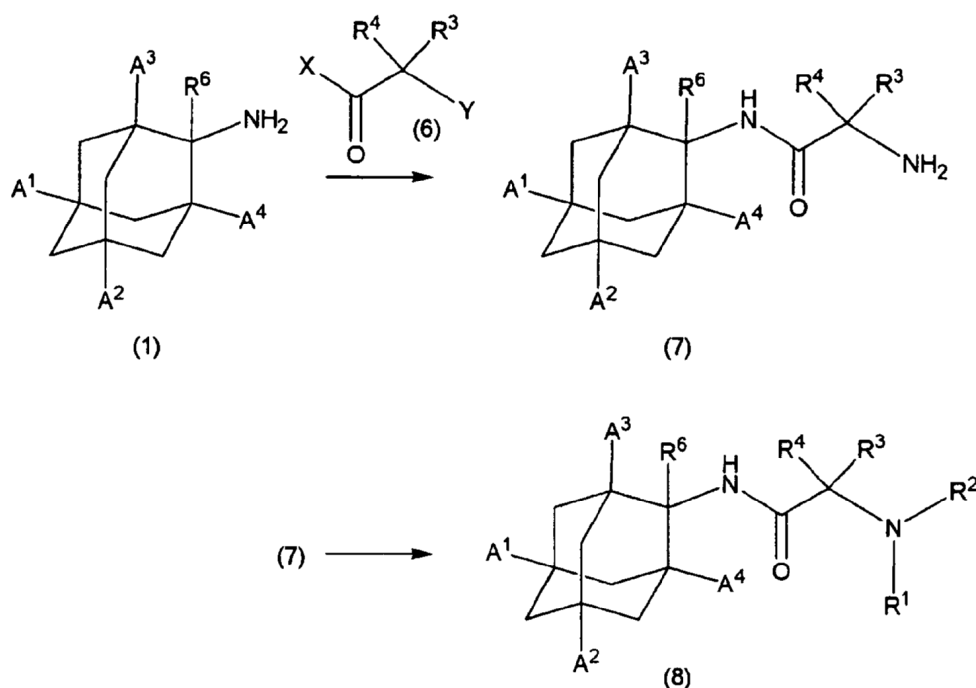
Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los Esquemas y los Ejemplos que siguen son: DCM para diclorometano; DMAP para dimetilaminopiridina; DMF para N,N-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; DAST para trifluoruro de (dietilamino)azufre; DIPEA o base de Hünig para diisopropiletilamina; EDCI para (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl; EtOAc para acetato de etilo; EtOH para etanol; HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HOBt para hidroxibenzotriazol hidrato; MeOH para metanol; THF para tetrahidrofurano; tosilo para para-tolueno sulfonilo, mesilo para metano sulfonilo, triflato para trifluorometano sulfonilo.

Esquema 1



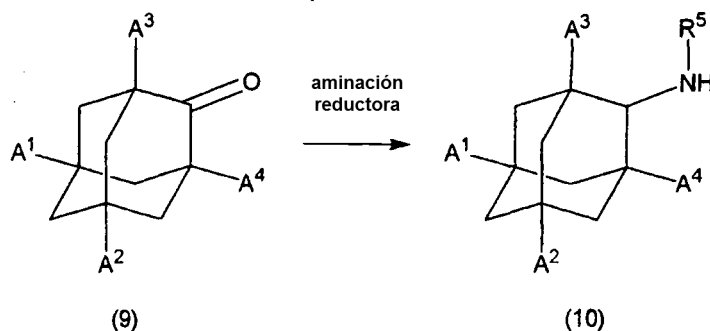
Los adamantanos sustituidos de fórmula general (5), donde A¹, A², A³, A⁴, R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse como en el Esquema 1. Las adamantaminas sustituidas de fórmula general (1), adquiridas o preparadas usando la metodología conocida por los expertos en la técnica, pueden tratarse con agentes de acilación, tales como cloruro de cloroacetilo o bromuro de 2-bromopropionilo de fórmula general (2), donde X es cloro, bromo o flúor, Y es un grupo saliente, tal como Cl (o un grupo saliente protegido o enmascarado), y R³ y R⁴ se definen como en la fórmula I, y una base tal como diisopropiletilamina para proporcionar las amidas de fórmula general (3). Como alternativa, los ácidos de fórmula general (2), donde X = OH, pueden acoplarse a adamantaminas sustituidas de fórmula general (1) con reactivos, tales como EDCI y HOBt para proporcionar las amidas de fórmula general (3) (después de la conversión de Y en un grupo saliente Z, donde Z es cloro, bromo, yodo, -O-tosilo, -O-mesilo o -O-triflato). Las amidas de fórmula general (3) pueden tratarse con aminas de fórmula general (4), donde R¹ y R² son como se definen en la fórmula I para proporcionar aminoamidas de fórmula general (5). En algunos ejemplos, A¹, A², A³ y/o A⁴ en las aminas de fórmula (1) pueden existir en forma de un grupo sustituido adicionalmente con un grupo protector, tal como hidroxil protegido con acetilo o metoximetilo. Pueden requerirse ejemplos que contienen un grupo funcional protegido debido a los esquemas sintéticos y la reactividad de dichos grupos y pueden eliminarse más tarde para proporcionar el compuesto deseado. Dichos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica o como se describe en T. W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" 3^a ed. 1999, Wiley & Sons, Inc.

Esquema 2



- Los adamantanos sustituidos de fórmula general (8), donde A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse como en el Esquema 2. Las adamantaminas sustituidas de fórmula general (1) pueden adquirirse o prepararse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Las aminas de fórmula general (1) pueden acoplarse con aminoácidos protegidos de fórmula general (6) (donde X es OH, R^3 y R^4 se definen como en la fórmula I, e Y es un grupo amino protegido o enmascarado), tal como N-(terc-butoxicarbonil)glicina con reactivos, tales como EDCI y HOBt, para proporcionar las amidas de fórmula general (7) después de la desprotección. Como alternativa, las aminas de fórmula general (1) pueden tratarse con aminoácidos protegidos activados de fórmula general (2), donde Y es un grupo amino protegido o enmascarado, y una base tal como diisopropiletilamina, para proporcionar las amidas de fórmula general (7) después de la desprotección. Las amidas de fórmula general (7) pueden tratarse con agentes de alquilación tales como 1,5-dibromopentano y una base como carbonato potásico, para producir las amidas de fórmula general (8).
- Entro otros métodos conocidos por los expertos en la técnica, las aminas de fórmula general (7) pueden tratarse con aldehídos tales como benzaldehído y un agente reductor como cianoborohidruro sódico, para producir las amidas de fórmula general (8). En algunos ejemplos, A^1 , A^2 , A^3 y/o A^4 en las aminas de fórmula (1) pueden ser un grupo funcional cubierto con un grupo protector, tal como hidroxilo protegido con acetilo o metoximetilo. Estos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica en amidas de fórmula general (7) o (8). Como alternativa, un grupo, tal como cloro, puede usarse y posteriormente convertirse en hidroxilo por irradiación con microondas en presencia de hidróxido acuoso.

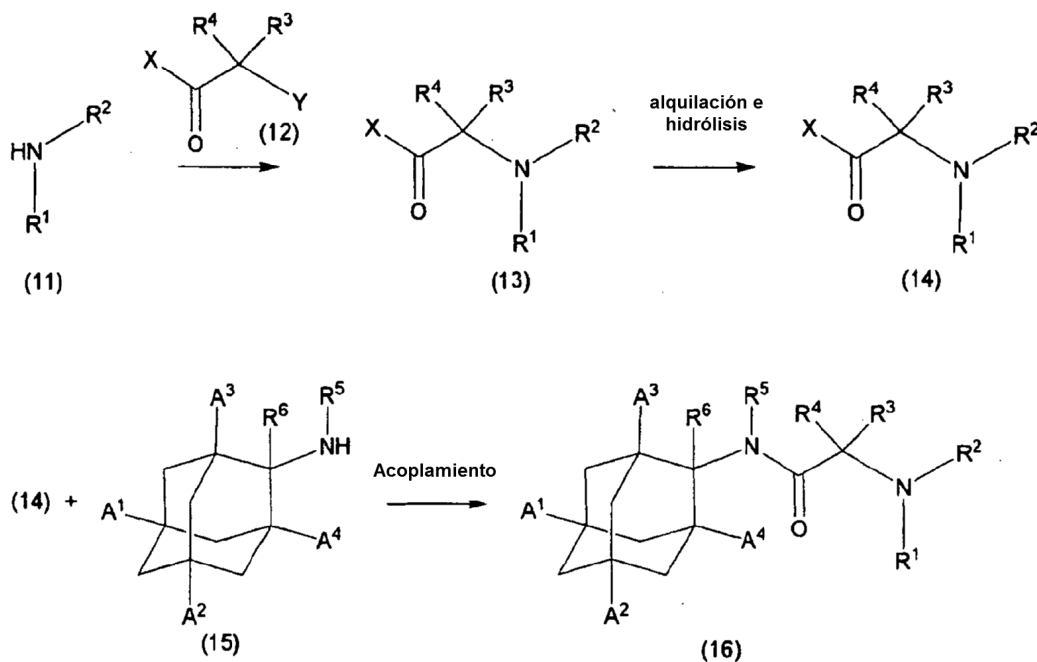
Esquema 3



- Las adamantano aminas sustituidas de fórmula general (10), donde A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y R^5 son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse como en el Esquema 3. Las adamantano cetonas sustituidas de fórmula general (9)

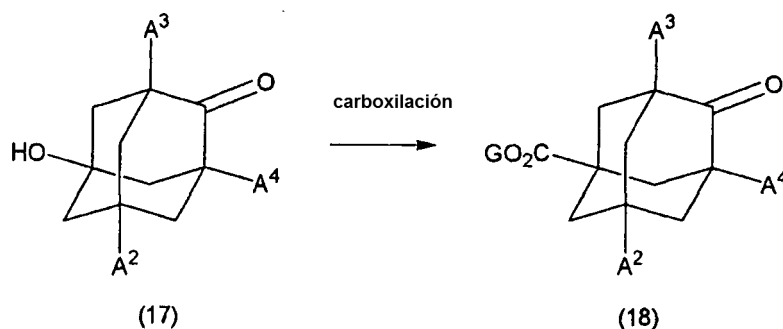
pueden adquirirse o prepararse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Las cetonas de fórmula general (9) pueden tratarse con amoníaco o aminas primarias (R^5NH_2) seguido de reducción con borohidruro sódico para proporcionar las aminas de fórmula general (10). En algunos ejemplos, A^1 , A^2 , A^3 y/o A^4 en cetonas de fórmula (9) pueden ser un grupo funcional cubierto con un grupo protector, tal como hidroxilo protegido con acetilo o metoximetilo. Estos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica en las aminas de fórmula general (10) o en compuestos preparados posteriormente a partir de cetonas de fórmula general (9) o aminas de fórmula general (10). Como alternativa, un grupo, tal como cloro, puede usarse y posteriormente convertirse en hidroxilo por irradiación con microondas en presencia de hidróxido acuoso.

Esquema 4



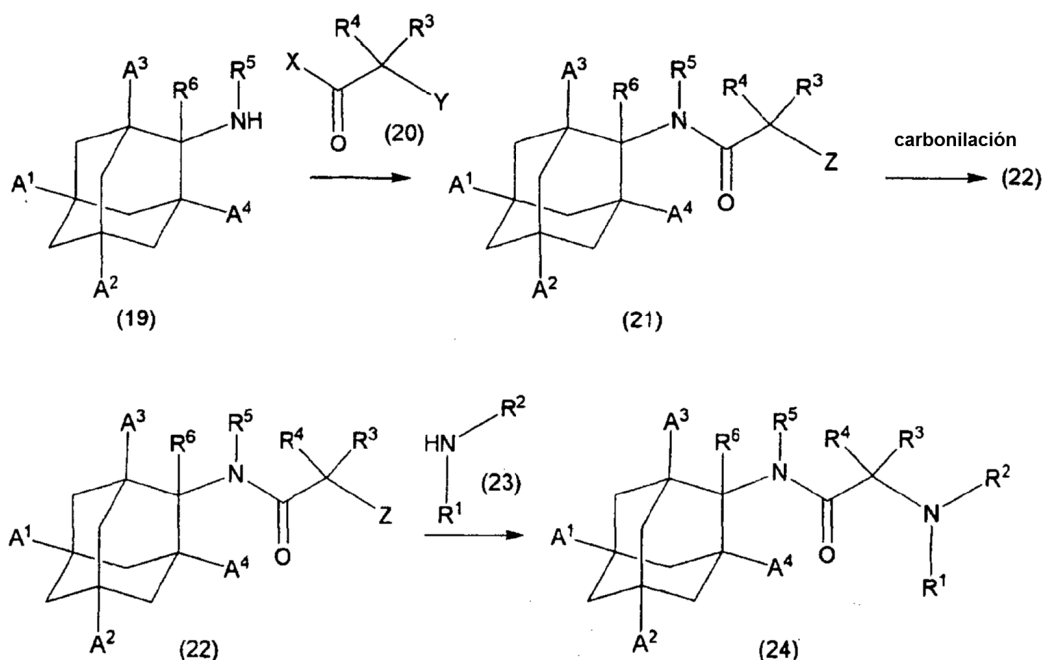
Los adamantanos sustituidos de fórmula general (16), donde A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse como en el Esquema 4. Las aminas de fórmula general (11) pueden adquirirse o prepararse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Las aminas de fórmula general (11) pueden hacerse reaccionar con reactivos de fórmula general (12), donde R^3 y R^4 se definen como en la fórmula I y X es un grupo alcoxi, tal como éster metílico del ácido 2-bromopropiónico en presencia de una base como diisopropiletilamina para proporcionar ésteres de fórmula general (13). Los ésteres de fórmula general (13) pueden alquilarse usando una base como diisopropilamida de litio y un agente de alquilación, tal como yoduro de metilo, para producir los ácidos de fórmula general (14), X = OH, después de la hidrólisis. Las adamantaminas sustituidas de fórmula general (15) pueden adquirirse o prepararse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. El acoplamiento de los ácidos fórmula general (14) y aminas de fórmula general (15) con reactivos, tales como EDCI y HOBt puede proporcionar amidas de fórmula general (16). En algunos ejemplos, A^1 , A^2 , A^3 y/o A^4 en las aminas de fórmula general (15) pueden contener un grupo funcional, tal como carboxi protegido con un grupo metilo. En las amidas de fórmula general (16), estos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica.

Esquema 5



Los adamantanos sustituidos de fórmula general (18), donde A^2 , A^3 y A^4 son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse como en el Esquema 5. Los adamantanos sustituidos de fórmula general (17) pueden adquirirse o prepararse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Los policiclos de fórmula general (17) pueden tratarse con óleum y ácido fórmico seguido de un alcohol GOH, donde G es un grupo protector alquilo, cicloalquilo, arilo o ácido, para proporcionar policiclos de fórmula general (18). En algunos ejemplos, G en la fórmula (9) puede ser un grupo protector tal como metilo. Estos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica de policiclos de fórmula general (18) o en compuestos preparados posteriormente a partir de (18).

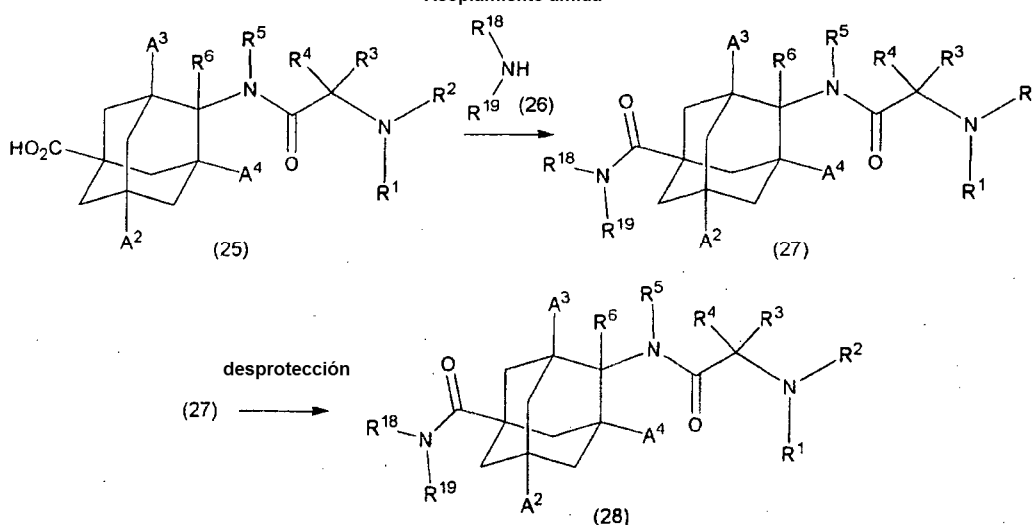
Esquema 6



Los adamantanos sustituidos de fórmula general (24), donde A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse como en el Esquema 6. Las adamantaminas sustituidas de fórmula general (19), donde A^1 , A^2 , A^3 y A^4 se definen como en la fórmula uno I con la condición de que al menos uno sea un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido o enmascarado, pueden adquirirse o prepararse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Las adamantaminas sustituidas de fórmula general (19) pueden tratarse con agentes de acilación, tales como cloruro de cloroacetilo o bromuro de 2-bromopropionilo de fórmula general (20), donde X es cloro, bromo o flúor, Y es un grupo saliente, tal como Cl (o un grupo saliente protegido o enmascarado), y R^3 y R^4 se definen como en la fórmula I, y una base tal como diisopropiletilamina para proporcionar las amidas de fórmula general (21) (después de la conversión de Y en un grupo saliente Z, donde Z es cloro, bromo, yodo, -O-tosilo, -O-mesilo, o -O-triflato). Los hidroxiadamantanos, o hidroxil adamantanos protegidos o enmascarados que pueden convertirse en el hidroxiadamantano correspondiente, (21) pueden carbonilarse con reactivos como óleum y ácido fórmico para producir el ácido o éster de adamantilo correspondiente (22), donde A^1 ,

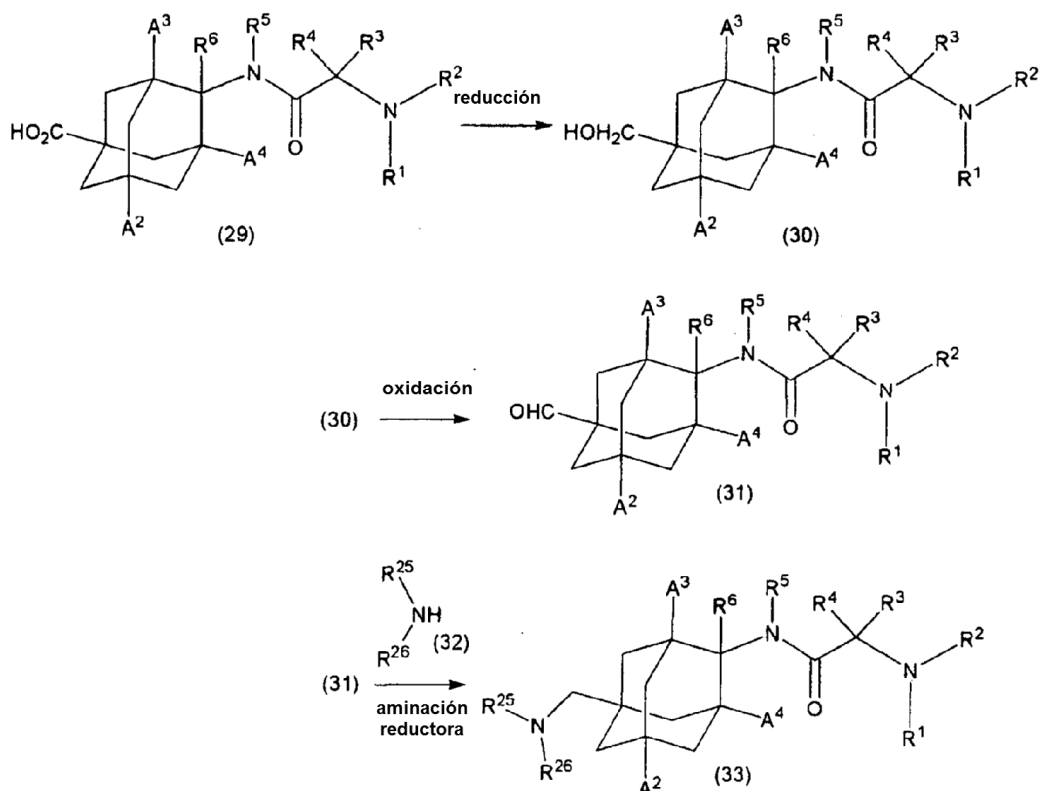
A^2 , A^3 y A^4 se definen como en la fórmula uno I con la condición de que al menos uno sea un grupo carboxi o un grupo carboxi protegido (CO_2R^{17} , donde R^{17} se define como en la fórmula I). Las amidas de fórmula general (22) pueden tratarse con aminas de fórmula general (23), donde R^1 y R^2 son como se definen en la fórmula I para proporcionar aminoamidas de fórmula general (24). En algunos ejemplos, A^1 , A^2 , A^3 y/o A^4 en las aminas de fórmula (24) pueden existir en forma de un grupo sustituido adicionalmente con un grupo protector, tal como carboxi protegido como un éster alquílico. Pueden requerirse ejemplos que contienen un grupo funcional protegido debido a los esquemas sintéticos y la reactividad de dichos grupos y pueden eliminarse más tarde para proporcionar el compuesto deseado. Dichos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica o como se describe en T. W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" 3ª ed. 1999, Wiley & Sons, Inc.

Esquema 7
Acoplamiento amida



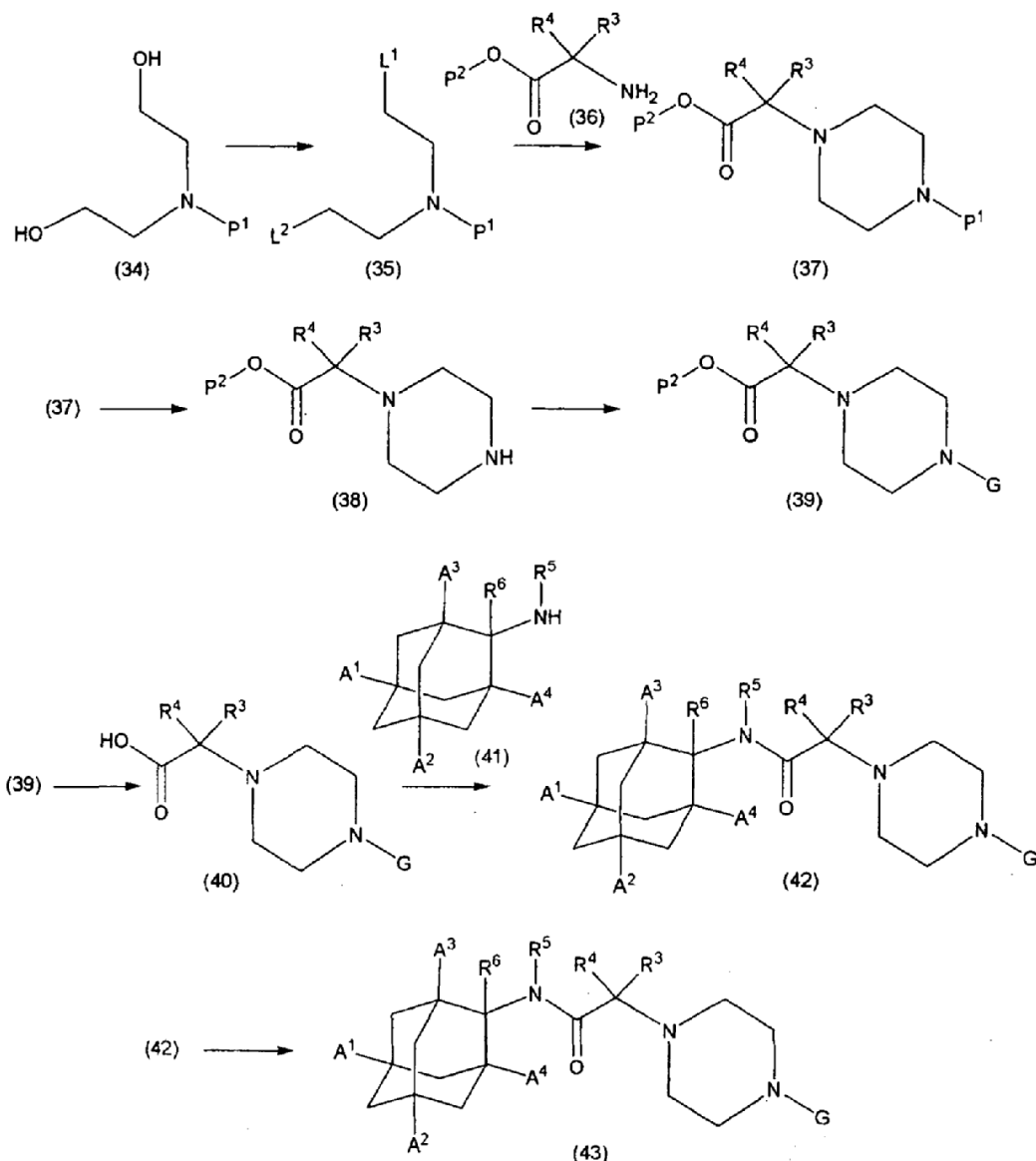
Los adamantanos sustituidos de fórmula general (28), donde A^2 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{18} y R^{19} son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse como en el Esquema 7. Los ácidos de adamantilo de fórmula general (25) pueden prepararse como se describe en el presente documento o usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Los ácidos de fórmula general (25) pueden acoplarse con aminas de fórmula general (26) (donde R^{18} y R^{19} se definen como en la fórmula I) con reactivos, tales como tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) para proporcionar las amidas de fórmula general (27). En algunos ejemplos, A^2 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{18} y R^{19} en las aminas de fórmula (27) pueden contener un grupo funcional cubierto con un grupo protector, tal como carboxi protegido como un éster. Estos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica para proporcionar las amidas de fórmula general (28).

Esquema 8



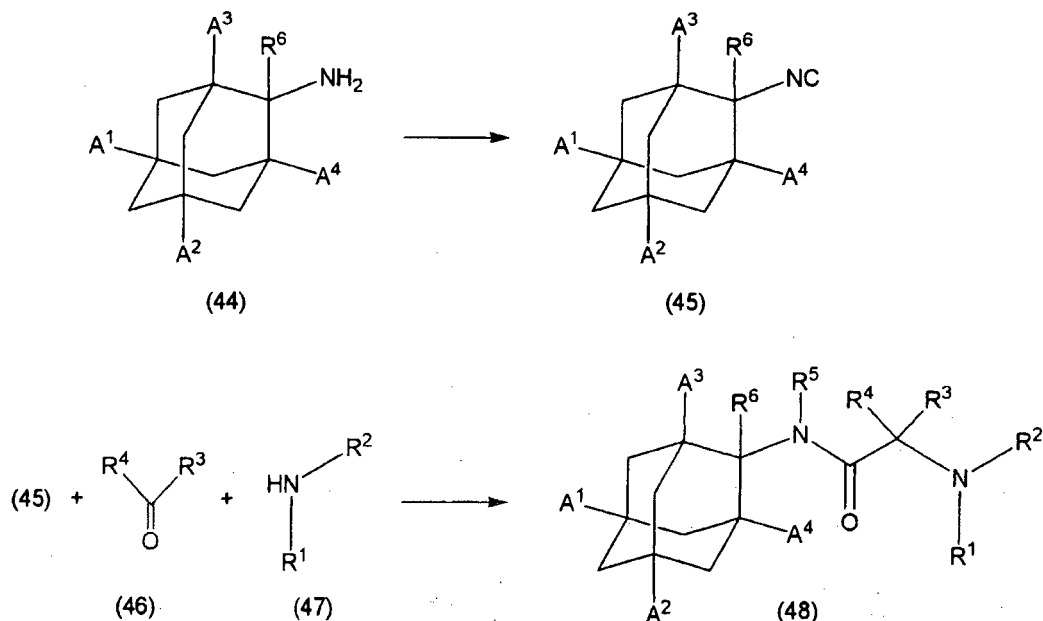
- Los adamantanos sustituidos de fórmula general (33), donde $\text{A}^2, \text{A}^3, \text{A}^4, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^{25}$ y R^{26} son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse como en el Esquema 8. Los ácidos de fórmula general (29) pueden prepararse como se detalla en el presente documento o usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Los ácidos (29) pueden reducirse usando un reactivo como borano para dar alcoholes de fórmula general (30). Los alcoholes de fórmula general (30) pueden oxidarse con reactivos, tales como perrutenato de tetrapropilamonio para dar aldehídos de fórmula general (31). Los aldehídos de fórmula general (31) pueden aminarse de forma reductora con una amina de fórmula general (32), donde R^{25} y R^{26} son como se definen en la fórmula I, y un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico, para proporcionar las aminas de fórmula general (33). En algunos ejemplos, $\text{A}^2, \text{A}^3, \text{A}^4, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^{25}$ y R^{26} en las aminas de fórmula (33) pueden ser y/o contener un grupo funcional cubierto con un grupo protector, tal como carboxi protegido como un éster. Estos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica.

Esquema 9



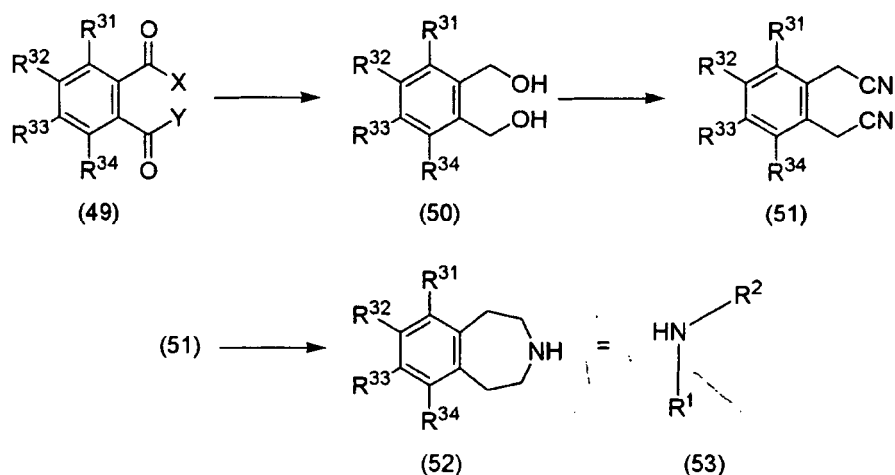
Los adamantanos sustituidos de fórmula general (42), donde A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la fórmula I y G es como se define en la fórmula V, pueden prepararse como en el Esquema 9. Las dietanolaminas de fórmula general (34), donde P^1 es un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, pueden adquirirse o prepararse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Las dietanolaminas (34), donde P^1 es un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo pueden prepararse haciendo reaccionar dietanolamina con un cloruro de sulfonilo, como cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo, en presencia de una base como trietilamina, en un disolvente como cloruro de metileno. Los dioles de fórmula general (34) pueden convertirse en sulfonamidas de fórmula general (35) (donde L^1 y L^2 son Cl, Br, I, OMs o OTf) con reactivos, tales como anhídrido triflico. Las sulfonamidas de fórmula general (35) pueden tratarse con aminoésteres (36), donde R^3 y R^4 son como se definen en la fórmula I y p^2 es un grupo alquilo, y una base como sódico para producir piperazinas de fórmula general (37). Las piperazina sulfonamidas (37) pueden desprotegerse para proporcionar las piperazinas (38). Las aminas (38) pueden arilarse, o heteroarilarse, con un reactivo como 2-bromo-5-trifluorometil-piridina para dar las piperazinas de fórmula general (39). Los ésteres (39) pueden convertirse en ácidos de fórmula general (40). Los ácidos (40) pueden acoplarse a aminas de adamantilo de fórmula general (41), donde A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y R^6 son como se definen en la fórmula I, para dar las amidas de fórmula general (42). En algunos ejemplos, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^3 , R^4 , R^5 y/o R^6 en las aminas de fórmula (42) pueden contener un grupo funcional cubierto con un grupo protector, tal como carboxi protegido como un éster. Estos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica para dar amidas de fórmula general (43).

Esquema 10



Los adamantanos sustituidos de fórmula general (48), donde A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse como en el Esquema 10. Las adamantaminas sustituidas de fórmula general (44), donde A^1 , A^2 , A^3 , A^4 y R^6 son como se definen en la fórmula I, pueden adquirirse o prepararse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Las aminas de fórmula general (44) pueden convertirse en isonitrilos de fórmula general (45) con reactivos, tal como formiato de metilo, seguido de tratamiento con oxiclورو de fósforo en presencia de una base como trietilamina. Los isonitrilos de fórmula general (45) pueden tratarse con aldehídos o cetonas de fórmula general (46), aminas de fórmula general (47), y un ácido, tal como ácido acético, para proporcionar las amidas de fórmula general (48). En algunos ejemplos, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y/o R^6 en compuestos de fórmula (48) pueden contener un grupo funcional cubierto con un grupo protector, tal como carboxi protegido como un éster. Estos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica en amidas de fórmula general (48).

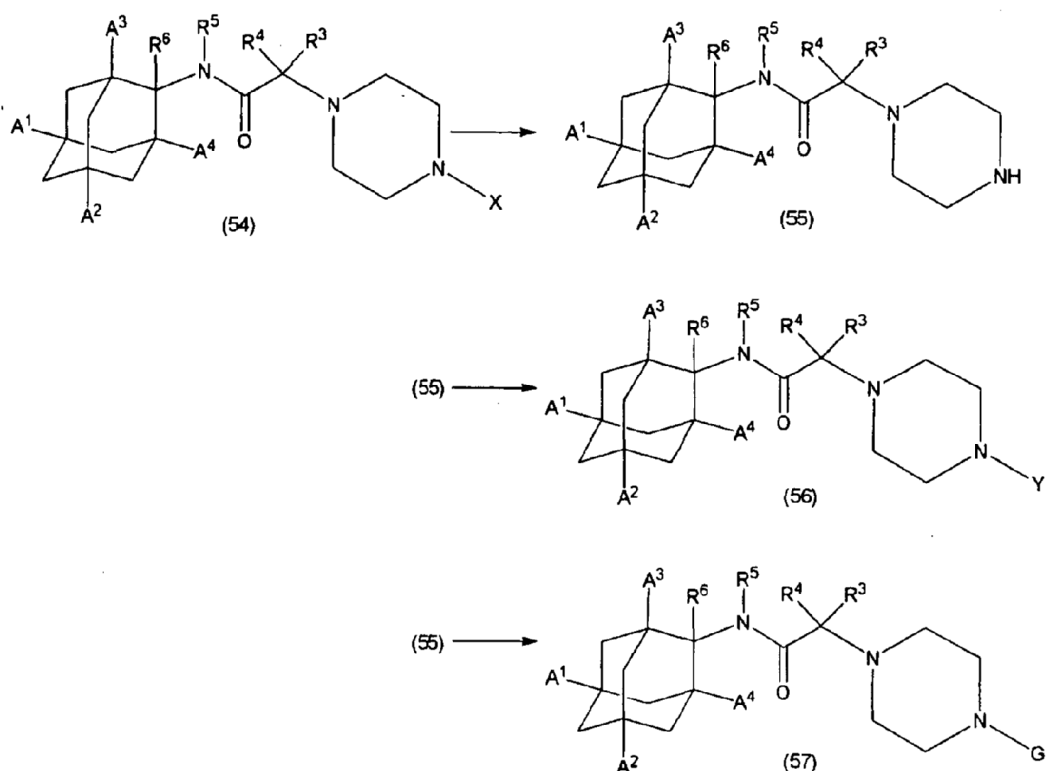
Esquema 11



Las benzodiazepinas sustituidas de fórmula general (52), donde R^{31} , R^{32} , R^{33} y R^{34} se definen como sustituyentes heterociclo (y equivalen a benzodiazepinas de fórmula general (53) donde R^1 y R^2 son un subconjunto de los sustituyentes en la fórmula (I)) pueden prepararse como en el Esquema 11. Los arenos sustituidos de fórmula general (49), donde R^{31} , R^{32} , R^{33} y R^{34} se definen como sustituyentes heterociclo y X e Y son independientemente halógeno, -OH o -Oalquilo, pueden adquirirse o prepararse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Los arenos de fórmula general (49) pueden tratarse con agentes reductores, tales como borano-tetrahidrofurano, para proporcionar dioles de fórmula general (50). Los dioles (50) pueden convertirse en los

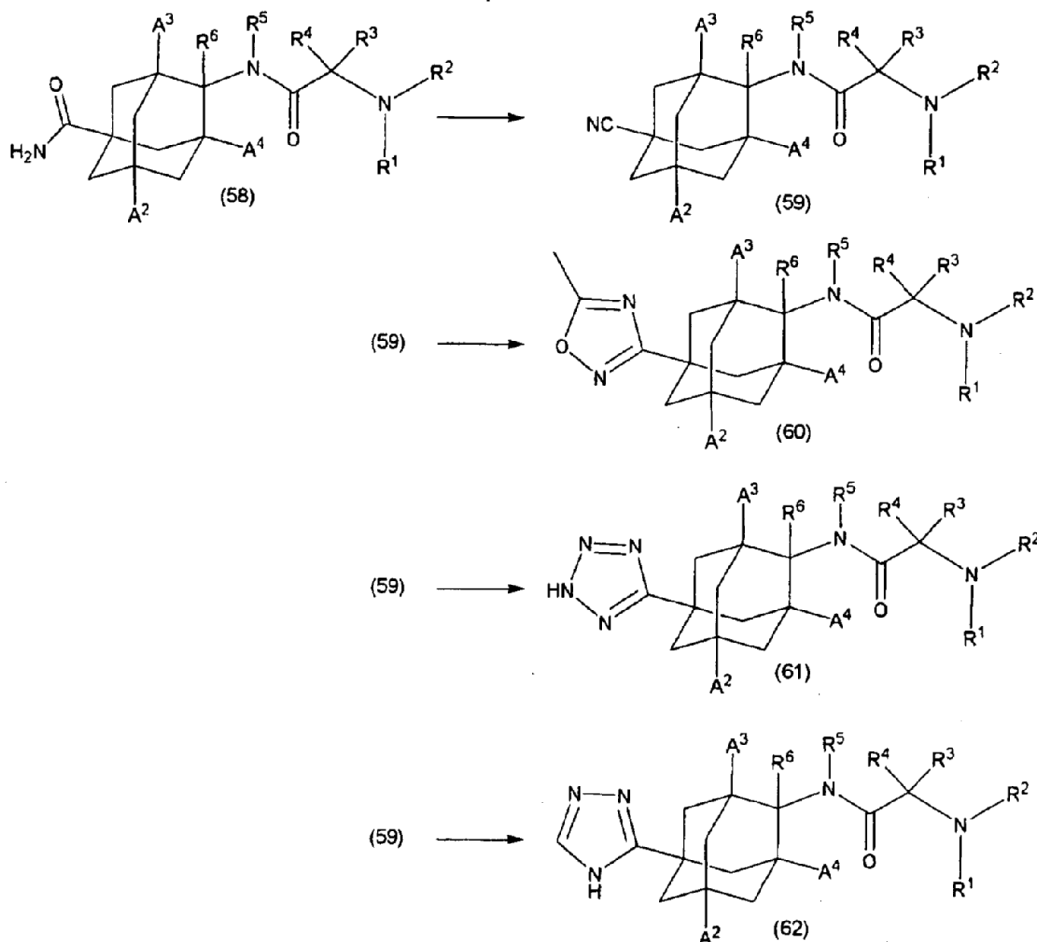
dihaluros correspondientes con reactivos como cloruro de tionilo y después tratarse con cianuro usando reactivos, como cianuro sódico, en disolventes como dimetilsulfóxido, para producir los dinitrilos correspondientes de fórmula general (51). Los dinitrilos de fórmula general (51) pueden tratarse con amoníaco en condiciones reductoras, como níquel Raney, en presencia de gas hidrógeno a alta presión en un disolvente, tal como, pero sin limitación, etanol, para proporcionar las benzodiazepinas de fórmula general (52). Pueden requerirse ejemplos que contienen un grupo funcional protegido debido a los esquemas sintéticos y la reactividad de los grupos funcionales desprotegidos. El grupo protector puede eliminarse posteriormente para proporcionar el compuesto deseado. Dichos grupos protectores pueden añadirse o eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica o como se describe en T. W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" 3ª ed. 1999, Wiley & Sons, Inc. Las benzodiazepinas de fórmula general (52) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (I) usando los métodos descritos en el presente documento y por la metodología conocida por los expertos en la técnica.

Esquema 12



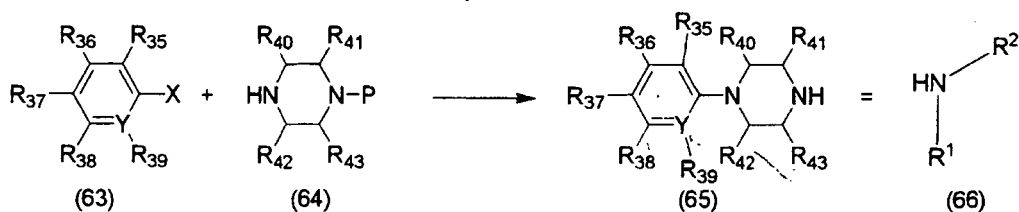
Los adamantanos sustituidos de fórmula general (56) y (57), donde A¹, A², A³, A⁴, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en la fórmula (I), G se define como en la fórmula (V), e Y es un grupo alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alcóxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, ariloxicarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfonilo, heteroariloxicarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, arilalquilcarbonilo, arilalquilsulfonilo, arilalcóxicarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, heteroarilalquilcarbonilo, heteroarilalquilsulfonilo, heteroarilalcóxicarbonilo, o un grupo heteroarilalquiloaminocarbonilo, pueden prepararse como en el Esquema 12. Las adamantil piperazinas de fórmula general (54), donde X es un grupo protector amina y A¹, A², A³, A⁴, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en la fórmula (1), pueden prepararse como se describe en el presente documento o usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Las piperazinas protegidas de fórmula general (54) pueden desprotegerse con reactivos, tales como paladio sobre carbono en presencia de hidrógeno cuando X es un grupo benciloxicarbonilo para proporcionar las aminas de fórmula general (55). Las aminas de fórmula general (55) pueden tratarse con cloruros de ácidos, cloruros de sulfonilo, cloroformatos, isocianatos, y otros compuestos para proporcionar piperazinas de fórmula general (56). Las aminas de fórmula general (55) también pueden tratarse con haluros de arilo o heteroarilo y otros compuestos para proporcionar los compuestos de fórmula general (57). En algunos ejemplos, A¹, A², A³, A⁴, R³, R⁴, R⁵, R⁶, G e Y de compuestos que contienen piperazinas de fórmulas (56) y (57), pueden o no contener un grupo funcional sustituido con un grupo protector, tal como carboxi protegido como un éster. Estos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica para proporcionar las piperazinas de las fórmulas generales (56) y (57).

Esquema 13



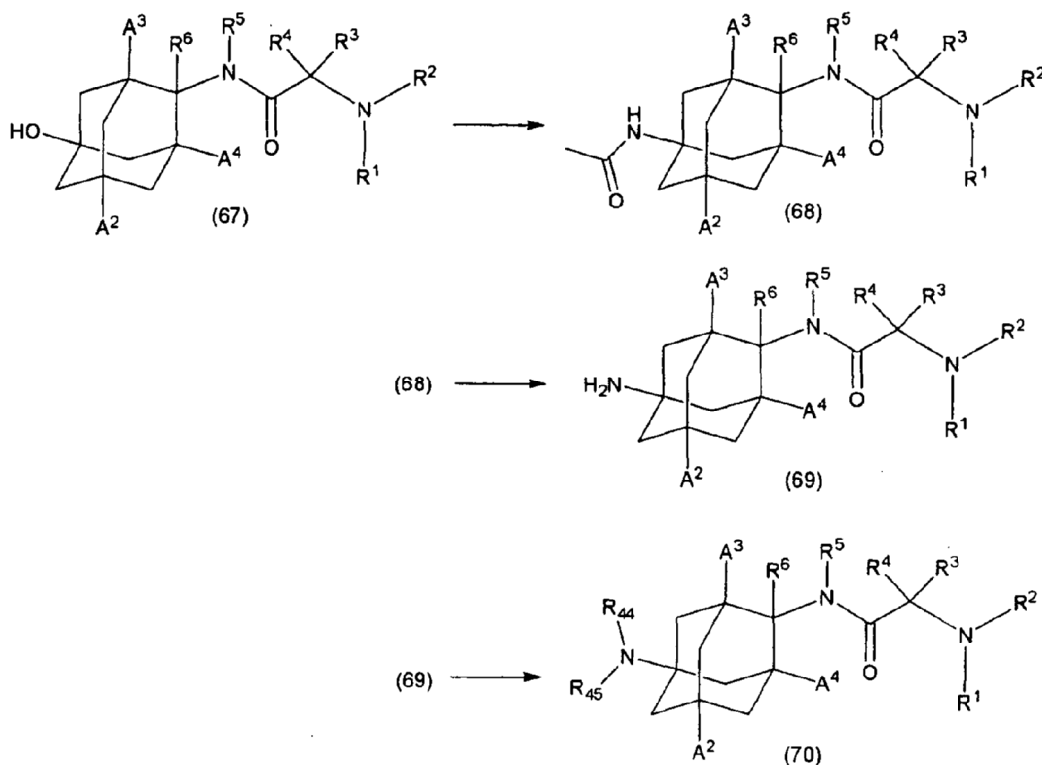
Los adamantanos sustituidos de las fórmulas generales (60), (61) y (62), donde A^2 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse como en el Esquema 13. Las amidas de fórmula general (58), donde A^2 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse como se describe en el presente documento o usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Las amidas (58) pueden deshidratarse usando un reactivo, tal como, pero sin limitación, anhídrido trifluoroacético, para proporcionar los nitrilos de fórmula general (59). Los nitrilos de fórmula general (59) pueden tratarse con reactivos, tales como clorhidrato de hidroxilamina y carbonato potásico, en un disolvente, tal como etanol, seguido de tratamiento con cloruro de acetilo en un disolvente, tal como piridina, para proporcionar los heterociclos de fórmula general (60). Los nitrilos de fórmula general (59) también pueden tratarse con reactivos, tales como azida sódica y un ácido de Lewis, tal como bromuro de cinc en un disolvente, tal como agua, para proporcionar los tetrazoles de fórmula general (61). Los nitrilos de fórmula general (59) también pueden tratarse con reactivos, tales como dimetilformamida y dimetilacetamida seguido de calentamiento con hidrazina en ácido acético para proporcionar los triazoles de fórmula general (62). En algunos ejemplos, A^2 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 de compuestos que contienen adamantano de fórmula (60), (61) y (62) pueden o no contener un grupo funcional sustituido con un grupo protector, tal como carboxi protegido como un éster. Estos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica.

Esquema 14



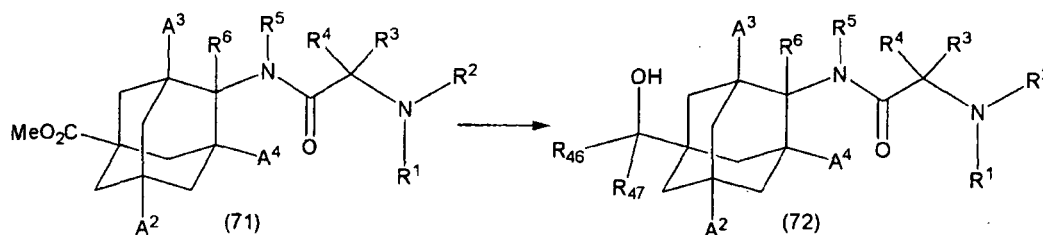
Las piperazinas de fórmula general (65) que son equivalentes a compuestos de fórmula general (66), donde R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} y R^{43} se definen como sustituyentes arilo o heteroarilo e Y es un carbono o un nitrógeno, pueden prepararse como en el Esquema 14. Los arenos y heterociclos de fórmula general (63), donde R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} y R^{39} se definen como sustituyentes arilo o heteroarilo, X es un halógeno, e Y es un carbono o un nitrógeno, pueden adquirirse o prepararse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Las piperazinas de fórmula general (64), donde R^{40} , R^{41} , R^{42} y R^{43} se definen como sustituyentes heterociclo y P es un grupo protector, pueden adquirirse o prepararse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Los arenos y los heterociclos de estructura general (63) pueden acoplarse con piperazinas de fórmula general (64) calentándolos juntos puros o en un disolvente, tal como dimetilformamida, en presencia de una base tal como carbonato potásico, para proporcionar las piperazinas de fórmula general (65) tras la eliminación del grupo protector. Como alternativa, esta reacción puede realizarse con paladio u otros sistemas de catalizador metálico, tales como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo en presencia de una base, tal como terc-butoxido sódico, en un disolvente, tal como tolueno. Pueden requerirse ejemplos que contienen un grupo funcional protegido debido a los esquemas sintéticos y la reactividad de otros grupos de sustituyentes que pueden eliminarse posteriormente para proporcionar los compuestos deseados. Dichos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica o como se describe en T. W. Greene, P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" 3ª ed. 1999, Wiley & Sons, Inc. Las piperazinas de fórmula general (65) pueden convertirse en compuestos de fórmula general I usando los métodos descritos en el presente documento y por la metodología conocida por los expertos en la técnica.

Esquema 15



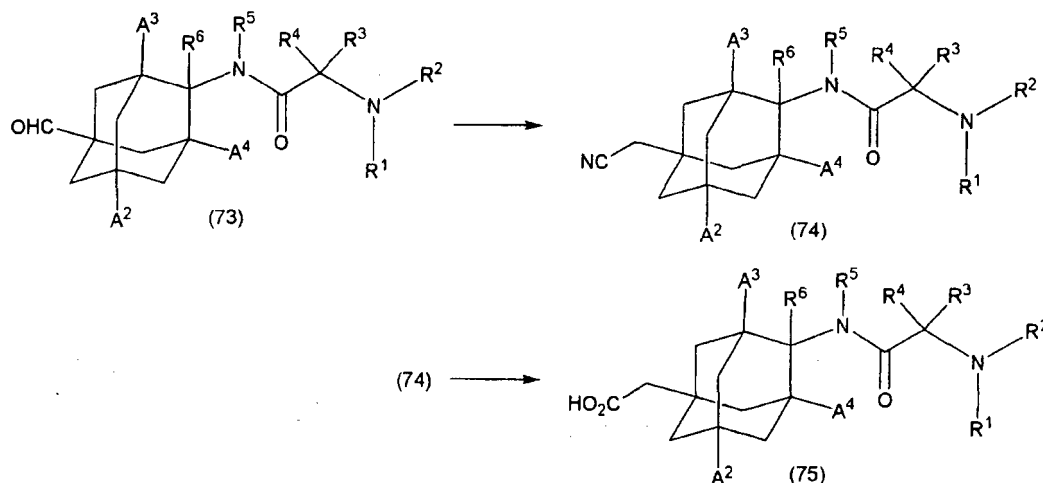
Los adamantanos sustituidos de fórmula general (70), donde A², A³, A⁴, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en la fórmula (I) y R⁴⁴ y R⁴⁵ se definen independientemente como R⁷, -[C(R⁸R⁹)_n-C(O)-R¹⁰, R¹⁵ y R¹⁶ como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse como en el Esquema 15. Los adamantanos sustituidos de fórmula general (67), donde A², A³, A⁴, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en la fórmula (I), pueden adquirirse o prepararse usando los procedimientos descritos en el presente documento, o hacerse por la metodología conocida por los expertos en la técnica. Los adamantanos de fórmula general (67) pueden convertirse en las amidas de fórmula general (68) con reactivos, tales como acetonitrilo, en presencia de un ácido, tal como ácido trifluoroacético. Las amidas de fórmula general (68) pueden tratarse con otro ácido, tal como ácido clorhídrico, para proporcionar las aminas de fórmula general (69). Las aminas de fórmula general (69) pueden someterse a una diversidad de reacciones, tales como acilación o sulfonilación con cloruro de acetilo o cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base para proporcionar los adamantanos sustituidos de fórmula general (70). En algunos ejemplos, A², A³, A⁴, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y/o R⁶ en compuestos de fórmula (70) pueden contener un grupo funcional sustituido con un grupo protector, tal como carboxi protegido como un éster. Estos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica para proporcionar los compuestos de fórmula general (70).

Esquema 16



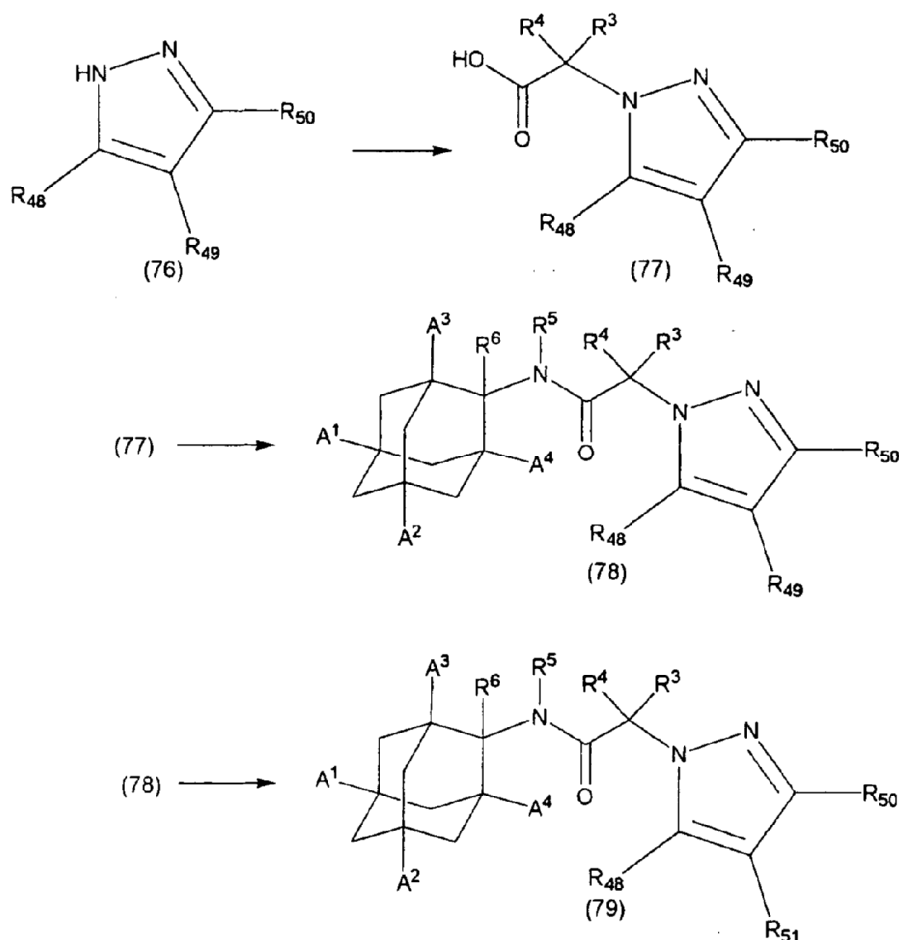
Los adamantanos sustituidos de fórmula general (72), donde A^2 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la fórmula I y R^{46} y R^{47} son grupos alquilo, cicloalquilo, arilo o heterocíclicos, pueden prepararse como en el Esquema 16. Los ésteres de adamantano sustituido de fórmula general (71), donde A^2 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la fórmula I, pueden adquirirse o sintetizarse como se describe en el presente documento, o prepararse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Los ésteres de fórmula general (71) pueden convertirse en los alcoholes de fórmula general (72) con reactivos, tales como metil litio. En algunos ejemplos, A^2 , A^3 , A^4 , R^3 , R^4 , R^5 y/o R^6 en las aminas de fórmula (72) pueden contener un grupo funcional sustituido con un grupo protector, tal como carboxi protegido como un éster. Estos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica para proporcionar los alcoholes de adamantano de fórmula general (72).

Esquema 17



Los adamantanos sustituidos de fórmula general (75), donde A^2 , A^3 , A^4 , R^1 , R^4 , R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son como se definen en la fórmula (I), pueden prepararse como en el Esquema 17. Los aldehídos de fórmula general (73), donde A^2 , A^3 , A^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la fórmula (1), pueden prepararse mediante los métodos descritos en el presente documento o usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Los aldehídos (73) pueden convertirse en los nitrilos de fórmula general (74) con reactivos, tales como isocianuro de p-tolilsulfonilmetilo en disolventes, tales como dimetoxietano y etanol, en presencia de una base, tal como terc-butóxido potásico. Los nitrilos de fórmula general (74) pueden tratarse con un ácido, tal como ácido bromhídrico, en un disolvente, tal como ácido acético, para proporcionar los ácidos de fórmula general (75). En algunos ejemplos, A^2 , A^3 , A^4 , R^3 , R^4 , R^5 y/o R^6 en aminas de fórmula (75) pueden contener un grupo funcional sustituido con un grupo protector, tal como carboxi protegido como un éster. Estos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica para proporcionar los ácidos de fórmula general (75).

Esquema 18



Los adamantanos sustituidos de fórmula general (79), donde A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la fórmula (I), R^{48} y R^{50} se definen como sustituyentes heterociclo, y R^{51} es un grupo arilo o heteroarilo, pueden prepararse como en el Esquema 18. Los pirazoles de fórmula general (76), donde R^{48} y R^{50} son sustituyentes heterociclo y R^{49} es un halógeno, pueden adquirirse o prepararse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica. Los pirazoles de fórmula general (76) pueden alquilarse con un reactivo, como 2-(triclorometil)-propan-2-ol en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, en un disolvente, tal como acetona, para proporcionar los ácidos de fórmula general (77). Los ácidos de fórmula general (77) pueden acoplarse con adamantaminas como se ha descrito en el Esquema 4 para proporcionar los pirazoles de fórmula general (78). Los pirazoles de fórmula general (78) pueden acoplarse con ácidos borónicos y reactivos relacionados, tales como ácido 4-cianofenilborónico, en presencia de un catalizador, tal como, pero sin limitación, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, para proporcionar los pirazoles de fórmula general (79). En algunos ejemplos, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{48} , R^{50} y/o R^{51} en las aminas de fórmula (79) pueden contener un grupo funcional sustituido con un grupo protector, tal como carboxi protegido como un éster. Estos grupos protectores pueden eliminarse usando la metodología conocida por los expertos en la técnica para proporcionar los compuestos de fórmula general (79).

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor por referencia a los siguientes Ejemplos, que están diseñados a modo de ilustración y no de limitación del alcance de la invención. Además, todas las citas en el presente documento se incorporan por referencia.

Los compuestos de la invención se nombraron mediante el software ACD/ChemSketch versión 5.01 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se les dio nombres coherentes con la nomenclatura ACD. Los isómeros del sistema anular de adamantano se nombraron de acuerdo con las convenciones comunes. Dos sustituyentes alrededor en un anillo sencillo en un sistema anular de adamantano están diseñados a modo de configuración relativa Z o E (para más ejemplos, véase C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 63: 2758-2760, 1998).

Ejemplo 1N-[(Z)-5-hidroxi-2-adamantil]-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}acetamida5 Ejemplo 1A2-Oxo-adamantan-5-il éster del ácido acético

10 Una solución de 5-hidroxi-2-adamantanona (2,6 g, 15,66 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml) se trató con dimetilaminopiridina (DMAP) (2,1 g, 17 mmol) y anhídrido acético (2,3 ml, 23 mmol) y se agitó durante una noche a 50 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

15 Ejemplo 1B2-Amino-adamantan-5-il éster del ácido (E)- y (Z)-acético

20 Una solución de 2-oxo-adamantan-5-il éster ácido acético (3,124 g, 15 mmol), del Ejemplo 1A, y 4 Å de tamices moleculares (1 g) en amoníaco metanólico (7 N, 50 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se trató en porciones con borohidruro sódico (2,27 g, 60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (50 ml), se acidificó con HCl 1 N a pH = 3 y las capas se separaron. La capa acuosa se basificó con NaOH 2 N a pH = 12 y se extrajo tres veces con 4:1 de tetrahidrofurano:diclorometano (THF:DCM). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

30 Ejemplo 1C2-(2-cloroacetilamino)-adamantan-5-il éster del ácido (E)- y (Z)-acético

35 Una solución de 2-amino-adamantan-5-il éster del ácido (E)- y (Z)-acético (1,82 g, 8,69 mmol), del Ejemplo 1B, en DCM (30 ml) y diisopropiletilamina (DIPEA) (1,74 ml, 10 mmol) se enfrió en un baño de hielo y se trató con cloruro de cloroacetilo (0,76 ml, 9,57 mmol). La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, agua, se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige oscuro.

40 Ejemplo 1DN-[(Z)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}acetamida

45 Una solución de 2-(2-cloroacetilamino)-adamantan-5-il éster del ácido (E)- y (Z)-acético (2,1 g, 7,3 mmol), del Ejemplo 1C, en MeOH (30 ml) y DIPEA (1,53 ml, 8,8 mmol) se trató con 1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (2,04 g, 8,8 mmol) y se agitó durante 6 horas a 70 °C. A la reacción se le añadió una solución acuosa de carbonato potásico (K₂CO₃) (15 ml) y se agitó durante una noche a 70 °C. MeOH se retiró a presión reducida y el residuo se repartió con DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetona al 30-90% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,6 (s, 1H), 6,65 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,09 (s, 2H), 2,67 (s, 4H), 2,19-2,15 (m, 3H), 1,79-1,38 (m, 10H); MS (APCI+) m/z 439 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 2N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}acetamida

60 La purificación del filtrado concentrado del Ejemplo 1D por cromatografía en columna (gel de sílice, acetona al 30-90% en hexano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,5 g, 47%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 2,1, 9,1 Hz, 1H), 7,6 (s, 1H), 6,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,1 (s, 2H), 2,68 (s, 4H), 2,12-2,17 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,57 (s, 1H), 1,36 (s, 1H); MS (APCI+) m/z 439 (M+H)⁺.

Ejemplo 3N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanamida5 Ejemplo 3A2-(2-bromo-propionilamino)-adamantan-5-il éster del ácido (E)- y (Z)-acético

Una solución de 2-amino-adamantan-5-il éster del ácido (E)- y (Z)-acético (0,54 g, 2,58 mmol), del Ejemplo 1B, en DCM (10 ml) y DIPEA (0,54 ml, 3,09 mmol) se enfrió en un baño de hielo y se trató con cloruro de 2-bromopropionilo (0,26 ml, 2,6 mmol). La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y el DCM se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, agua, se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige oscuro.

15 Ejemplo 3BN-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanamida

Una solución de 2-(2-bromo-propionilamino)-adamantan-5-il éster del ácido (E)- y (Z)-acético (0,746 g, 2,17 mmol), del Ejemplo 3A, en MeOH (10 ml) y DIPEA (0,416 ml, 2,39 mmol) se trató con 1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (0,552 g, 2,39 mmol) y se agitó durante 6 horas a 70 °C. A la mezcla de reacción se le añadió K₂CO₃ acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a 70 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió mediante la adición de DCM. La capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetona al 30-90% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,69 (m, 4H), 3,15 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 2,63 (m, 4H), 2,15 (m, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,52 (s, 1H), 1,36 (s, 1H), 1,28 (d, J = 7,1 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 453 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 42-[(cis)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida35 Ejemplo 4A(E)- y (Z)-5-Cloro-2-adamantamina

Una solución de 5-cloro-2-adamantanona (4,8 g, 26 mmol) y 4 Å de tamices moleculares (2 g) en amoniaco metanólico (7 N, 50 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se enfrió en un baño de hielo, se trató con la adición de porciones de borohidruro sódico (3,93 g, 104 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (50 ml) y se acidificó con HCl 1 N a pH = 3. Las capas se separaron y la capa acuosa se basificó con NaOH 2 N a pH = 12 y se extrajo tres veces con 4:1 de THF:DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

45 Ejemplo 4B2-Bromo-N-[(E)- y (Z)-5-cloro-adamantan-2-il]-propionamida

Una solución de (E)- y (Z)-5-cloro-2-adamantamina (1 g, 5,38 mmol), del Ejemplo 4A, en DCM (30 ml) y DIPEA (2,08 ml, 11,96 mmol) se enfrió en un baño de hielo y se trató con cloruro de 2-bromopropionilo (0,65 ml, 6,46 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x), agua (2 x), se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño.

55 Ejemplo 4C2-[(cis)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida

Una solución de 2-bromo-N-[(E)- y (Z)-5-cloro-adamantan-2-il]-propionamida (55 mg, 0,17 mmol) del Ejemplo 4B en MeOH (1 ml) y DIPEA (0,1 ml) se trató con cis-2,6-dimetilmorfolina (23 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 70 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano (0,1 ml) e hidróxido potásico 5 N (0,4 ml) y se irradió por microondas durante 1 hora a 190 °C. La mezcla se filtró a través de un cartucho

de Celite y se lavó con 1:1 de DMSO:MeOH (1,5 ml). El compuesto del título se aisló por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 20-100% en TFA al 0,1% en agua) en una columna YMC ODS Guardpak en forma de un aceite transparente. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,0 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,03 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 2,62 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 2,11 (m, 3H), 1,97-1,8 (m, 3H), 1,77-1,65 (m, 4H), 1,65-1,52 (m, 4H), 1,23 (d; J = 7,1 Hz, 3H), 1,17 (dd, J = 5,8, 6,1 Hz, 6H); MS (APCI+) m/z 337 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

N-[(Z)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)propanamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 4C, sustituyendo cis-2,6-dimetilmorfolina por 4-hidroxipiperidina. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 3,9 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,15-1,93 (m, 10H), 1,75-1,6 (m, 8H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 323 (M+H).

Ejemplo 6

N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)propanamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 4C, sustituyendo cis-2,6-dimetilmorfolina por 4-hidroxipiperidina. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,0 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,13 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,44 (t, 12,2, 1H), 2,28 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,16-2,05 (m, 5H), 1,96-1,88 (m, 4H), 1,77-1,52 (m, 9H), 1,23 (d, J = 7,2 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 323 (M+H).

Ejemplo 7

2-Azepan-1-il-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 4C, sustituyendo cis-2,6-dimetilmorfolina por hexametilenoimina. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (s, 1H), 3,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,71-2,65 (d a, 4H), 2,16-2,10 (m, 3H), 1,89 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,77-1,65 (m, 14H), 1,52 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 321 (M+H).

Ejemplo 8

Carbamato de (E)-4-[(2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}acetil)amino]-1-adamantilo

Una solución de N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}acetamida (44 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo 2 en DCM (1 ml) se trató con isocianato de tricloroacetilo (13 μl , 0,11 mmol) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH (1 ml) seguido de la adición de carbonato potásico saturado (3 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a 50 °C. La mezcla se concentró a presión reducida, se repartió con DCM y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, se secaron (MgSO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 6,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,4 (s, 2H), 4,12 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,09 (s, 2H), 2,68 (s, 4H), 2,19-2,17 (m, 9H), 1,64-1,63 (m, 4H); MS (APCI+) m/z 482 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

Acetato de (E)-4-[(2-{4-[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}acetil)amino]-1-adamantilo

Una solución de N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}acetamida (44 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo 2 en DCM (0,5 ml) y piridina (0,5 ml) se trató con cloruro de acetilo (11 μl , 0,15 mmol), una cantidad catalítica de DMAP y se agitó durante una noche a 50 °C. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó (gel de sílice, acetona al 10-30% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 6,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,09 (s, 2H), 2,68 (s, 4H), 2,21-2,14 (m, 7H), 1,98 (s, 3H), 1,64 (s, 2H), 1,26-1,22 (m, 4H); MS (APCI+) m/z 481 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

N-[(E)-5-(Acetilamino)-2-adamantil]-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}acetamida

Una solución de N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}acetamida (44 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo 2 en TFA (0,5 ml) y acetonitrilo (0,1 ml) se agitó durante una noche a 100 °C. La mezcla se ajustó

a pH 10 con NaOH 2 N y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua (2 x), se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó (gel de sílice, acetona al 10-35% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 6,67 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,09 (s, 2H), 2,68 (s, 4H), 2,18-2,16 (d, 2H), 2,09 (d, 4H), 2,01 (d, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,69-1,63 (m, 5H); MS (APCI+) m/z 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

N-[(E)-5-Fluoro-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]acetamida

Una solución de N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]acetamida (66 mg, 0,15 mmol) del Ejemplo 2 en DCM (0,5 ml) se enfrió a -78 °C, se trató con trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (0,020 ml, 0,16 mmol) y se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (0,1 ml), se filtró a través de un cartucho de Celite y se purificó (gel de sílice, acetona al 10-15% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 6,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,09 (s, 2H), 2,69 (s, 4H), 2,27-2,22 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,58-1,54 (m, 4H); (APCI+) m/z 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

N-[(Z)-5-Fluoro-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]acetamida

Una solución de N-[(Z)-5-hidroxi-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]acetamida (66 mg, 0,15 mmol) del Ejemplo 1D en DCM (0,5 ml) se enfrió a -78 °C, se trató con DAST (0,020 ml, 0,16 mmol) y se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (0,1 ml), se filtró a través de un cartucho de Celite y se purificó (gel de sílice, acetona al 10-15% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 6,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,7 (s, 4H), 3,1 (s, 2H), 2,68 (s, 4H), 2,29-2,24 (m, 3H), 1,91-1,7 (m, 10H); MS (APCI+) m/z 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]propanamida

Ejemplo 13A

(E)- y (Z)-5-hidroxi-2-adamantamina

Una solución de 5-hidroxi-2-adamantanona (10 g, 60,161 mmol) y 4 Å de tamices moleculares (5 g) en amoníaco metanólico (7 N, 100 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se trató mediante la adición en porciones de borohidruro sódico (9,1 g, 240,64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y el MeOH se retiró a presión reducida. La mezcla se recogió en DCM (100 ml), se acidificó con HCl 1 N a pH = 3 y las capas se separaron. La capa acuosa se trató con una solución 2 N de NaOH a pH = 12 y se extrajo tres veces con 4:1 de THF:DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 13B

2-Bromo-N-[(E)- y (Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il]-propionamida

Una solución de (E)- y (Z)-5-hidroxi-2-adamantamina (1 g, 5,98 mmol) del Ejemplo 13A en DCM (30 ml) y DIPEA (2,08 ml, 11,96 mmol) se enfrió en un baño de hielo y se trató con cloruro de 2-bromopropionilo (0,66 ml, 6,58 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y el DCM se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua, se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige oscuro. Los isómeros se separaron por cromatografía en columna (gel de sílice, acetona al 5-35% en hexano) para formar 2-bromo-N-[(E)-5-hidroxi-adamantan-2-il]propionamida y 2-bromo-N-[(Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il]propionamida.

Ejemplo 13C

1-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazina

Una solución de piperazina (215 mg, 2,5 mmol), 2-bromo-5-metil-piridina (172 mg, 1 mmol) en dioxano (1 ml) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) se irradió por microondas durante 60 minutos a 180 °C. El dioxano se retiró a

presión reducida y el residuo se repartió entre carbonato potásico acuoso y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, se secaron (MgSO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó (gel de sílice, metanol al 0-10% en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

5

Ejemplo 13D

N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]propanamida

- 10 Una solución de 2-bromo-N-[(E)-5-hidroxi-adamantan-2-il]-propionamida (36 mg, 0,12 mmol) del Ejemplo 13B y 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina (21 mg, 0,12 mmol) del Ejemplo 13C en MeOH (0,5 ml) y DIPEA (0,1 ml) se agitó durante una noche a 70 °C. El MeOH se retiró a presión reducida y el residuo se purificó (gel de sílice, acetona al 10-40% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (d, J = 5,3, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,56 (s, 4H), 3,12 (m, 1H), 2,68 (d a, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,17-2,10 (m, 3H), 1,91-1,88 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,76 (s, 4H), 1,66 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,27 (m, 3H); MS (APCI+) m/z 399 (M+H) $^+$.
- 15

Ejemplo 14

- 20 N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida

Ejemplo 14A

Éster metílico del ácido 2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propiónico

- 25 Una solución de 1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (0,9 g, 3,9 mmol) en MeOH (13 ml) y DIPEA (1,5 ml) se trató con éster metílico del ácido 2-bromo-propiónico (0,48 ml, 4,3 mmol) y se agitó durante una noche a 70 °C. El MeOH se retiró a presión reducida y el residuo se purificó (gel de sílice, acetona al 10-40% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento.
- 30

Ejemplo 14B

Éster metílico del ácido 2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propiónico

- 35 Se añadió gota a gota una solución de éster metílico del ácido 2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propiónico (1,23 g, 3,9 mmol) del Ejemplo 14A en THF seco (3 ml) a una solución a -65 °C de diisopropilamina de litio 1,8 N (LDA) en THF seco (2,4 ml) y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se añadió yoduro de metilo (0,49 ml, 7,88 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con hielo/agua y se repartió con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4), se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó (gel de sílice, acetona al 10-30% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento.
- 40

Ejemplo 14C

45

Ácido 2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propiónico

- Una solución de éster metílico del ácido 2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propiónico (1,05 g, 3,17 mmol) del Ejemplo 14B en dioxano (10 ml) se trató con hidróxido potásico 5 N (10 ml) y se agitó durante 4 horas a 60 °C. El dioxano se retiró a presión reducida, el residuo se neutralizó con HCl 1 N a pH = 7 y se extrajo tres veces con 4:1 de THF:DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 50

Ejemplo 14D

55

N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida

- Una solución de ácido 2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propiónico (159 mg, 0,5 mmol) del Ejemplo 14C en DCM (5 ml) y DIPEA (0,5 ml) se trató con hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (84 mg, 0,6 mmol), 5-hidroxi-2-adamantamina (100 mg, 0,6 mmol) del Ejemplo 13A y 15 minutos más tarde con (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl (EDCI) (115 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente después de lo cual el DCM se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico saturado, agua, se secaron (MgSO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó (gel de sílice, acetona al 10-40% en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 6,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,0 (d, J =
- 60
- 65

7,8 Hz, 1H), 3,66 (m, 4H), 2,64 (m, 4H), 2,23-2,1 (m, 3H), 1,9-1,63 (m, 10H), 1,25 (s, 6H); MS (APCI+) m/z 467 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

Ácido (E)-4-{2-Metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico

Ejemplo 15A

2-adamantanona-5-carboxilato de metilo

Se añadió gota a gota una solución de 5-hidroxi-2-adamantanona (2,0 g, 12,0 mmol) en ácido fórmico al 99% (12 ml) con desprendimiento de gas vigoroso durante 40 minutos a una solución al 30% de óleum agitada rápidamente (48 ml) calentada a 60 °C. (W. J. le Noble, S. Srivastava, C. K. Cheung, J. Org. Chem. 48: 1099-1101, 1983). Después de que se completara la adición, se añadió lentamente más cantidad de ácido fórmico al 99% (12 ml) durante los siguientes 40 minutos. La mezcla se agitó durante 60 minutos más a 60 °C y después se vertió lentamente en metanol agitado vigorosamente (100 ml) enfriado a 0 °C. La mezcla se dejó calentar lentamente a 23 °C mientras se agitaba durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se vertió en hielo (30 g) y se añadió cloruro de metileno (100 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces más con cloruro de metileno (100 ml de alícuotas). Las soluciones combinadas de cloruro de metileno se concentraron al vacío para dar 50 ml, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,61 (s, 3H), 2,47-2,40 (s a, 2H), 2,17-1,96 (m, 9H), 1,93-1,82 (m, 2H); MS (DCI) m/z 209 (M+H)⁺.

Ejemplo 15B

(E)- y (Z)-4-adamantamina-1-carboxilato de metilo

Una solución de 2-adamantanona-5-carboxilato de metilo (2,0 g, 9,6 mmol) del Ejemplo 15A y 4 Å de tamices moleculares (1,0 g) en amoníaco metanólico (7 N, 17 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se trató en porciones con borohidruro sódico (1,46 g, 38,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se filtró y el MeOH se retiró a presión reducida. El residuo se recogió en cloruro de metileno (200 ml) y se acidificó con ácido cítrico al 10%. El pH de la solución se ajustó a neutral con NaHCO₃ saturado y después se saturó con NaCl. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo dos veces más con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,66 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,27-1,46 (m, 13H); MS (DCI) m/z 210 (M+H)⁺.

Ejemplo 15C

(E)- y (Z)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxilato de metilo

A una solución heterogénea a 0 °C de ácido 2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propiónico (50 mg, 0,16 mmol) del Ejemplo 14C, (E)- y (Z)-4-adamantamina-1-carboxilato de metilo (33 mg, 0,16 mmol) del Ejemplo 15B, tetrahydrofurano (1,3 ml), y base de Hunig (30 mg, 0,24 mmol) se le añadió HATU sólido (60 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción agitada se dejó calentar lentamente a 23 °C según el baño de hielo se fundió durante una noche (16 horas). El análisis por LC/MS de la mezcla de reacción homogénea reveló el consumo completo de los materiales de partida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos, gradiente al 20-80%) para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros estructurales *E/Z*. Se usó en la siguiente etapa en forma de una mezcla *E/Z* ligeramente impura.

Ejemplo 15D

Ácido (E)-4-{2-Metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico

Una solución homogénea agitada a 23 °C de (E)- y (Z)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxilato de metilo (19 mg, 0,037 mmol) del Ejemplo 15C y metanol (0,5 ml) se volvió turbia tras la adición de NaOH acuoso al 10% (1 ml). Después de agitar durante 1 hora a 23 °C, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso sat. y se extrajo tres veces con una solución de tetrahydrofurano/cloruro de metileno (4/1). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Los isómeros *E/Z* se separaron por cromatografía radial con metanol al 2% en acetato de etilo/hexanos (4/1) como eluyente para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 2,5, 9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,66 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 1,95-1,70 (m, 11H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,13 (s, 6H); MS (DCI) m/z 495

(M+H)⁺.

Ejemplo 16

5 Ácido (E)-4-({1-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclopropanocarbonil}-amino)-adamantan-1-carboxílico

Ejemplo 16A

N,N-Bis-(2-hidroxi-etil)-2-nitrobencenosulfonamida

10 Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (10,5 g, 47,6 mmol) en cloruro de metileno anhidro (25 ml) con agitación a una solución a 0 °C de dietanolamina (5,00 g, 47,6 mmol) y trietilamina (4,92 g, 47,6 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 ml). La reacción se agitó durante tres horas a 0 °C y después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaOH 1 N, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase normal sobre una columna de gel de sílice rellena previamente Biotage eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 291 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 16B

N,N-Bis-(2-trifluorometanosulfoniloxietil)-2-nitrobencenosulfonamida

25 Se añadió gota a gota anhídrido trifílico (13,6 g, 48,3 mmol) con agitación a una solución a 0 °C de N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-2-nitrobencenosulfonamida (7,00 g, 24,1 mmol) del Ejemplo 16A y 2,4,6-colidina (5,85 g, 48,3 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 ml) (J. A. Kozlowski, y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 12: 791-794, 2002). La reacción se agitó durante dos horas a 0 °C y después durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase normal sobre una columna de gel de sílice rellena previamente Biotage eluyendo con 3:1 de hexano:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 555 (M+H)⁺.

Ejemplo 16C

35 1-[4-(2-nitrobencenosulfonil)-piperazin-1-il]-ciclopropanocarboxilato de metilo

Una solución de N,N-bis-(2-trifluorometanosulfoniloxietil)-2-nitrobencenosulfonamida (1,83 g, 3,30 mmol) del Ejemplo 16B y 1-aminociclopropano-1-carboxilato de metilo HCl (0,50 g, 3,30 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) se trató con carbonato sódico (1,40 g, 13,2 mmol) y se calentó durante una noche a 60 °C (J. A. Kozlowski, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 12: 791-794, 2002). La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase normal sobre una columna de gel de sílice rellena previamente Biotage eluyendo con 3:1 de hexano:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 370 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 16D

1-[4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclopropanocarboxilato de metilo

50 Una solución de 1-[4-(2-nitrobencenosulfonil)-piperazin-1-il]-ciclopropanocarboxilato de metilo (0,60 g, 1,63 mmol) del Ejemplo 16C en dimetilformamida anhidra (5 ml) se trató con carbonato potásico (0,67 g, 4,88 mmol) y tiofenol (0,21 g, 1,95 mmol) y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después, esta mezcla de reacción se trató con 2-bromo-5-trifluorometilpiridina (0,44 g, 1,95 mmol) y se calentó durante una noche a 80 °C. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase normal sobre una columna de gel de sílice rellena previamente Biotage eluyendo con 9:1 de hexano:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 16E

60 Ácido 1-[4-(5-Trifluorometilpiridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclopropanocarboxílico

Una solución de 1-[4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclopropanocarboxilato de metilo (0,32 g, 0,96 mmol) del Ejemplo 16D en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (2 ml) se trató con hidróxido sódico 4 N (2,40 ml, 9,60 mmol) y se agitó durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió en agua. La solución se neutralizó con ácido fosfórico 1 N (pH 7) y se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 316 (M+H)⁺.

Ejemplo 16F

5 (E)- y (Z)-4-({1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclopropanocarbonil}-amino)-adamantan-1-carboxilato de metilo

Una solución de ácido 1-[4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,19 mmol) del Ejemplo 16E, (E)- y (Z)-4-adamantamina-1-carboxilato de metilo (40 mg, 0,19 mmol) del Ejemplo 15B, y tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (92 mg, 0,29 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se trató, después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, con N,N-diisopropiletilamina (50 mg, 0,38 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 8:2 a 6:4 de hexano:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 507 (M+H)⁺.

Ejemplo 16G

20 Ácido (E)-4-({1-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclopropanocarbonil}-amino)-adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16E partiendo de (E)- y (Z)-4-({1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclopropanocarbonil}-amino)-adamantan-1-carboxilato de metilo del Ejemplo 16F. Los isómeros E y Z se separaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 20:1 a 10:1 de cloruro de metileno:metanol para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,5, 9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,70 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,00-1,70 (m, 11H), 1,60-1,52 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 0,96 (m, 2H); MS (ESI) m/z 493 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

30 (E)-4-({1-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclopropanocarbonil}-amino)-adamantan-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-[2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-({1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclopropanocarbonil}-amino)-adamantan-1-carboxílico del Ejemplo 16G. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,31 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,5, 9 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 6,75 (s a, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 2,05-1,80 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 1,03 (m, 2H); MS (ESI) m/z 492 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

40 (E)-4-[2-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-butirilamino]-adamantan-1-carboxamida

Ejemplo 18A

45 (E)- y (Z)-4-formilamino-adamantan-1-carboxilato de metilo

Una solución de (E)- y (Z)-4-adamantamina-1-carboxilato de metilo (12,7 g, 60,2 mmol) del Ejemplo 15B en formiato de metilo (60 ml) se trató con trietilamina (12,2 g, 120 mmol) y se calentó durante una noche a 50 °C en un tubo a alta presión. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase normal sobre una columna de gel de sílice rellena previamente Biotage eluyendo con 7:3 de acetato de etilo:hexano para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI) m/z 238 (M+H)⁺.

Ejemplo 18B

55 (E)-4-isociano-adamantan-1-carboxilato de metilo

Una solución a -10 °C de (E)- y (Z)-4-formilamino-adamantan-1-carboxilato de metilo (6,00 g, 25,3 mmol) del Ejemplo 18A y trietilamina (12,8 g, 127 mmol) en cloruro de metileno anhidro (30 ml) se trató gota a gota con oxiclورو de fósforo (5,82 g, 38,0 mmol) y la reacción se agitó durante una hora a -10 °C y después durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se interrumpió con bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Los isómeros E y Z se separaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI) m/z 220 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 18C(E)-4-{2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-butirilamino}-adamantan-1-carboxilato de metilo

- 5 Una solución heterogénea de 1-[5-trifluorometil]-2-piridil]piperazina (106 mg, 0,46 mmol), propionaldehído (14 mg, 0,23 mmol), ácido acético (27 mg, 0,46 mmol) y 4 Å de tamices moleculares (25 mg) secada en metanol anhidro (2 ml) que se había agitado a temperatura ambiente durante veinte minutos, se trató con (E)-4-isociano-adamantan-1-carboxilato de metilo (50 mg, 0,23 mmol) del Ejemplo 18B y se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y durante una noche a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por
- 10 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 7:3 a 1:1 de hexano:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 509 (M+H)⁺.

Ejemplo 18D

- 15 Ácido (E)-4-{2-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-butirilamino}-adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16E partiendo de (E)-4-{2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-butirilamino}-adamantan-1-carboxilato de metilo del Ejemplo 18C. MS (ESI) m/z 495 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 18E(E)-4-{2-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-butirilamino}-adamantan-1-carboxamida

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, sustituyendo ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-{2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-butirilamino}-adamantan-1-carboxílico del ejemplo 18D. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 2,5, 9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,94 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,12 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,95-1,70 (m, 1H),
- 30 1,65 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 0,83 (m, 3H); MS (ESI) m/z 494 (M+H)⁺.

Ejemplo 19(E)-4-{2-Ciclopropil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acetilamino}-adamantan-1-carboxamida

35

Ejemplo 19AÁcido (E)-4-{2-Ciclopropil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acetilamino}-adamantan-1-carboxílico

- 40 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 18C-D, sustituyendo propionaldehído por ciclopropanocarboxaldehído.

Ejemplo 19B

- 45 (E)-4-{2-Ciclopropil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acetilamino}-adamantan-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 23, sustituyendo el ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico por ácido (E)-4-{2-ciclopropil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acetilamino}-adamantan-1-carboxílico del ejemplo 19A. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 2,5, 9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,22 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,95-1,70 (m, 11H), 1,43 (m, 2H), 0,99 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,41 (m, 1H), 0,27 (m, 2H); MS (ESI) m/z 506 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 20

55

(E)-4-{1-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclobutanocarbonil}-amino}-adamantan-1-carboxamidaEjemplo 20A

- 60 Ácido (E)-4-{1-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclobutanocarbonil}-amino}-adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 18C-D, sustituyendo propionaldehído por ciclobutanona.

65

Ejemplo 20B(E)-4-({1-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclobutanocarbonil}-amino)-adamantan-1-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 23, sustituyendo el ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-({1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclobutanocarbonil}-amino)-adamantan-1-carboxílico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 2,5, 9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,97 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 2,53 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,95-1,60 (m, 13H), 1,46 (m, 2H); MS (ESI) m/z 506 (M+H)⁺.

Ejemplo 21N-[(E)-5-Hidroximetil-adamantan-2-il]-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-isobutiramida

15 Una solución de ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico (494 mg, 1 mmol) en THF (2 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con una solución 1 N de borano en THF (2 ml). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 20 horas y se inactivó cuidadosamente con agua (4 ml) después de la refrigeración a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con una solución de tetrahidrofurano/cloruro de metileno (4/1). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con gel de sílice ultrarrápida (acetona/hexanos, gradiente al 10-40%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 7,77 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,96 (d a, 1H), 3,66 (s, 4H), 3,25 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,65 (s, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,71-1,56 (m, 12H), 1,25 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 481 (M+H)⁺.

Ejemplo 22N-[(E)-5-Formil-adamantan-2-il]-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-isobutiramida

30 Una solución de N-[(E)-hidroximetil-adamantan-2-il]-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-isobutiramida (400 mg, 0,83 mmol) del Ejemplo 21 y 4 Å de tamices moleculares en DCE (3 ml) se trataron con N-óxido de 4-metilmorfolina (124 mg, 1,24 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (15 mg, 0,04 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se filtró y se lavó con DCM. El DCM se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 23(E)-4-{2-Metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxamida

40 Una solución de ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico (100 mg, 0,21 mmol) del Ejemplo 15 en DCM (2 ml) se trató con HOBt (33 mg, 0,22 mmol) y EDC (46 mg, 0,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió un exceso de amoníaco acuoso (35%) (2 ml) y la reacción se agitó durante 20 horas más. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo dos veces más con cloruro de metileno (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 7,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 3,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 4H), 2,59 (s, 4H), 1,98-1,90 (m, 7H), 1,81-1,77 (m, 4H), 1,58 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,18 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 494 (M+H)⁺.

Ejemplo 24Hidroxiamida del ácido (E)-4-{2-Metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico

55 Una solución de ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico (100 mg, 0,21 mmol) del Ejemplo 15 en DCM (2 ml) se trató con HOBt (33 mg, 0,22 mmol) y EDC (46 mg, 0,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió un exceso de hidroxilamina acuosa (2 ml) y la reacción se agitó durante 20 horas más. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo dos veces más con cloruro de metileno (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,67 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,3 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,74 (s, 4H), 2,57 (s, 4H), 2,29 (s, 4H), 2,18 (s, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,97 (s, 1H), 1,86 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 510 (M+H)⁺.

Ejemplo 25Ácido (E)-4-[2-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acetilamino]-adamantan-1-carboxílico5 Ejemplo 25A2-Cloro-N-[(E)- y (Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il]-acetamida

10 Una solución de (E)- y (Z)-5-hidroxi-2-adamantamina (1,7 g, 10 mmol) en DCM (33 ml) y DIPEA (1,47 g, 11,4 mmol) se enfrió en un baño de hielo y se trató con cloruro de 2-cloroacetilo (0,88 ml, 11 mmol). La mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente y el DCM se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N saturado, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Los isómeros se separaron por cromatografía en columna (gel de sílice, acetona al 10-30% en hexano) para formar 2-cloro-N-[(E)-5-hidroxi-adamantan-2-il]acetamida y 2-cloro-N-[(Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il]acetamida.

15 Ejemplo 25B(E)-4-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-1-carboxilato de metilo

20 Se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-N-[(E)-5-hidroxi-adamantan-2-il]acetamida (0,5 g, 2,1 mmol) del Ejemplo 25A en ácido fórmico al 99% (3 ml) mediante un embudo de adición con desprendimiento de gas vigoroso a una solución al 30% de óleum agitada rápidamente (13 ml) calentada a 60 °C (W. J. le Noble, S. Srivastava, C. K. Cheung, J. Org. Chem. 48: 1099-1101, 1983). Después de que se completara la adición, se añadió lentamente más cantidad de ácido fórmico al 99% (3 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla se agitó durante 60 minutos más a 60 °C y después se vertió lentamente en hielo-agua en agitación vigorosa. La mezcla se dejó calentar lentamente a 23 °C, se filtró y se lavó con agua a pH neutro. El precipitado se secó en un horno de vacío, se recogió en MeOH (3 ml) y se trató con cloruro de tionilo a 0 °C (0,25 ml, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después el MeOH se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

30 Ejemplo 25CÁcido (E)-4-[2-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acetilamino]-adamantan-1-carboxílico

35 Una solución de (E)-4-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-1-carboxilato de metilo (0,075 g, 0,26 mmol) del Ejemplo 25B, en MeOH (1,5 ml) y DIPEA (0,05 ml, 0,29 mmol) se trató con 1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (0,091 g, 0,39 mmol) y se agitó durante 2 horas a 80 °C. La mezcla de reacción enfriada se purificó por HPLC de fase inversa y se hidrolizó con HCl 3 N a 60 °C durante 6 horas. El secado de la mezcla de reacción a presión reducida proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,48 (s a, 1H), 8,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,48 (s a, 1H), 7,92 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,21 (s a, 2H), 1,90 (m, 9H), 1,80 (m, 2H), 1,47 (m, 2H); MS (DCI+) m/z 467 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 26Ácido (E)-4-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-acetilamino]-adamantan-1-carboxílico

50 Una solución de (E)-4-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-1-carboxilato de metilo (0,075 g, 0,26 mmol) del Ejemplo 25B, en MeOH (1,5 ml) y DIPEA (0,05 ml, 0,29 mmol) se trató con clorhidrato de 3,3-difluoro-piperidina (0,062 g, 0,39 mmol) y se agitó durante 2 horas a 80 °C. La mezcla de reacción enfriada se purificó por HPLC de fase inversa y se hidrolizó con HCl 3 N a 60 °C durante 6 horas. El secado de la mezcla de reacción a presión reducida proporcionó la sal clorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (m, 1H), 3,97 (s a, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,91 (m, 11H), 1,79 (m, 2H), 1,47 (m, 2H); MS (DCI+) m/z 357 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 27Ácido (E)-4-[2-(2-Trifluorometil-pirrolidin-1-il)-acetilamino]-adamantan-1-carboxílico

60 Una solución de (E)-4-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-1-carboxilato de metilo (0,075 g, 0,26 mmol) del Ejemplo 25B, en MeOH (1,5 ml) y DIPEA (0,05 ml, 0,29 mmol) se trató con 2-trifluorometilpirrolidina (0,055 g, 0,39 mmol) y se agitó durante 2 horas a 80 °C. La mezcla de reacción enfriada se purificó por HPLC de fase inversa y se hidrolizó con HCl 3 N a 60 °C durante 6 horas. El secado de la mezcla de reacción a presión reducida proporcionó la sal clorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,54 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,82 (m, 14H), 1,48 (m, 2H); MS (DCI+) m/z 375 (M+H)⁺.

Ejemplo 28(E)-4-[2-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acetilamino]-adamantan-1-carboxamida

- 5 Una solución de ácido (E)-4-[2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acetilamino]-adamantan-1-carboxílico (100 mg, 0,21 mmol) del Ejemplo 25C en DCM (2 ml) se trató con HOBt (32 mg, 0,21 mmol) y EDC (46 mg, 0,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió un exceso de amoníaco acuoso (35%) (2 ml) y la reacción se agitó durante 20 horas más. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo dos veces más con cloruro de metileno (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado
- 10 se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,64 (s, 1H), 7,9 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,25 (s, 2H), 2,62 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,26 (m, 4H), 2,17 (s, 4H), 1,96 (m, 3H), 1,6 (d J = 12,6 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 466 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 29(E)-4-[2-(2-Trifluorometil-pirrolidin-1-il)-acetilamino]-adamantan-1-carboxamida

- 20 Una solución de ácido (E)-4-[2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-acetilamino]-adamantan-1-carboxílico (74 mg, 0,2 mmol) del Ejemplo 27 en DCM (2 ml) se trató con HOBt (33 mg, 0,22 mmol) y EDC (46 mg, 0,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió un exceso de amoníaco acuoso (35%) (2 ml) y la reacción se agitó durante 20 horas más. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo dos veces más con cloruro de metileno (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título.
- 25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,6 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,57-5,2 (d a, 2H), 4,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 17 Hz, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,58 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 2,08-1,90 (m, 13H), 1,77 (m, 2H), 1,65 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 374 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

30

(E)-4-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-acetilamino]-adamantan-1-carboxamida

- Una solución de ácido (E)-4-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-acetilamino]-adamantan-1-carboxílico (71 mg, 0,2 mmol) del Ejemplo 26 en DCM (2 ml) se trató con HOBt (33 mg, 0,22 mmol) y EDC (46 mg, 0,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió un exceso de amoníaco acuoso (35%) (2 ml) y la reacción se agitó durante 20 horas más. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo dos veces más con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título.
- 35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,54-5,18 (d a, 2H), 4,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,12 (s, 2H), 2,78 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 2,62 (s a, 2H), 2,08-1,80 (m, 15H), 1,6 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 356 (M+H)⁺.
- 40

Ejemplo 3145 (E)-4-[2-(3-Fluoropirrolidin-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxamidaEjemplo 31AÁcido (E)-4-(2-Bromo-propionilamino)-adamantan-1-carboxílico

- 50 Se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-N-[(E)-5-hidroxi-adamantan-2-il]-propionamida del Ejemplo 13B (4,0 g, 13,25 mmol) en ácido fórmico al 99% (13 ml) con desprendimiento vigoroso de gas durante 40 minutos a una solución al 30% de óleum agitada rápidamente (40 ml) calentada a 60 °C (W. J. le Noble, S. Srivastava, C. K. Cheung, J. Org. Chem. 48: 1099-1101, 1983). Después de que se completara la adición, se añadió lentamente más cantidad de ácido fórmico al 99% (13 ml) durante los siguientes 40 minutos. La mezcla se agitó durante 60 minutos más a 60 °C y después se vertió lentamente en hielo-agua agitada vigorosamente (100 ml) enfriada a 0 °C. La mezcla se dejó calentar lentamente a 23 °C mientras se agitaba, se filtró y se lavó con agua a pH neutro (1 l). El precipitado se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 55
- 60

Ejemplo 31B(E)-4-(2-Bromo-propionilamino)-adamantan-1-carboxamida

- 65 Una solución de ácido (E)-4-(2-bromo-propionilamino)-adamantan-1-carboxílico (330 mg, 1 mmol) del Ejemplo 31A en DCM (5 ml) se trató con HOBt (168 mg, 1,1 mmol) y EDC (230 mg, 1,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente

durante 1 hora. Se añadió un exceso de amoníaco acuoso (35%) (5 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas más. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo dos veces más con cloruro de metileno (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en MeOH y se formó un precipitado de color blanco que se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 31C

(E)-4-[2-(3-Fluoropirrolidin-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida

Una solución de (E)-4-(2-bromo-propionilamino)-adamantan-1-carboxamida (33 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo 31B y el clorhidrato de (3R)-3-fluoropirrolidina (15 mg, 0,12 mmol) en MeOH (0,5 ml) y DIPEA (0,1 ml) se agitó durante una noche a 70 °C. El MeOH se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de 2 diastereómeros. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,7 (dos d, 1H), 5,2-5,08 (d a, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,56 (s, 4H), 3,29-2,95 (m, 2H), 2,6-2,5 (m, 2H), 2,25-2,0 (m, 10H), 1,95 (m, 3H), 1,37 (dos d, 3H), 1,4 (t, 2H); MS (ESI+) m/z 338 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

(E)-4-[2-(3,3-Difluoropiperidin-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida

Una solución de (E)-4-(2-bromo-propionilamino)-adamantan-1-carboxamida (33 mg, 0,1 mmol) y el clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina (19 mg, 0,12 mmol) del Ejemplo 31B en MeOH (0,5 ml) y DIPEA (0,1 ml) se agitó durante una noche a 70 °C. El MeOH se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 4,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,42 (c, J = 7 Hz, 1H), 2,92 (c, J = 10,7 Hz, 1H), 2,78 (c, J = 11,6 Hz, 1H), 2,5 (m, 2H), 2,27-2,10 (m, 8H), 1,98-1,88 (m, 5H), 1,68 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,32 (d, 3H); MS (ESI+) m/z 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

(E)-4-[2-(2-Trifluorometilpirrolidin-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida

Una solución de (E)-4-(2-bromo-propionilamino)-adamantan-1-carboxamida (33 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo 31B y el clorhidrato de 2-trifluorometilpirrolidina (21 mg, 0,12 mmol) en MeOH (0,5 ml) y DIPEA (0,1 ml) se agitó durante una noche a 70 °C. El MeOH se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de 4 diastereómeros. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,81 (d, 1H), 4,32 (dos d, 1H), 3,8 (dos m, 2H), 3,2 (dos m, 1H), 2,7 (dos m, 1H), 2,48-1,5 (m, 17H), 1,47 (dos d, 3H); MS (ESI+) m/z 388 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

Ácido (E)-4-[2-[4-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico

Ejemplo 34A

2-Bromo-N-[(E)- y (Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il]-2-metil-propionamida

Una solución de (E)- y (Z)-5-hidroxi-2-adamantamina (8,7 g, 52 mmol) del Ejemplo 13A en DCM (150 ml) y DIPEA (25 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con bromuro de 2-bromoisobutirilo (7,2 ml, 58 mmol) en DCM (25 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y el DCM se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua, se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige oscuro. Los isómeros se separaron por cromatografía en columna (gel de sílice, acetona al 5-35% en hexano) para formar 2-bromo-N-[(E)-5-hidroxi-adamantan-2-il]-2-metil-propionamida y 2-bromo-N-[(Z)-5-hidroxi-adamantan-2-il]-2-metil-propionamida.

Ejemplo 34B

(E)-4-(2-bromo-2-metil-propionilamino)-adamantan-1-carboxilato de metilo

Se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-N-[(E)-5-hidroxi-adamantan-2-il]-2-metil-propionamida (7,84 g, 24,8 mmol) del Ejemplo 34A en ácido fórmico al 99% (25 ml) con desprendimiento vigoroso de gas durante 40 minutos a una solución al 30% de óleum agitada rápidamente (75 ml) calentada a 60 °C (W. J. le Noble, S. Srivastava, C. K. Cheung, J. Org. Chem. 48: 1099-1101, 1983). Después de que se completara la adición, se añadió lentamente más cantidad de ácido fórmico al 99% (25 ml) durante los próximos 40 minutos. La mezcla se agitó durante 60 minutos

más a 60 °C y después se vertió lentamente en hielo-agua agitada vigorosamente (300 ml) enfriada a 0 °C. La mezcla se dejó calentar lentamente a 23 °C, se filtró y se lavó con agua a pH neutro (1 l). El precipitado se secó en un horno de vacío, se recogió en MeOH y se trató con cloruro de tionilo a 0 °C (2 ml, 28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después el MeOH se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 34C

Ácido (E)-4-{2-[4-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico

Una suspensión de dos fases de (E)-4-(2-bromo-2-metil-propionilamino) adamantan-1-carboxilato de metilo (36 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo 34B, 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina (20 mg, 0,11 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (3 mg, 0,01 mmol) en DCM (0,2 ml) y NaOH al 50% (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de esto, la mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 2 ml), se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar éster metílico en bruto del compuesto del título que se purificó por HPLC de fase inversa y se hidrolizó con HCl 3 N a 60 °C durante 6 horas. El secado de la mezcla de reacción a presión reducida proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,38 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,64 (s, 4H), 2,59 (s, 4H), 2,25 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,87 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

Ácido (E)-4-[2-Metil-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (m, 4H), 4,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,9 (m, 4H), 2,56 (s, 4H), 2,32 (c, J = 14 Hz, 4H), 2,22 (s, 1H), 2,16 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,88 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,65 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,28 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 411 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

Ácido (E)-4-[2-Metil-2-(4-m-tolil-[1,4]diazepan-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-m-tolil-[1,4]diazepan. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,3 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,8 (s, 1H), 2,5 (s, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,25 (m, 5H), 2,16 (m, 5H), 1,93 (m, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,27 (t, J = 7,4 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 454 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

Ácido (E)-4-[2-Metil-2-(4-fenil-piperidin-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del procedimiento descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 4-fenil-piperidina. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 4,3 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,31-2,12 (m, 10H), 1,90 (m, 5H), 1,77 (m, 2H), 1,6 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 425 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

Ácido (E)-4-{2-[4-(4-Cloro-fenil)-piperidin-1-il]-2-metil-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 4-(4-cloro-fenil)-piperidina. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,3 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,31-2,12 (m, 10H), 1,90 (m, 5H), 1,77 (m, 2H), 1,6 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

(E)-4-{2-[5-(6-Cloro-piridin-3-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-metil propionilamino}-adamantan-1-carboxamida

Ejemplo 39A

Ácido (E)-4-{2-[5-(6-Cloro-piridin-3-il)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-2-metil propionilamino}-adamantan-1-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina.

Ejemplo 39B

10 (E)-4-{2-[5-(6-Cloro-piridin-3-il)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-2-metil propionilamino}-adamantan-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-{2-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-2-metil-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,98 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,16 (m, 4H), 2,01 (s, 4H), 1,6 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,31 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 486 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

(E)-4-{2-[4-(5-Fluoro-piridin-3-il)-[1,4]diazepan-1-il]-2-metil-propionilamino}-adamantan-1-carboxamida

Ejemplo 40A

25 Ácido (E)-4-{2-[4-(5-Fluoro-piridin-3-il)-[1,4]diazepan-1-il]-2-metil-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(5-fluoro-piridin-3-il)-[1,4]diazepan.

Ejemplo 40B

(E)-4-{2-[4-(5-Fluoro-piridin-3-il)-[1,4]diazepan-1-il]-2-metil-propionilamino}-adamantan-1-carboxamida

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-{2-[4-(5-fluoro-piridin-3-il)-[1,4]diazepan-1-il]-2-metil propionilamino}-adamantan-1-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,0 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,5 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,45 (s, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,14 (s, 2H), 2,06 (s, 2H), 1,9 (s, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,66 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 458 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

45 (E)-4-[2-Metil-2-(3-piridin-3-il-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-9-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida

Ejemplo 41A

Ácido (E)-4-[2-Metil-2-(3-piridin-3-il-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-9-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 3-piridin-3-il-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano.

Ejemplo 41B

55 (E)-4-[2-Metil-2-(3-piridin-3-il-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-9-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-[2-metil-2-(3-piridin-3-il-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-9-il)propionilamino]-adamantan-1-carboxílico. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (s, 1H), 3,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,71-2,65 (d a, 4H), 2,16-2,10 (m, 3H), 1,89 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,77-1,65 (m, 14H), 1,52 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 466 (M+H)⁺.

Ejemplo 42(E)-4-[2-Metil-2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida5 Ejemplo 42AÁcido (E)-4-[2-Metil-2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 2-trifluorometilpirrolidina.

Ejemplo 42B(E)-4-[2-Metil-2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxiamida

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il) piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-[2-metil-2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,54 (s a, 1H), 5,18 (s a, 1H), 3,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,82 (m, 20 1H), 2,05-1,9 (m, 12H), 1,77 (d, J = 13,1 Hz, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,35 (s, 3H); 1,21 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 402 (M+H)⁺.

Ejemplo 43(E)-4-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida25 Ejemplo 43AÁcido (E)-4-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 3,3-difluoropiperidina.

Ejemplo 43B(E)-4-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,71 (s, 1H), 5,55 (s a, 1H), 5,22 (s a, 1H), 3,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,05-1,9 (m, 11H), 1,8 40 (m, 4H), 1,6 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 384 (M+H)⁺.

Ejemplo 44(E)-4-[2-(3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxamidaEjemplo 44AÁcido (E)-4-(2-Bromo-2-metil-propionilamino)-adamantan-1-carboxílico

50 Se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-N-[(E)-5-hidroxi-adamantan-2-il]-2-metil-propionamida (7,84 g, 24,8 mmol) del Ejemplo 34A en ácido fórmico al 99% (25 ml) con desprendimiento vigoroso de gas durante 40 minutos a una solución al 30% de óleum agitada rápidamente (75 ml) calentada a 60 °C (W. J. le Noble, S. Srivastava, C. K. Cheung, J. Org. Chem. 48: 1099-1101, 1983). Después de que se completara la adición, se añadió lentamente más 55 cantidad de ácido fórmico al 99% (25 ml) durante los próximos 40 minutos. La mezcla se agitó durante 60 minutos más a 60 °C y después se vertió lentamente en hielo-agua agitada vigorosamente (300 ml) enfriada a 0 °C. La mezcla se dejó calentar lentamente a 23 °C, se filtró y se lavó con agua a pH neutro (1 l). El precipitado se secó en un horno de vacío, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

60 Ejemplo 44B(E)-4-(2-Bromo-2-metil-propionilamino)-adamantan-1-carboxamida

65 Una solución de (1,72 g, 5 mmol) en ácido (E)-4-(2-bromo-2-metil-propionilamino)-adamantan-1-carboxílico del Ejemplo 44A en DCM (15 ml) se trató con HOBt (841 mg, 1,1 mmol) y EDC (1,15 g, 6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una cantidad en exceso de amoníaco acuoso (35%) (15 ml) y la reacción se

agitó durante 2 horas más. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo dos veces más con cloruro de metileno (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en MeOH y se formó un precipitado de color blanco que se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

5

Ejemplo 44C

(E)-4-[2-(3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida

- 10 Una suspensión de dos fases de (E)-4-(2-bromo-2-metil-propionilamino)-adamantan-1-carboxamida (35 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo 44B, (3R)-3-fluoropirrolidina (14 mg, 0,11 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (3 mg, 0,01 mmol) en DCM (0,2 ml) y NaOH al 50% (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de esto, la mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 2 ml), se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título
- 15 en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, Py-d₅) δ 7,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,19-5,06 (d a, 1H), 4,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,39 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 2,27-2,01 (m, 7H), 1,96-1,85 (m, 6H), 1,53 (m, 3H), 1,35 (d, 6H); MS (ESI+) m/z 352 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

20

(E)-4-[2-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acetilamino]-adamantan-1-carboxamida

- Una solución de (E)-4-(2-bromo-propionilamino)-adamantan-1-carboxamida (0,075 g, 0,23 mmol) del Ejemplo 31B en MeOH (1,0 ml) y DIPEA (0,044 ml, 0,25 mmol) se trató con 1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (0,058 g, 0,25 mmol) y se agitó durante 48 horas a 70 °C. La mezcla de reacción enfriada se purificó por HPLC de fase inversa y el
- 25 secado de la mezcla de reacción a presión reducida proporcionó la sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,66 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,33 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,16 (m, 5H), 1,94 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H); MS (DCI+) m/z 480 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 46

3,4-Dimetoxi-bencilamida del ácido (E)-4-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico

35

- Una solución del Ejemplo 43A (35,0 mg, 0,09 mmol) en DMA (5 ml) se trató con TBTU (tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (43,3 mg, 0,135 mmol), 3,4-dimetoxi-bencilamina (18,0 mg, 0,108 mmol) y DIEA (Etil diisopropil-amina) (0,033 ml, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para
- 40 proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (s, 6H) 1,49-1,58 (m, 2H) 1,64-1,74 (m, 4H) 1,77-1,84 (m, 2H) 1,84-2,00 (m, 9H) 2,43-2,49 (m, 2H) 2,69 (m, 2H) 3,72 (s, 3H) 3,73 (s, 3H) 3,79 (m, 1H) 4,19 (d, J = 5,83 Hz, 2H) 6,72 (dd, J = 7,98 Hz, 1,53 Hz, 1H) 6,81 (d, J = 1,53 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 7,98 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 7,98 Hz, 1H) 7,94 (t, J = 5,83 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 534 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

Ácido (E)-4-[(4-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carbonil)-amino]-metil]-benzoico

- Una solución del Ejemplo 43A (71,0 mg, 0,18 mmol) en DMF (8 ml) se trató con TBTU (tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (77 mg, 0,27 mmol), éster metílico del ácido 4-aminometil-benzoico (36,0 mg, 0,216 mmol) y DIEA (Etil diisopropil-amina) (0,066 ml, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron DCM (15 ml) y H₂O (5 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar un polvo de color blanco con MS (ESI+) m/z 532. El polvo de
- 50 color blanco se disolvió en THF (2 ml). A la solución en THF se le añadieron H₂O (2 ml) y LiOH (24 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron DCM (15 ml) y H₂O (5 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el
- 55 compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (s, 6H) 1,50-1,59 (m, J = 12,79 Hz, 2H) 1,63-1,74 (m, 4H) 1,82 (d, J = 2,18 Hz, 2H) 1,85-1,97 (m, 9H) 2,44-2,49 (m, 2H) 2,69 (t, J = 11,07 Hz, 2H) 3,78 (d, J = 7,49 Hz, 1H) 4,30 (d, J = 5,93 Hz, 2H) 7,26 (d, J = 8,11 Hz, 2H) 7,59 (d, J = 8,11 Hz, 1H) 7,85 (d, J = 8,11 Hz, 2H) 8,07 (t, J = 5,93 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 518 (M+H)⁺.
- 60

Ejemplo 48(Furan-2-ilmetil)-amida del ácido (E)-4-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico

- 5 Una solución del Ejemplo 43A (35,0 mg, 0,09 mmol) en DMF (5 ml) se trató con TBTU (tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (43,3 mg, 0,135 mmol), furfurilamina (10,5 mg, 0,108 mmol) y DIEA (Etil-diisopropil-amina) (0,033 ml, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,85-1,01 (s, 6H) 1,40-1,55 (m, 2H) 1,55-1,79 (m, 19H) 2,24-2,34 (m, 2H) 3,50-3,58 (m, 1H) 6,93-7,01 (m, 3H) 7,07 (t, J = 7,67 Hz, 2H) 7,26 (t, J = 5,52 Hz, 1H) 7,37 (d, J = 7,98 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 464 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

- 15 (Tiazol-5-ilmetil)-amida del ácido (E)-4-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico

Una solución del Ejemplo 43A (35,0 mg, 0,09 mmol) en DMA (5 ml) se trató con TBTU (tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (43,3 mg, 0,135 mmol), tiazol-5-il-metilamina (12,0 mg, 0,108 mmol) y DIEA (Etil-diisopropil-amina) (0,033 ml, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (s, 6H) 1,48-1,59 (m, 2H) 1,64-1,76 (m, 4H) 1,80-1,85 (m, 2H) 1,86-2,00 (m, 9H) 2,44-2,49 (m, 2H) 2,69 (t, J = 11,51 Hz, 2H) 3,78 (d, J = 7,67 Hz, 1H) 4,39 (d, J = 6,14 Hz, 2H) 7,26 (s, 1H) 7,59 (d, J = 7,67 Hz, 1H) 8,03 (t, J = 6,14 Hz, 1H) 9,01-9,05 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 481 (M+H)⁺.

Ejemplo 502-metoxi-bencilamida del ácido (E)-4-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico

- 30 Una solución del Ejemplo 43A (35,0 mg, 0,09 mmol) en DMA (5 ml) se trató con TBTU (tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (43,3 mg, 0,135 mmol), 2-metoxi-bencilamina (15,0 mg, 0,108 mmol) y DIEA (Etil-diisopropil amina) (0,033 ml, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10-1,15 (m, 6H) 1,51-1,99 (m, 17H) 2,44-2,49 (m, 2H) 2,64-2,74 (m, 2H) 3,58-3,60 (m, 1H) 3,80 (s, 3H) 4,22 (d, J = 5,83 Hz, 2H) 6,86-6,93 (m, 1H) 6,94-6,98 (m, 1H) 7,02-7,07 (m, 1H) 7,17-7,24 (m, 1H) 7,57-7,63 (m, 1H) 7,79-7,85 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 504 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

- 40 (E)-4-(2-Metil-2-fenilamino-propionilamino)-adamantan-1-carboxamida

Se preparó ácido (E)-4-(2-Metil-2-fenilamino-propionilamino)-adamantan-1-carboxílico (MS (ESI+) m/z 357 (M+H)⁺) de acuerdo con el método del Ejemplo 34, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por anilina. Una solución de ácido (E)-4-(2-metil-2-fenilamino-propionilamino)-adamantan-1-carboxílico (23,6 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml) se trató con HOBt (10 mg, 0,073 mmol) y EDC (15,4 mg, 0,08 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió un exceso de amoníaco acuoso (30%) (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24-1,34 (m, 2H) 1,37 (s, 6H) 1,38-1,48 (m, 2H) 1,59-1,89 (m, 9H) 3,78 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 5,81 (s, 1H) 6,53 (d, 2H) 6,60 (m, 1H) 6,69 (s, 1H) 6,95 (s, 1H) 7,03-7,13 (m, 2H) 7,26 (d, 1H); MS (ESI+) m/z 356 (M+H)⁺.

Ejemplo 52(E)-4-[2-Metil-2-(3-piridin-3-il-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-9-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida

- 55 Ejemplo 52A

Ácido (E)-4-[2-Metil-2-(3-piridin-3-il-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-9-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico

- 60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 3-piridin-3-il-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonano.

Ejemplo 52B(E)-4-[2-Metil-2-(3-piridin-3-il-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-9-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-[2-metil-2-[4-(5-trifluorometil piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-[2-metil-2-(3-piridin-3-il-3,9-diaza-biciclo[4.2.1]non-9-il) propionilamino]-adamantan-1-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,1 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,29-2,04 (m, 12H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,7701,74 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,4 (m, 1H), 1,31 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 466 (M+H)⁺.

Ejemplo 53Ácido (E)-4-[2-Metil-2-[5-(3-trifluorometil-fenil)-[1,5]diazocan-1-il]-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(3-trifluorometil-fenil)-[1,5]diazocano. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,55 (s, 4H), 2,53 (s, 4H), 2,26 (m, 4H), 2,16 (s, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,76 (s, 5H), 1,58 (m, 2H), 1,33 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 54(E)-4-[2-[7-(5-Bromo-piridin-2-il)-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-2-metil propionilamino]-adamantan-1-carboxamidaEjemplo 54AÁcido (E)-4-[2-[7-(5-Bromo-piridin-2-il)-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-2-metil propionilamino]-adamantan-1-carboxílico

- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo por 3-(5-bromo-piridin-2-il)-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano.

Ejemplo 54B(E)-4-[2-[7-(5-Bromo-piridin-2-il)-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-2-metil propionilamino]-adamantan-1-carboxamida

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-[2-metil-2-[4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-[2-[7-(5-bromo-piridin-2-il)-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-2-metilpropionilamino]-adamantan-1-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,48 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,14 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,8 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,75 (d, J = 11 Hz, 2H), 2,32-2,14 (m, 9H), 2,04-2,0 (m, 4H), 1,69 (s, 1H), 1,5-1,39 (m, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,15 (d, J = 12,6 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺.

Ejemplo 56N²-[2-(4-Clorofenil)etil]-N¹-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]alaninamida

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por 2-(4-cloro-fenil)-etilamina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,42 (d, J = 6,39 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 2H), 4,36-4,25 (m, 1H), 4,10-3,99 (m, 1H), 3,34-3,15 (m, 2H), 3,13-2,92 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,17-2,02 (m, 3H), 2,01-1,95 (m, 5H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,61 (d, J = 6,84 Hz, 3H), 1,50-1,43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 377 (M+H)⁺.

Ejemplo 572-(4-Bencilpiperidin-1-il)-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por 4-bencil-piperidina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,45 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,87 (s a, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,51 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,98 (m, 6H), 1,65 (m, 3H), 1,54 (s a, 1H), 1,51 (s a, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,5 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 58N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-(6,7,9,10-tetrahidro-8H-[1.3]-dioxolo[4,5-g][3]-benzacepin-8-il)propanamida5 Ejemplo 58A(4-Hidroximetil-1,3-benzodioxol-5-il)metanol

Una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano 1,0 M (200 ml, 200 mmol) a 0 °C se trató en porciones durante 30 minutos con ácido 5-formil-benzo[1.3]dioxol-4-carboxílico (10 g, 51,5 mmol) (F. E. Ziegler, K. W. Fowler, J. Org. Chem. 41: 1564-1566, 1976). Tras la adición final, la mezcla se agitó una hora a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua y se concentró a presión reducida para retirar el tetrahidrofurano. El residuo acuoso se acidificó con HCl acuoso 3 N, y el producto se extrajo con cloroformo. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI) m/z 182 (M+H)⁺.

Ejemplo 58B4,5-Bis(clorometil)-1,3-benzodioxol

Una solución al 0 °C de (4-hidroximetil-1,3-benzodioxol-5-il)metanol (8,55 g, 47,0 mmol) del Ejemplo 58A en cloruro de metileno anhidro (50 ml) se trató gota a gota con cloruro de tionilo (17 ml, 235 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI) m/z 218 (M+H)⁺.

Ejemplo 58C(5-Cianometil-1,3-benzodioxol-4-il)acetonitrilo

Una suspensión a 0 °C de cianuro sódico (7,4 g, 150 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (80 ml) se trató en porciones con 4,5-bis(clorometil)-1,3-benzodioxol (10,2 g, 47,0 mmol) del Ejemplo 58B. La mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió hielo, y los sólidos que se formaron se retiraron por filtración y se lavaron con agua. Los sólidos se disolvieron en cloroformo, y la solución se lavó con NaOH acuoso diluido, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase normal sobre una columna de gel de sílice rellena previamente Biotage eluyendo con 7:3 de hexano:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI) m/z 201 (M+H)⁺.

Ejemplo 58D40 7,8,9,10-Tetrahidro-6H-[1.3]dioxolo[4,5-g][3]benzacepina

Se cicló de forma reductora (5-cianometil-1,3-benzodioxol-4-il)acetonitrilo (6,00 g, 30,0 mmol) del Ejemplo 58C con níquel Raney (1,21 g) en una atmósfera de hidrógeno y alta presión (1100 p.s.i. (6,89 Mpa)) en una solución al 10% amoníaco en etanol (121 ml) a 100 °C durante una hora. La mezcla se enfrió, y el catalizador se retiró por filtración y se lavó con etanol caliente. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC de fase normal sobre una columna de gel de sílice rellena previamente Biotage eluyendo con 7:3 de cloruro de metileno:metanol para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI) m/z 192 (M+H)⁺.

Ejemplo 58E50 N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-(6,7,9,10-tetrahidro-8H-[1.3]dioxolo[4,5-g][3]benzacepin-8-il)propanamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por 7,8,9,10-tetrahidro-6H-[1.3]dioxolo[4,5-g][3]benzacepina del ejemplo 58D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,60 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,39 (c, J = 6,76 Hz, 1H), 2,80 (m, 4H), 2,65-2,50 (m, 4H), 2,05-1,90 (m, 3H), 1,80-1,55 (m, 8H), 1,40 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,86 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 5960 N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)propanamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por 1-piridin-2-il-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,40 (ddd, J = 0,89, 2,00, 4,85 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,99 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 2,03, 7,10, 8,58 Hz, 1H), 6,81 (dt, J = 0,80, 8,63 Hz, 1H), 6,68 (ddd, J = 0,83, 4,85, 7,09 Hz, 1H), 5,81-6,00 (s a, 1H), 4,30-4,35 (m, 1H), 3,62-3,75 (m, 4H), 3,30 (c, J = 6,98 Hz, 1H), 2,66-2,72 (m, 2H),

2,56-2,62 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H), 2,08-2,13 (m, 3H), 1,96-2,02 (m, 4H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,50-1,56 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,98 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 385 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

2-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por 1-(4-fluoro-fenil)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,86 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 6,98-7,02 (m, 2H), 4,29-4,38 (m, 1H), 3,32 (c, J = 6,97 Hz, 1H), 3,11-3,25 (m, 4H), 2,71-2,81 (m, 2H), 2,59-2,69 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 2H), 2,07-2,15 (m, 3H), 1,96-2,03 (m, 4H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,97 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 402 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]propanamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por 1-(4-metoxi-fenil)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,89 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,00-7,10 (m, 4H), 5,89-5,92 (s a, 1H), 4,28-4,38 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,32 (c, J = 6,97 Hz, 1H), 3,12-3,25 (m, 4H), 2,72-2,82 (m, 2H), 2,60-2,71 (m, 2H), 2,19-2,28 (m, 2H), 2,05-2,14 (m, 3H), 1,97-2,02 (m, 4H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,49-1,56 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,97 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 414 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

2-[4-(5-Cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por 6-piperazin-1-il-nicotinonitrilo. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,64 (dd, J = 0,72, 2,35 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,86 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,38, 8,99 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 0,82, 9,05 Hz, 1H), 4,28-4,37 (m, 1H), 3,65-3,82 (m, 4H), 3,35 (c, J = 6,96 Hz, 1H), 2,63-2,73 (m, 2H), 2,55-2,60 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 2H), 2,07-2,15 (m, 3H), 1,96-2,04 (m, 4H), 1,82-1,92 (m, 2H), 1,52-1,59 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,95 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 410 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

2-[4-(2-Furoil)piperazin-1-il]-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por furan-2-il-piperazin-1-il-metanona. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,84 (d, J = 7,86 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 0,87, 1,75 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 0,83, 3,39 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 1,72, 3,43 Hz, 1H), 5,70-6,05 (s a, 1H), 4,30-4,37 (m, 1H), 3,79-3,94 (m, 4H), 3,32 (c, J = 6,97 Hz, 1H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,49-2,55 (m, 2H), 2,19-2,28 (m, 2H), 2,09-2,14 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 4H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,50-1,58 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,94 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 402 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

2-(1,3-Dihidro-2H-isoindol-2-il)-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por 2,3-dihidro-1H-isoindol. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,62 (d, J = 7,64 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 4H), 4,32-4,40 (m, 1H), 4,09-4,13 (m, 2H), 4,00-4,04 (m, 2H), 3,51 (c, J = 6,82 Hz, 1H), 2,23-2,28 (m, 2H), 2,08-2,12 (m, 2H), 1,98 (c, J = 2,94 Hz, 1H), 1,95-1,97 (m, 2H), 1,93-1,95 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,49 (d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,39-1,45 (m, 2H); MS (ESI) m/z 341 (M+H)⁺.

Ejemplo 65

N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]propanamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por 1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,87 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,62-7,66 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,57 Hz, 2H), 4,29-4,39 (m, 1H), 3,29-3,40 (m, 5H), 2,71-2,77 (m, 2H), 2,62-2,68 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,11-2,14 (m, 3H), 1,95-2,06 (m, 4H), 1,80-1,92 (m, 2H), 1,53-1,58 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,97 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 66 y Ejemplo 67

(2S)-N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanamida y (2R)-N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanamida

5 Los dos enantiómeros del Ejemplo 3, N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanamida, se separaron por cromatografía quiral (columna Chiralcel OD Chiral Technologies; fase móvil isocrática, etanol al 12% en hexanos, 1,0 ml/minutos, 10 minutos de tiempo de realización; 254 nm y 210 nm de detección UV; tiempos de retención: 6,8 min y 8,3 min.). La información espectral es igual que con un material
10 racémico anterior. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,69 (m, 4H), 3,15 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 2,63 (m, 4H), 2,15 (m, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,52 (s, 1H), 1,36 (s, 1H), 1,28 (d, J = 7,1 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 453 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

2-[3-(4-Clorofenoxi)azetidín-1-il]-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por 3-(4-cloro-fenoxi)-azetidina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,37-7,42 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 6,89-6,94 (m, 2H), 5,88-5,89 (s a, 1H), 4,24-4,32 (m, 1H), 3,92-3,96 (m, 1H), 3,76-3,80 (m, 1H), 3,32 (dd, J = 5,20, 7,79 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 5,25, 7,83 Hz, 1H), 3,18 (c, J = 6,76 Hz, 1H), 2,19-2,29 (m, 2H), 2,06-2,13 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 1H), 1,94-2,00 (m, 4H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,44-1,52 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,78 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 405 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

2-[4-(2-Fluorofenoxi)piperidín-1-il]-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por 4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidina. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (d, J = 7,04 Hz, 3H), 1,55-1,58 (m, 1H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 4H), 1,82-1,97 (m, 5H), 1,98-2,14 (m, 4H), 2,14-2,23 (m, 2H), 2,29-2,40 (m, 1H), 2,48 (ddd, J = 11,72, 9,01, 2,90 Hz, 1H), 2,77-2,90 (m, 2H), 3,12 (c, J = 7,01 Hz, 1H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,24-4,34 (m, 1H), 6,89-7,13 (m, 4H), 7,73 (d, J = 8,31 Hz, 1H); MS (APCI+) m/z 417 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

2-[3-(2-Fluorofenoxi)piperidín-1-il]-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por 3-(2-fluoro-fenoxi)-piperidina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,20-1,30 (m, 4H), 1,45-1,48 (m, 2,5H), 1,65-1,67 (m, 1,5H), 1,68-1,73 (m, 5H), 1,80-1,90 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,48 (m, 0,5H), 2,6 (m, 1H), 2,7 (m, 0,5H), 2,8 (m, 1H), 3,09-3,17 (m, 0,5H), 3,25 (m, 0,5H), 3,65-3,70 (m, 0,5H), 3,87-3,90 (m, 0,5H), 3,95 (m, 1H), 4,00-4,04 (m, 0,5H), 4,28-4,34 (m, 0,5H), 6,87-7,09 (m, 4H), 7,83 (m, 1H); MS (APCI+) m/z 417 (M+H)⁺.

Ejemplo 71

2-[3-(3-Fluorofenoxi)pirrolidín-1-il]-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por 3-(3-fluorofenoxi)-pirrolidina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,29-1,35 (m, 4H), 1,55-1,58 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 6H), 1,87 (m, 2H), 2,07 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,40 (m, 0,5H), 2,6 (m, 1,5H), 2,90 (m, 1H), 2,97 (m, 0,5H), 3,05 (m, 0,5H), 3,13 (m, 1H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 6,5-6,63 (m, 2H) 6,64 (m, 0,5H), 6,77 (m, 0,5H), 6,95 (m, 0,5H), 7,21 (m, 0,5H), 7,39 (m, 0,5H), 7,51 (m, 0,5H); MS (APCI+) m/z 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 72

N²-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-N¹-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]-N²-metilalaninamida

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-metil-amina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 2,05, 8,16 Hz, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,16-3,29 (m, 1H), 2,71-2,84 (m, 4H), 2,24-2,26 (m, 3H), 2,04-2,12 (m, 1H), 1,96-2,02 (m, 1H), 1,91-1,96 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,69-1,75 (m, 4H), 1,37-1,49 (m, 4H), 1,27-1,34 (m, 1H), 1,17-1,24 (m, 3H); MS (APCI+) m/z 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 73N²-[2-(4-Clorofenil)-1-metiletil]-N¹-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]-N²-metilalaninamida

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por [2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-metil-amina. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,4 (d, 0,5H), 7,24 (d, 2H), 7,15 (d, 0,5H), 7,11 (m, 2H), 3,88 (t, 1H), 3,32 (m, 0,5H), 3,26 (m, 0,5H), 3,18 (m, 0,5H), 3,12 (m, 0,5H), 2,84 (m, 0,5H), 2,75 (m, 0,5H), 2,65 (m, 0,5H), 2,6 (m, 0,5H), 2,2 (d, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,88-1,94 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,68-1,73 (m, 4H), 1,36-1,41 (m, 3H), 1,33-1,32 (m, 1,5H), 1,29 (m, 1H), 1,21-1,26 (m, 2,5H), 1,02-1,07 (dd, 3H); MS (APCI+) m/z 405 (M+H)⁺.

Ejemplo 742-(5-Cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por 5-cloro-2,3-dihidro-1H-indol. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,08-7,09 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 2,17, 8,30 Hz, 1H), 6,90-6,99 (m, 1H), 6,35 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 4,00-4,05 (m, 1H), 3,87 (c, J = 7,09 Hz, 1H), 3,37-3,51 (m, 2H), 2,99 (t, J = 8,15 Hz, 2H), 2,02-2,11 (m, 3H), 1,84-1,90 (m, 2H), 1,72-1,76 (m, 2H), 1,71-1,72 (m, 2H), 1,44-1,48 (m, 2H), 1,40-1,43 (m, 2H), 1,40 (d, J = 7,09 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 375 (M+H)⁺.

Ejemplo 752-[4-(6-Cloropiridin-3-il)piperazin-1-il]-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida

- 25 Ejemplo 75A

4-(2-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]amino)-1-metil-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de bencilo

- 30 El compuesto del título se preparó y se usó en la siguiente etapa de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por éster bencílico del ácido piperazin-1-carboxílico. MS (APCI+) m/z 442 (M+H)⁺.

Ejemplo 75B

- 35 N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-piperazin-1-ilpropanamida

- Una suspensión del producto del Ejemplo 75A y Pd al 5%/C en MeOH (0,5 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró, se concentró y se llevó a la siguiente etapa. MS (APCI+) m/z 308 (M+H)⁺.

Ejemplo 75C2-[4-(6-Cloropiridin-3-il)piperazin-1-il]-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida

- 45 Una suspensión de N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]-2-piperazin-1-ilpropanamida del Ejemplo 75B (21,5 mg, 0,07 mmol), 2-cloro-5-yodopiridina (20,5 mg, 0,07 mmol), yoduro de cobre (I) (2 mg, 0,01 mmol), etilenglicol (0,008 ml, 0,14 mmol), fosfato potásico (32,7 mg, 0,154 mmol) en isopropanol (0,7 ml) se agitó durante 48 horas a 80 °C. La mezcla se filtró, se recogió en DCM y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetona al 10-50% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,57 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,02 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,13 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 2,54 (m, 4H), 1,95-1,89 (m, 3H), 1,77 (m, 6H), 1,58 (m, 4H) 1,13 (d, J = 7 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

- 55 N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-(3-fenilazetidín-1-il)propanamida

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 13D, sustituyendo 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazina por 3-fenil azetidina. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32-7,36 (m, 3H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 1H), 3,71-3,75 (m, 1H), 3,57-3,67 (m, 3H), 3,16-3,20 (m, 2H), 2,94 (c, J = 6,76 Hz, 1H), 1,98-2,02 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,64-1,69 (m, 2H), 1,57-1,63 (m, 4H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,86 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 77(E)-N-Metil-4-[(2-metil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 24, sustituyendo hidroxilamina por metilamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36-8,45 (m, 1H), 7,71-7,81 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 2,38, 8,98 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,96 Hz, 1H), 5,53-5,61 (m, 1H), 3,95-4,11 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 4H), 2,80 (d, J = 4,74 Hz, 3H), 2,59-2,70 (m, 4H), 2,00-2,08 (m, 3H), 1,96-1,99 (m, 4H), 1,85-1,91 (m, 2H), 1,69-1,78 (m, 2H), 1,59-1,67 (m, 2H), 1,25 (s, 6H); MS (APCI+) m/z 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 78(E)-N-Metoxi-4-[(2-metil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 24, sustituyendo hidroxilamina por metoxiamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,0 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (s, 4H), 2,65 (s, 4H), 2,03 (s, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,73 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,25 (s, 6H); MS (APCI+) m/z 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 79N-[(E)-5-(Aminometil)-2-adamantil]-2-metil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanamida

Una solución de N-[(E)-5-formil-adamantan-2-il]-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-isobutiramida (48 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo 22, y 4 Å de tamices moleculares (50 mg) en amoníaco metanólico (7 N, 2 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se trató en porciones con borohidruro sódico (15 mg, 0,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (2 ml), se acidificó con HCl 1 N a pH = 3 y las capas se separaron. La capa acuosa se basificó con NaOH 2 N a pH = 12 y se extrajo tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,67 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 4H), 3,05 (s, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,07 (s, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,82-1,92 (m, 8H), 1,55-1,58 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 80N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-1-{[4-(trifluorometil)bencil]amino}ciclopropanocarboxamidaEjemplo 80A1-({[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]amino}carbonil)ciclopropilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 16F usando una mezcla de (E)- y (Z)-5-hidroxi-2-adamantamina del ejemplo 13A y ácido 1-(N-t-Boc amino)ciclopropanocarboxílico. El isómero (E) se aisló por HPLC de fase normal en una columna de gel de sílice rellena previamente Biotage eluyendo con 4:1 de acetato de etilo:hexano para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 351 (M+H)⁺.

Ejemplo 80B1-Amino-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]ciclopropanocarboxamida

Una solución de 1-({[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]amino}carbonil)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (0,50 g, 1,43 mmol) del Ejemplo 80A en cloruro de metileno (3 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en NaHCO₃ saturado, y el producto se extrajo con cloroformo. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 251 (M+H)⁺.

Ejemplo 80CN-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-1-{[4-(trifluorometil)bencil]amino}ciclopropanocarboxamida

Una solución de 1-amino-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]ciclopropanocarboxamida del ejemplo 80B (0,050 g, 0,20 mmol), 4-(trifluorometil)benzaldehído (0,034 g, 0,20 mmol), y ácido acético (0,048 g, 0,80 mmol) en dicloroetano (2 ml) se trató, después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, con triacetoxiborohidruro sódico (0,085 g, 0,40 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con NaHCO₃.

saturado, y el producto se extrajo en acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 20-100% en TFA al 0,1% en agua) en una columna YMC ODS Guardpak para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,60-7,40 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,40-1,20 (m, 4H), 1,08 (m, 2H), 0,89 (t, J = 6 Hz, 2H), 0,76 (t, J = 6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

10 N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-1-piperidin-1-ilciclopropanocarboxamida

Ejemplo 82A

1-piperidin-1-ilciclopropanocarboxilato de metilo

15 Una mezcla de 1-aminociclopropano-1-carboxilato de metilo (0,50 g, 4,35 mmol), carbonato potásico en polvo (2,40 g, 17,4 mmol), y bromuro de tetrabutilamonio (0,140 g, 0,43 mmol) en acetonitrilo anhidro (12 ml) se trató con 1,5-diiodopentano (1,70 g, 5,22 mmol). La mezcla se agitó durante tres días a 90 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna sobre gel de sílice rellena previamente Alltech eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI) m/z 184 (M+H)⁺. Vaidyanathan, G.; Wilson, J. W. J. Org. Chem. 1989, 54, 1810-1815.

Ejemplo 82B

25 Ácido 1-piperidin-1-ilciclopropanocarboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 16E, sustituyendo 1-[4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclopropanocarboxilato de metilo por 1-piperidin-1-ilciclopropanocarboxilato de metilo del ejemplo 82A. MS (DCI) m/z 170 (M+H)⁺.

Ejemplo 82C

N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-1-piperidin-1-ilciclopropanocarboxamida

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 16F usando (E)- y (z)-5-hidroxi-2-adamantamina del Ejemplo 13A y ácido 1-piperidin-1-ilciclopropanocarboxílico del Ejemplo 82B. El isómero (E) se aisló en una columna sobre gel de sílice rellena previamente Alltech eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,80-1,40 (m, 15H), 1,39 (m, 2H), 1,00 (m, 2H), 0,76 (m, 2H); MS (ESI) m/z 319 (M+H)⁺.

Ejemplo 83

2-Metil-N-[(E)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-adamantil]-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanamida

Ejemplo 83A

2-Bromo-N-[(E)-5-ciano-2-adamantil]-2-metilpropanamida

50 Una solución de (E)-4-(2-bromo-2-metil-propionilamino)-adamantan-1-carboxamida (343 mg, 1 mmol) del Ejemplo 44B en dioxano (7 ml) y piridina (0,7 ml) se enfrió a 0 °C, se trató con ácido trifluoroacético anhidrido (0,1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y DCM. Los productos orgánicos se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 83B

N-[(E)-5-Ciano-2-adamantil]-2-metil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanamida

60 Una suspensión de dos fases de 2-bromo-N-[(E)-5-ciano-2-adamantil]-2-metilpropanamida (300 mg, 0,92 mmol) del Ejemplo 83A, 1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)piperazina (34 mg, 1 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (30 mg, 0,1 mmol) en DCM (7 ml) y NaOH al 50% (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de esto, la mezcla se diluyó con agua y DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 2 ml), se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetona al 10-40% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 83C2-Metil-N-[(E)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-adamantil]-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanamida

- 5 Una solución de N-[(E)-5-ciano-2-adamantil]-2-metil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanamida (95 mg, 0,2 mmol) del Ejemplo 83B, clorhidrato de hidroxilamina (70 mg, 1 mmol) y carbonato potásico (138 mg, 1 mmol) en etanol (1 ml) se calentó a reflujo durante una noche, se filtró en caliente y se lavó con etanol caliente. El disolvente se concentró a presión reducida; el residuo se recogió en piridina (1 ml), se trató a 80 °C con cloruro de acetilo (28 µl, 0,4 mmol) y se agitó a 100 °C durante una noche. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, Py-d₅) δ 8,68 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,27-1,86 (m, 11H), 1,65 (m, 2H), 1,32 (d, 6H); MS (ESI+) m/z 533 (M+H)⁺.

Ejemplo 842-Metil-N-[(E)-5-(2H-tetraazol-5-il)-2-adamantil]-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanamida

- 15 Una suspensión de N-[(E)-5-ciano-2-adamantil]-2-metil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanamida (95 mg, 0,2 mmol) del Ejemplo 83B, azida sódica (14,3 mg, 0,22 mmol) y bromuro de cinc (45 mg, 0,2 mmol) en agua (0,5 ml) con una gota de isopropanol se agitó a 120 °C durante 72 horas. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, Py-d₅) δ 8,69 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 2,58 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 2,26 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,92 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,65 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 519 (M+H)⁺.

Ejemplo 85(E)-4-[(2-{4-[(4-Clorofenil)sulfonil](ciclopropil)amino}piperidin-1-il)propanoil)amino}adamantan-1-carboxamida

- 30 Una solución de (E)-4-(2-bromo-propionilamino)-adamantan-1-carboxamida (33 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo 31B, 4-cloro-N-ciclopropil-N-piperidin-4-il bencenosulfonamida (12 mg, 0,12 mmol) en MeOH (0,5 ml) y DIPEA (0,1 ml) se agitó durante una noche a 70 °C. El MeOH se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,54-5,34 (m, 2H), 4,68-4,78 (m, 1H), 4,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,2 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,53-2,59 (m, 3H), 1,55-2,07 (m, 17H), 1,22 (d, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 352 (M+H)⁺.

Ejemplo 86N-[(E)-5-Hidroxi-2-adamantil]-2-metil-2-[2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]propanamida

- 40 Una suspensión de dos fases de 2-bromo-N-[(E)-5-hidroxi-adamantan-2-il]-2-metil propionamida (32 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo 34A, clorhidrato de 2-trifluorometilpirrolidina (21 mg, 0,12 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (3 mg, 0,01 mmol) en DCM (0,2 ml) y NaOH al 50% (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se diluyó con agua y DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 2 ml), se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,33-7,43 (m, 1H), 5,87-5,91 (s a, 1H), 4,21-4,31 (m, 1H), 3,97 (cd, J = 7,93, 4,80 Hz, 1H), 3,06 (ddd, J = 10,70, 7,46, 5,92 Hz, 1H), 2,82 (dt, J = 10,69, 6,94 Hz, 1H), 2,20-2,25 (m, 1H), 2,14-2,19 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 3H), 1,89-2,03 (m, 5H), 1,70-1,87 (m, 4H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,48-1,58 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 375 (M+H)⁺.

Ejemplo 87(E)-4-[(2-{(3S)-3-Fluoropirrolidin-1-il}-2-metilpropanoil)amino}adamantan-1-carboxamida

- 55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 44C, sustituyendo (3R)-3-fluoropirrolidina por (3S)-3-fluoropirrolidina. ¹H RMN (300 MHz, Py-d₅) δ 7,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,19-5,06 (m, 1H), 4,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,39 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 2,27-2,01 (m, 7H), 1,96-1,85 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 1,35 (m, 6H); MS (ESI+) m/z 352 (M+H)⁺.

Ejemplo 88(E)-4-[(2-metil-2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)propanoil)amino}adamantan-1-carboxilato de metilo

- 65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-piridin-2-il-piperazina y aislando el éster antes de la hidrólisis. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ

8,38-8,46 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 1,83, 7,02, 8,62 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 5,03, 6,87 Hz, 1H), 4,18-4,26 (m, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,62 (s, 3H), 2,55-2,64 (m, 4H), 1,98-2,08 (m, 6H), 1,92-1,94 (m, 2H), 1,86-1,90 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,30 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 441 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 89

Ácido (E)-4-([2-Metil-2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)propanoil]amino)adamantan-1-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-piridin-2-il-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 14,49-15,26 (s a, 1H), 8,39-8,46 (m, 1H), 7,91 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 5,96 Hz, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 3,63-3,76 (m, 4H), 2,57-2,65 (m, 4H), 2,26-2,33 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H), 2,15-2,17 (m, 2H), 2,09-2,12 (m, 2H), 1,94-1,96 (m, 1H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,56-1,65 (m, 2H), 1,31 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 427 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 90

Ácido (E)-4-([2-Metil-2-[(2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]propanoil]amino)adamantan-1-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por (3S)-3-metil-1-piridin-2-il-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,37-8,43 (m, 1H), 8,13-8,23 (m, 1H), 7,53 (ddd, J = 1,87, 6,94, 8,67 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,58 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 4,94, 7,12 Hz, 1H), 4,25-4,30 (m, 1H), 4,19-4,23 (m, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 3,31-3,42 (m, 2H), 3,17-3,27 (m, 1H), 2,96-3,07 (m, 1H), 2,40-2,52 (m, 1H), 2,20-2,31 (m, 4H), 2,08-2,17 (m, 4H), 1,93-1,98 (m, 1H), 1,86-1,93 (m, 2H), 1,57-1,63 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,24 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 91

(E)-4-([2-Metil-2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)propanoil]amino)adamantan-1-carboxamida

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-[2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-[2-metil-2-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,41-8,44 (m, 1H), 7,90 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,68-7,70 (s a, 1H), 7,61-7,63 (s a, 1H), 7,55 (ddd, J = 1,81, 6,98, 8,62 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 4,83, 7,08 Hz, 1H), 4,25-4,34 (m, 1H), 3,67-3,70 (m, 4H), 2,55-2,63 (m, 4H), 2,21-2,31 (m, 4H), 2,15 (s, 2H), 2,07-2,12 (m, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,54-1,63 (m, 2H), 1,30 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 92

2-Metil-N-[(E)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida

Una solución de (E)-4-[2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida (28 mg, 0,06 mmol) del Ejemplo 23 en DMF-DMA (1 ml, mezcla 1/1) se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se calentó en ácido acético (2 ml) a 90 °C y se trató con 9 µl de hidrazina. La mezcla se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanquecino que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,67-8,68 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,57, 9,12 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9,00 Hz, 1H), 4,36-4,42 (m, 1H), 3,70-3,81 (m, 4H), 2,55-2,64 (m, 4H), 2,37-2,49 (m, 4H), 2,31-2,32 (m, 2H), 2,16-2,23 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 2H), 1,65-1,74 (m, 2H), 1,32 (s, 6H); MS (APCI+) m/z 518 (M+H)⁺.

Ejemplo 93

(E)-4-([2-(3,3-Difluoropiperidin-1-il)-2-metilpropanoil]amino)-N-(piridin-4-ilmetil)adamantan-1-carboxamida

60 Una solución del Ejemplo 43A (35,0 mg, 0,09 mmol) en DMF (5 ml) se trató con TBTU (tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (43,3 mg, 0,135 mmol), 4-(aminometil)piridina (12,1 mg, 0,108 mmol) y DIEA (etil diisopropil-amina) (0,033 ml, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (d, J = 6,44 Hz, 2H) 8,33 (t, J = 5,93 Hz, 1H) 7,71 (d, J = 6,44 Hz, 2H) 7,61 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 4,45 (d, J = 5,76 Hz, 2H) 3,80 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 2,73 (m, 2H) 1,88-1,98 (m, 10H) 1,84 (m, 2H) 1,66-1,78 (m, 5H) 1,50-1,61 (m, 2H) 1,15 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 464 (M+H)⁺.

Ejemplo 94Ácido (E)-4-[(2-Metil-2-{4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,85 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,51 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,44 Hz, 2H), 4,27-4,37 (m, 1H), 3,31-3,38 (m, 4H), 2,59-2,68 (m, 4H), 2,19-2,35 (m, 4H), 2,09-2,19 (m, 4H), 1,94-1,99 (m, 1H), 1,84-1,90 (m, 2H), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,34 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 494 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 95Ácido (E)-4-[(2-Metil-2-[(2R)-2-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]propanoil)amino]adamantan-1-carboxílico15 Ejemplo 95A(3R)-3-Metil-1-(5-metilpiridin-2-il)piperazina

- 20 Una solución de 2-cloro-5-metil-piridina (127 mg, 1 mmol), (2R)-2-metil-piperazina (200 mg, 2 mmol) en EtOH (3 ml) se calentó en microondas a 180 °C durante 5 minutos. La mezcla se enfrió, se concentró a presión reducida y se repartió con DCM y la capa de bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución acuosa se extrajo tres veces con más cantidad de DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto del título.

25 Ejemplo 95BÁcido (E)-4-[(2-Metil-2-[(2R)-2-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]propanoil)amino]adamantan-1-carboxílico

- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por (3R)-3-metil-1-(5-metilpiridin-2-il)piperazina del Ejemplo 95A. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,27 (s, 1H), 8,2 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,18 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,26 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (m, 5H), 1,94 (s, 1H), 1,87 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,43 (s, 6H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 455 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 96(E)-4-[(2-[(3S)-3-Fluoropiperidin-1-il]propanoil)amino]adamantan-1-carboxamida

- 40 Una solución de (E)-4-(2-bromo-propionilamino)-adamantan-1-carboxamida (33 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo 31B y el clorhidrato de (3S)-3-fluoropiperidina (12 mg, 0,12 mmol) en MeOH (0,5 ml) y DIPEA (0,1 ml) se agitó durante una noche a 70 °C. El MeOH se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,54-5,34 (m, 2H), 4,68-4,78 (m, 1H), 4,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,2 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,53-2,59 (m, 3H), 1,55-2,07 (m, 17H), 1,22 (d, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 352 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 97(E)-4-[(2S)-2-{4-[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxamida

50

Ejemplo 97AÁcido (2S)-2-{4-[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoico

- 55 Una solución de 1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (2,77 g, 11,99 mmol) en DCM (42 ml) y TEA (4,2 ml) se trató con ácido (2R)-2-bromo-propiónico (1,19 ml, 13,2 mmol) y se agitó durante una noche a 35 °C. El DCM se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto del título en forma de un sólido de color amarillento que se usó en la siguiente etapa. MS (APCI+) m/z 304 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 97B(E)-4-[(2S)-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxilato de metilo

- 65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 15C, sustituyendo el ácido 2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propiónico por el ácido (2S)-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoico. MS (APCI+) m/z 495 (M+H)⁺.

Ejemplo 97CÁcido (E)-4-(((2S)-2-{4-[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 15D, sustituyendo (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxilato de metilo por (E)-4-(((2S)-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxilato de metilo. MS (APCI+) m/z 481 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 97D(E)-4-(((2S)-2-{4-[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-(((2S)-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,66 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,59, 9,02 Hz, 1H), 7,61-7,64 (s a, 1H), 7,58-7,61 (s a, 1H), 6,84 (d, J = 8,96 Hz, 1H), 4,34-4,39 (m, 1H), 3,66-3,81 (m, 4H), 3,34 (c, J = 6,96 Hz, 1H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,55-2,62 (m, 2H), 2,27-2,33 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,16-2,18 (m, 2H), 2,12-2,19 (m, 2H), 1,96-2,00 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 2H), 1,57-1,64 (m, 2H), 1,35 (d, J = 7,06 Hz, 3H); MS (DCI+) m/z 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 98(E)-4-(((2R)-2-{4-[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxamida

- 25 Ejemplo 98A

Ácido (2R)-2-{4-[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoico

- 30 Una solución de 1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (2,77 g, 11,99 mmol) en DCM (42 ml) y TEA (4,2 ml) se trató con ácido (2S)-2-bromo-propiónico (1,19 ml, 13,2 mmol) y se agitó durante una noche a 35 °C. El DCM se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto del título.

Ejemplo 98B

- 35 (E)-4-(((2R)-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxilato de metilo

- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 15C, sustituyendo el ácido 2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propiónico por el ácido (2R)-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoico. MS (APCI+) m/z 495 (M+H)⁺.

Ejemplo 98CÁcido (E)-4-(((2R)-2-{4-[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxílico

- 45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 15D, sustituyendo (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxilato de metilo por (E)-4-(((2R)-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxilato de metilo. MS (APCI+) m/z 481 (M+H)⁺.

- 50 Ejemplo 98D

(E)-4-(((2R)-2-{4-[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxamida

- 55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-(((2R)-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,63-8,65 (m, 1H), 7,93 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,59, 9,04 Hz, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 6,83 (d, J = 9,03 Hz, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 3,64-3,79 (m, 4H), 3,32 (c, J = 6,94 Hz, 1H), 2,61-2,74 (m, 2H), 2,50-2,61 (m, 2H), 2,18-2,35 (m, 4H), 2,08-2,18 (m, 4H), 1,94-1,98 (m, 1H), 1,87-1,94 (m, 2H), 1,53-1,65 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,95 Hz, 3H); MS (DCI+) m/z 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 99(E)-4-[(2-(Trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il)acetil]amino]adamantan-1-carboxamida5 Ejemplo 99A1-Bencil-3-(trifluorometil)piperazina

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en la siguiente referencia, Jenneskens, Leonardus W.; Mahy, Jan; Berg, Ellen M. M. de Brabander-van.; Hoef, Ineke van der; Lugtenburg, Johan; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas; 114; 3; 1995; 97-102. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título. MS (DCI+) m/z 245 (M+H)⁺.

Ejemplo 99B

15 (E)-4-[(4-bencil-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)acetil]amino]adamantan-1-carboxilato de metilo

20 Una solución de la sal del ácido trifluoroacético de 1-bencil-3-(trifluorometil)piperazina del Ejemplo 99A (100 mg), (E)-4-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-1-carboxilato de metilo del Ejemplo 25B (55 mg, 0,19 mmol), y metanol (1,5 ml) se trató con DIEA (100 µl), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) m/z 494 (M+H)⁺.

Ejemplo 99C

25 (E)-4-[(2-(trifluorometil)piperazin-1-il)acetil]amino]adamantan-1-carboxilato de metilo

30 A una solución de (E)-4-[(4-bencil-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)acetil]amino]adamantan-1-carboxilato de metilo del Ejemplo 99B (50 mg, 0,10 mmol), ciclohexeno (1 ml) y metanol (1 ml) se le añadió Pd al 10%/C (30 mg), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C, se añadió más cantidad de ciclohexeno (1 ml) y Pd al 10%/C (30 mg), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se llevó a la siguiente etapa en bruto. Véase también la referencia en 99A. MS (APCI+) m/z 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 99D(E)-4-[(2-(trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il)acetil]amino]adamantan-1-carboxilato de metilo

40 Se combinaron (E)-4-[(2-(trifluorometil)piperazin-1-il)acetil]amino]adamantan-1-carboxilato de metilo sólido del Ejemplo 99C (20 mg, 0,05 mmol) y 2-bromo-5-trifluorometil piridina sólido (160 mg, 0,71 mmol) en un vial pequeño con una barra de agitación. El vial se calentó suavemente hasta que los dos sólidos se fundieron entre 45-50 °C, y después la temperatura se elevó a 120 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C, y el residuo se purificó usando cromatografía radial (acetona al 0-100%/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) m/z 549 (M+H)⁺.

Ejemplo 99EÁcido (E)-4-[(2-(Trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il)acetil]amino]adamantan-1-carboxílico

50 Una solución ligeramente heterogénea de (E)-4-[(2-(trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il)acetil]amino]adamantan-1-carboxilato de metilo del Ejemplo 99D (14 mg), dioxano (0,1 ml) y HCl 3 N (0,75 ml) se calentó a 50 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato. MS (DCI+) m/z 535 (M+H)⁺.

Ejemplo 99F(E)-4-[(2-(Trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il)acetil]amino]adamantan-1-carboxamida

60 La sal clorhidrato del ácido (E)-4-[(2-(trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il)acetil]amino]adamantan-1-carboxílico del Ejemplo 99E (12 mg, 0,023 mmol), EDCI (5,7 mg, 0,030 mmol), HOBt (33 mg, 0,025 mmol), cloruro de metileno (1,7 ml), 1,4-dioxano (50 µl) y trietilamina (50 µl) se combinaron y se agitaron a 23 °C durante 1 h. Se añadió NH₄OH acuoso (1 ml, 30%), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas más. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con cloruro de metileno (2 x). Los extractos combinados de cloruro de metileno se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía radial (acetona al 80%/hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,63 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 6,75 (d, J = 9,21 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 11,35 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 3,98-4,11 (m, 2H), 3,79-3,92 (m, 2H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,47-3,57 (m, 1H), 3,24-3,35 (m, 1H), 3,09-3,21 (m, 1H), 2,30-2,39 (m, 2H), 2,12-2,30 (m, 6H), 1,90-2,03 (m, 3H), 1,58 (m, 2H); MS (DCI+) m/z 480 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 100

Ácido (E)-4-[(Ciclopropil{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}acetil)amino]adamantan-1-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 18C-D, sustituyendo propionaldehído por ciclopropanocarboxaldehído. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s a, 1H), 7,78 (dd, J = 2,5, 9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,21 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,90-1,65 (m, 11H), 1,42 (m, 2H), 0,99 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,42 (m, 1H), 0,27 (m, 2H); MS (ESI) m/z 507 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 101

Ácido (E)-4-[(1-{4-[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}ciclobutil)carbonil]amino}adamantan-1-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 18C-D, sustituyendo propionaldehído por ciclobutanona. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s a, 1H), 7,79 (dd, J = 2,5, 9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 2,53 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,90-1,60 (m, 13H), 1,43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 507 (M+H)⁺.

Ejemplo 102

(E)-4-[(2-[9-(6-Cloropiridin-3-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-3-il]-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxamida

Ejemplo 102A

30

Ácido (E)-4-[(2-[9-(6-Cloropiridin-3-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-3-il]-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 9-(6-cloropiridin-3-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano. MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 102B

(E)-4-[(2-[9-(6-Cloropiridin-3-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-3-il]-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxamida

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-[(2-[9-(6-cloropiridin-3-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-3-il]-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxílico del Ejemplo 102A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,54-5,19 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,99 (m, 1H), 1,88-2,58 (m, 18H), 1,13-1,21 (d, 6H) 6 MS (ESI+) m/z 500 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 103

Ácido (E)-4-[(2-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxílico

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(2,3-dicloro-fenil)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,89 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 1,43, 7,96 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 6,71 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 1,48, 8,04 Hz, 1H), 4,29-4,37 (m, 1H), 3,05-3,18 (m, 4H), 2,70-2,72 (m, 4H), 2,21-2,35 (m, 4H), 2,11-2,19 (m, 4H), 1,95-2,01 (m, 1H), 1,85-1,93 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H), 1,36 (s, 6H); MS (ESI) m/z 494 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 104

Ácido (E)-4-[(2-Metil-2-(4-fenilpiperazin-1-il)propanoil)amino]adamantan-1-carboxílico

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-fenil-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,89 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 4H), 2,61-2,66 (m, 4H), 2,30-2,41 (m, 4H), 2,23-2,27 (m, 2H), 2,09-2,15 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 1H), 1,83-1,87 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,32 (s, 6H); MS (ESI) m/z 426 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 105Ácido (E)-4-({2-Metil-2-[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-p-tolil-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,91 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,55 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 4,27-4,36 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 4H), 2,63-2,71 (m, 4H), 2,20-2,34 (m, 7H), 2,15-2,16 (m, 2H), 2,09-2,14 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 1H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,34 (s, 6H); MS (ESI) m/z 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 106Ácido (E)-4-({2-[4-(1,3-Benzotiazol-2-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 2-piperazin-1-il-benzotiazol. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,88 (d, J = 7,96 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,53 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,46 Hz, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 4H), 2,54-2,61 (m, 4H), 2,20-2,34 (m, 4H), 2,14-2,19 (m, 2H), 2,10-2,12 (m, 2H), 1,96-2,00 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,31 (s, 6H); MS (ESI) m/z 483 (M+H)⁺.

Ejemplo 107Ácido (E)-4-({2-[4-(3,4-Diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(3,4-dicloro-fenil)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,85 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 2,87, 8,94 Hz, 1H), 4,28-4,37 (m, 1H), 3,21-3,30 (m, 4H), 2,61-2,68 (m, 4H), 2,20-2,34 (m, 4H), 2,16-2,17 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 1H), 1,83-1,92 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,34 (s, 6H); MS (ESI) m/z 494 (M+H)⁺.

Ejemplo 108Ácido (E)-4-({2-Metil-2-[4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-m-tolil-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,92 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,73 Hz, 1H), 6,92-7,02 (m, 2H), 6,80 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 4,28-4,36 (m, 1H), 3,28-3,31 (m, 4H), 2,64-2,72 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,26-2,31 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H), 2,09-2,18 (m, 4H), 1,91-1,95 (m, 1H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,34 (s, 6H); MS (ESI) m/z 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 109Ácido (E)-4-[(2-Metil-2-{4-[2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(2-trifluorometil-fenil)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,94 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,55 (t, J = 8,77 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,40 Hz, 1H), 4,28-4,37 (m, 1H), 3,01-3,08 (m, 4H), 2,66-2,73 (m, 4H), 2,28-2,35 (m, 2H), 2,23-2,26 (m, 2H), 2,16-2,20 (m, 2H), 2,13-2,15 (m, 2H), 1,97-1,99 (s, 1H), 1,88-1,95 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H), 1,34 (s, 6H); MS (ESI) m/z 494 (M+H)⁺.

Ejemplo 110Ácido (E)-4-[(2-[4-(2,4-Difluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(2,4-difluoro-fenil)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,89 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,14 (ddd, J = 2,72, 8,65, 11,87 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 5,88, 9,23 Hz, 1H), 6,94-7,01 (m, 1H), 4,28-4,37 (m, 1H), 3,09-3,17 (m, 4H), 2,65-2,72 (m, 4H), 2,27-2,35 (m, 2H), 2,20-2,27 (m, 2H), 2,16-2,18 (m, 2H), 2,07-2,15 (m, 2H), 1,94-1,98 (m, 1H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,34 (s, 6H); MS (ESI) m/z 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 111Ácido (E)-4-({2-Metil-2-[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-

piridil)piperazina por 1-(6-metil-piridin-2-il)-piperazina. ^1H RMN (500 MHz, Py-d_5) δ 7,93 (d, $J = 8,10$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,80$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,41$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 4,27-4,36 (m, 1H), 3,70 (s, 4H), 2,58-2,66 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,26-2,34 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H), 2,13-2,19 (m, 3H), 2,09-2,12 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,55-1,64 (m, 2H), 1,31 (s, 6H); MS (ESI) m/z 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 112

Ácido (E)-4-((2-Metil-2-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propanoil)amino}adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 2-piperazin-1-il-pirimidina. ^1H RMN (500 MHz, Py-d_5) δ 8,47 (d, $J = 4,68$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 8,17$ Hz, 1H), 6,53 (t, $J = 4,68$ Hz, 1H), 4,26-4,34 (m, 1H), 3,95-4,02 (m, 4H), 2,52-2,59 (m, 4H), 2,25-2,31 (m, 2H), 2,21-2,25 (m, 2H), 2,15-2,17 (m, 2H), 2,09-2,13 (m, 2H), 1,96-2,00 (m, 1H), 1,83-1,90 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,30 (s, 6H); MS (ESI) m/z 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 113

Ácido (E)-4-((2-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino}adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(4-fluoro-fenil)-piperazina. ^1H RMN (500 MHz, Py-d_5) δ 7,88 (d, $J = 8,07$ Hz, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 2H), 4,27-4,35 (m, 1H), 3,17-3,24 (m, 4H), 2,62-2,71 (m, 4H), 2,26-2,33 (m, 2H), 2,21-2,25 (m, 2H), 2,14-2,18 (m, 2H), 2,10-2,14 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 1H), 1,83-1,89 (m, 2H), 1,56-1,65 (m, 2H), 1,34 (s, 6H); MS (ESI) m/z 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 114

Ácido (E)-4-((2-Metil-2-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}propanoil)amino}adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina. ^1H RMN (500 MHz, Py-d_5) δ 7,86 (d, $J = 8,06$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 8,01$ Hz, 1H), 7,39-7,40 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 4,28-4,36 (m, 1H), 3,28-3,35 (m, 4H), 2,63-2,72 (m, 4H), 2,26-2,34 (m, 2H), 2,21-2,25 (m, 2H), 2,14-2,16 (m, 2H), 2,10-2,14 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,35 (s, 6H); MS (ESI) m/z 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 115

Ácido (E)-4-((2-Metil-2-{4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino}adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina. ^1H RMN (500 MHz, Py-d_5) δ 8,54 (dd, $J = 1,25, 4,52$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 1,84, 7,72$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 4,76, 7,41$ Hz, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 3,47 (s, 4H), 2,68-2,74 (m, 4H), 2,25-2,33 (m, 2H), 2,20-2,23 (m, 2H), 2,14 (s, 2H), 2,08-2,13 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,83-1,90 (m, 2H), 1,55-1,61 (m, 2H), 1,34 (s, 6H); MS (ESI) m/z 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 116

Ácido (E)-4-((2-[4-(3-Clorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino}adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(3-cloro-fenil)-piperazina. ^1H RMN (500 MHz, Py-d_5) δ 7,86 (d, $J = 8,06$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 8,06$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 2,15$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 2,13, 8,05$ Hz, 2H), 4,27-4,35 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 4H), 2,60-2,68 (m, 4H), 2,26-2,31 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,14-2,17 (m, 2H), 2,10-2,14 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,33 (s, 6H); MS (ESI) m/z 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 117

Ácido (E)-4-((2-[4-(4-Acetilfenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino}adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(4-piperazin-1-il-fenil)-etanona. ^1H RMN (500 MHz, Py-d_5) δ 8,09-8,22 (m, 2H), 7,80-7,89 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 8,90$ Hz, 1H), 4,28-4,36 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 4H), 2,57-2,67 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,21-2,34 (m, 4H), 2,09-2,20 (m, 4H), 1,93-1,99 (m, 2H), 1,82-1,91 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,33 (s, 6H); MS (ESI) m/z 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 118(E)-N,N-Dimetil-4-[(2-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanoil)amino]adamantan-1-carboxamida

5 El ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico del Ejemplo 15D (0,04 mmol) disuelto en DMA (0,7 ml) se mezcló con TBTU (0,04 mmol) disuelto en DMA (0,7 ml). Se añadió clorhidrato de dimetilamina (0,05 mmol) disuelto en DMA (0,3 ml) seguido de la adición de DIEA (0,08 mmol) disuelto en DMA (0,7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se extrajo y la mezcla en bruto se purificó usando HPLC de fase inversa. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,68 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,29, 9,00 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 2,95 (s, 6H), 2,59 (t, J = 4,73 Hz, 4H), 2,19-2,26 (m, 2H), 2,07-2,19 (m, 6H), 1,97 (s, 1H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,61 (d, J = 12,82 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H); MS (ESI) m/z 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 119N-[(E)-5-(Acetilamino)-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 10, sustituyendo N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]acetamida por N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, J = 2,55 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,61, 9,14 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,95 (d, J = 9,11 Hz, 1H), 3,74-3,88 (m, 1H), 3,55-3,70 (m, 4H), 3,25 (c, J = 6,82 Hz, 1H), 2,49-2,69 (m, 4H), 1,86-2,00 (m, 9H), 1,77-1,85 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,36-1,52 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,83 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 494 (M+H)⁺.

Ejemplo 120(E)-4-[(2-Metil-2-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propanoil]amino}adamantan-1-carboxamida

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-[2-metil-2-(4-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,35 (d, J = 4,67 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 6,57-6,61 (s a, 2H), 5,43 (t, J = 4,68 Hz, 1H), 3,11-3,20 (m, 1H), 2,76-2,93 (m, 4H), 1,40-1,44 (m, 4H), 1,13-1,19 (m, 2H), 1,08-1,12 (m, 2H), 1,03 (d, J = -0,21 Hz, 2H), 0,93-0,99 (m, 2H), 0,81-0,86 (m, 1H), 0,68-0,76 (m, 2H), 0,43-0,49 (m, 2H), 0,17 (s, 6H); MS (ESI) m/z 427

Ejemplo 121(E)-4-[(2-Metil-2-(4-pirazin-2-il)piperazin-1-il)propanoil]amino}adamantan-1-carboxamidaEjemplo 121AÁcido (E)-4-[(2-Metil-2-(4-pirazin-2-il)piperazin-1-il)propanoil]amino}adamantan-1-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo.

Ejemplo 121B(E)-4-[(2-Metil-2-(4-pirazin-2-il)piperazin-1-il)propanoil]amino}adamantan-1-carboxamida

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-[(2-metil-2-(4-pirazin-2-il)piperazin-1-il)propanoil]amino}adamantan-1-carboxílico del Ejemplo 121A. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,51-8,51 (m, 1H), 8,22-8,23 (m, 1H), 8,06-8,07 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 7,69-7,72 (s a, 1H), 7,62-7,65 (s a, 1H), 4,26-4,35 (m, 1H), 3,67-3,71 (m, 4H), 2,56-2,61 (m, 4H), 2,27-2,32 (m, 2H), 2,22-2,27 (m, 2H), 2,16-2,18 (m, 2H), 2,10-2,13 (m, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,81-1,91 (m, 3H), 1,56-1,65 (m, 2H), 1,31 (s, 6H); MS (ESI) m/z 427 (M+H)⁺.

Ejemplo 122(E)-4-[(2-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino}adamantan-1-carboxamida

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-{2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-{2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-metil-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,88 (d, J =

8,11 Hz, 1H), 7,69-7,71 (s a, 1H), 7,62-7,66 (s a, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,01-7,08 (m, 2H), 4,26-4,34 (m, 1H), 3,18-3,21 (m, 4H), 2,61-2,69 (m, 4H), 2,20-2,33 (m, 4H), 2,15-2,16 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H), 1,92-1,96 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,55-1,61 (m, 2H), 1,33 (s, 6H); MS (ESI) m/z 443 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 123

(E)-4-({2-[4-(3-Cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxamida

Ejemplo 123A

10

Ácido (E)-4-({2-[4-(3-Cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 2-piperazin-1-il-nicotinonitrilo.

15

Ejemplo 123B

(E)-4-({2-[4-(3-Cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxamida

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 23, sustituyendo ácido (E)-4-({2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino}-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-({2-[4-(3-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico del Ejemplo 123A. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,44 (dd, J = 1,83, 4,73 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 1,94, 7,58 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,13 Hz, 1H), 7,69-7,72 (s a, 1H), 7,63-7,66 (s a, 1H), 6,78 (dd, J = 4,75, 7,55 Hz, 1H), 4,25-4,33 (m, 1H), 3,82 (s, 4H), 2,60-2,72 (m, 4H), 2,26-2,33 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,15-2,17 (m, 2H), 2,08-2,11 (m, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,79-1,87 (m, 2H), 1,54-1,63 (m, 2H), 1,30 (s, 6H); MS (ESI) m/z 451 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 124

30 (E)-4-({2-Metil-2-[4-(6-metilpiridin-3-il)-1,4-diazepan-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 44C, sustituyendo (3R)-3-fluoropirrolidina por 1-(6-metil-piridin-3-il)-[1,4]diazepan. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,03 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 3,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,56 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,98 (m, 8H), 1,89 (s, 5H), 1,65 (m, 2H), 1,29 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 454 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 125

Ácido (E)-4-[(2-{4-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxílico

40

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,57 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 4,27-4,38 (m, 1H), 3,61-3,70 (m, 4H), 2,65-2,76 (m, 4H), 2,20-2,36 (m, 4H), 2,14-2,18 (m, 2H), 2,09-2,14 (m, 2H), 1,93-2,00 (m, 1H), 1,85-1,91 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,36 (s, 6H).

45

Ejemplo 126

Ácido 4-(2-(((E)-4-({2-(3,3-Difluoropiperidin-1-il)-2-metilpropanoil}amino)-1-adamantil)carbonil)amino}etil)benzoico

50

Una solución del ácido (E)-4-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico del Ejemplo 43A (71,0 mg, 0,18 mmol) en DMF (8 ml) se trató con TBTU (tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (77 mg, 0,27 mmol), 4-(2-amino-etil)-benzoico éster metílico del ácido (41,0 mg, 0,22 mmol) y DIEA (etil-diisopropil-amina) (0,066 ml, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla se le añadieron DCM (15 ml) y H₂O (5 ml), las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar un polvo de color blanco con MS (ESI+) m/z 546. El polvo de color blanco se disolvió en THF (2 ml) y H₂O (2 ml) y después se añadió LiOH (24 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se neutralizó (pH = 6) con HCl (2,0 N). A la mezcla de reacción se le añadieron DCM (15 ml) y H₂O (5 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81-7,90 (m, 2H) 7,58 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 7,50 (t, J = 5,59 Hz, 1H) 7,29 (d, J = 8,48 Hz, 2H) 3,70-3,80 (m, 1H) 3,23-3,34 (m, 2H) 2,78 (t, J = 7,12 Hz, 2H) 2,62-2,74 (m, 2H) 1,83-2,03 (m, 7H) 1,80 (s, 4H) 1,72 (d, J = 2,37 Hz, 6H) 1,43-1,57 (m, 2H) 1,12 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 532 (M+H)⁺.

55

60

65

Ejemplo 129

N-[(E)-5-[(Metilsulfonyl)amino]-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida

5 Ejemplo 129A

N-[(E)-5-Amino-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida

- 10 La N-[(E)-5-(acetilamino)-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida del Ejemplo 119 (45 mg) se trató con HCl 5 N a 100 °C durante 48 h. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal diclorhidrato. MS(DCI+) m/z 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 129B

- 15 N-[(E)-5-[(Metilsulfonyl)amino]-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida

- Una solución a 0 °C de N-[(E)-5-amino-adamantan-2-il]-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionamida del Ejemplo 129A (13 mg, 0,029 mmol) y DIEA (6 µl) en cloruro de metileno (1 ml) se trató con cloruro de metano sulfonilo (2,5 µl). Después de 5 minutos, la reacción se calentó a 23 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice (acetona al 0-100%/hexanos) y la solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía radial (acetona al 0-100%/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,66 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,03, 9,05 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,90 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 3,66-3,82 (m, 4H), 3,34 (c, J = 7,06 Hz, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,64-2,73 (m, 2H), 2,54-2,64 (m, 2H), 2,16-2,35 (m, 8H), 2,05 (s, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,35 (d, J = 7,06 Hz, 3H); MS (DCI) m/z 530 (M+H)⁺.

Ejemplo 131

- 30 N-[(E)-5-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-adamantil]-2-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida

- Una solución de 4-[2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino]-adamantan-1-carboxilato de metilo del Ejemplo 15C (70 mg, 0,138 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml) enfriada a -78 °C se trató con metil litio (0,26 ml, solución 1,6 M en éter). La mezcla se calentó lentamente a 23 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl, y el tetrahidrofurano se retiró a presión reducida. La solución acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x), y los extractos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetona al 0-100%/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,67 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,21 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,90 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 2,59 (s, 4H), 2,08-2,17 (m, 2H), 1,81-2,04 (m, 10H), 1,60 (m, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,29 (s, 6H); MS (DCI) m/z 509 (M+H)⁺.

Ejemplo 132

(E)-4-[2-Metil-2-(4-fenilpiperazin-1-il)propanoil]amino}adamantan-1-carboxamida

- 45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-[2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-[2-metil-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,88 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,07 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 7,22 Hz, 1H), 4,26-4,34 (m, 1H), 3,26 (s, 4H), 2,62-2,66 (m, 4H), 2,26-2,32 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,13-2,18 (m, 2H), 2,08-2,13 (m, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,56-1,60 (m, 2H), 1,32 (s, 6H); MS (ESI) m/z 425 (M+H)⁺.

Ejemplo 133

- 55 (E)-4-[(2-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil]amino}adamantan-1-carboxamida

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 44C, sustituyendo (3R)-3-fluoropirrolidina por 1-(2-metoxi-fenil)-piperazina. ¹H RMN (300 MHz, Py-d₅) δ 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98-7,12 (m, 4H), 4,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,22 (s, 4H), 2,71 (s, 4H), 2,23-2,31 (m, 4H), 2,14-2,16 (m, 3H), 1,87-1,98 (m, 4H), 1,6 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 455 (M+H)⁺.

Ejemplo 134(E)-4-[(N,2-Dimetil-N-fenilalanil)amino]adamantan-1-carboxamida5 Ejemplo 134AÁcido (E)-4-[(N,2-Dimetil-N-fenilalanil)amino]adamantan-1-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por N-metilanilina. MS (ESI+) m/z 371 (M+H)⁺.

Ejemplo 134B(E)-4-[(N,2-Dimetil-N-fenilalanil)amino]adamantan-1-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-{2-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-metil propionilamino}-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-[(N,2-dimetil-N-fenilalanil)amino]adamantan-1-carboxílico. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal TFA. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 (d, J = 7,98 Hz, 1H) 7,23 (t, J = 7,98 Hz, 2H) 7,03 (d, 2H) 6,90-6,98 (m, 2H) 6,68 (s, 1H) 3,77 (d, 1H) 2,81 (s, 3H) 1,74-1,85 (m, 7H) 1,70 (s, 2H) 1,54 (d, 2H) 1,39 (d, 2H) 1,20-1,29 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 370 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 135

25 (E)-4-[(2-[4-(2,4-Dimetoxifenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 44C, sustituyendo (3R)-3-fluoropirrolidina por 1-(2,4-dimetoxi-fenil)-piperazina. ¹H RMN (300 MHz, Py-d₅) δ 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,18 (s, 4H), 2,72 (s, 4H), 2,23-2,31 (m, 4H), 2,14-2,16 (m, 3H), 1,87-1,98 (m, 4H), 1,62 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,33 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 485 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 136

35 (E)-4-[(2-[4-(2,3-Dicianofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 44C, sustituyendo (3R)-3-fluoropirrolidina por 1-(2,3-diciano-fenil)-piperazina. ¹H RMN (300 MHz, Py-d₅) δ 7,75 (m, 1H), 7,4-7,54 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 4,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,39 (s, 4H), 2,72 (s, 4H), 2,23-2,31 (m, 2H), 2,04-2,17 (m, 6H), 1,82-1,98 (m, 3H), 1,62 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 475 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 137

45 N-[(E)-5-(Cianometil)-2-adamantil]-2-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida

Una solución de N-[(E)-5-formil-adamantan-2-il]-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-isobutiramida (230 mg, 0,48 mmol) del Ejemplo 22 e isocianuro de (p-tolilsulfonyl)metilo (TosMIC, 121 mg, 0,624 mmol) en DME (2 ml) y EtOH (0,5 ml) se enfrió a 0 °C y se trató en porciones con terc-butóxido potásico sólido (134,7 mg, 1,2 mmol) mientras se mantuvo la temperatura a 5 °C-10 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y a 35-40 °C durante 0,5 horas más antes de la filtración y el lavado con DME. El filtrado se concentró a presión reducida, se cargó sobre una columna corta de óxido de aluminio y se lavó con 500/100 ml de hexano/DCM. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40-8,42 (s a, 1H), 7,71-7,79 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 2,52, 9,03 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,98 Hz, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 3,62-3,70 (m, 4H), 2,59-2,70 (m, 4H), 2,15 (s, 2H), 2,01-2,06 (m, 2H), 1,74-1,76 (m, 4H), 1,65-1,73 (m, 4H), 1,56-1,65 (m, 3H), 1,25 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 490 (M+H)⁺.

50

55

Ejemplo 138

60 Ácido (E)-4-[(2-Metil-2-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]propanoil)amino]adamantan-1-carboxílico

Una suspensión de dos fases de (E)-4-(2-bromo-2-metil-propionilamino)-adamantan-1-carboxamida (36 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo 44B, 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina (20 mg, 0,11 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (3 mg, 0,01 mmol) en DCM (0,2 ml) y NaOH al 50% (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se diluyó con agua y DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 2 ml), se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El éster metílico en bruto del compuesto del título que se purificó

65

por HPLC de fase inversa y se hidrolizó con HCl 3 N a 60 °C durante 20 horas. El secado de la mezcla a presión reducida proporcionó el clorhidrato del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,38-8,46 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 1,83, 7,02, 8,62 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 5,03, 6,87 Hz, 1H), 4,18-4,26 (m, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,62 (s, 3H), 2,55-2,64 (m, 4H), 1,98-2,08 (m, 6H), 1,92-1,94 (m, 2H), 1,86-1,90 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,30 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 139

Ácido (E)-4-({2-[4-(2,4-Diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(2,4-dicloro-fenil)-piperazina. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,83-7,96 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 2,30, 8,59 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,57 Hz, 1H), 4,28-4,38 (m, 1H), 3,07-3,15 (m, 4H), 2,71-2,75 (m, 4H), 2,27-2,36 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 2H), 1,95-2,01 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 4H), 1,36 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 495 (M+H)⁺.

Ejemplo 140

Ácido {(E)-4-[(2-Metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanoil}amino]-1-adamantil}acético

Una solución de (E)-N-(5-cianometil-adamantan-2-il)-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-isobutiramida (25 mg, 0,05 mmol) del Ejemplo 137 en ácido acético (0,5 ml) y HBr al 48% (2,5 ml) se agitó durante una noche a 120 °C. Los disolventes se concentraron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,67 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 4H), 2,59 (s, 4H), 2,31 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 7H), 1,73 (s, 1H), 1,62 (m, 3H), 1,31 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 141

Ácido (E)-4-({2-[4-(4-Cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,87 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,40, 12,30 Hz, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,01 (t, J = 8,96 Hz, 1H), 4,29-4,35 (m, 1H), 3,11-3,18 (m, 4H), 2,63-2,70 (m, 4H), 2,21-2,35 (m, 4H), 2,10-2,19 (m, 4H), 1,95-1,98 (s a, 1H), 1,85-1,91 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,34 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 479 (M+H)⁺.

Ejemplo 142

Ácido (E)-4-[(2-Metil-2-[4-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 2-piperazin-1-il-4-trifluorometil-pirimidina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,67 (d, J = 4,76 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 4,28-4,36 (m, 1H), 3,84-4,04 (m, 4H), 2,49-2,58 (m, 4H), 2,22-2,34 (m, 4H), 2,17-2,19 (m, 2H), 2,09-2,15 (m, 2H), 1,98-2,00 (s a, 1H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,60-1,67 (m, 2H), 1,31 (s, 6H); MS (ESI) m/z 496 (M+H)⁺.

Ejemplo 143

Ácido (E)-4-({2-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,87 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 6,90-7,00 (m, 1H), 4,28-4,37 (m, 1H), 3,13-3,27 (m, 4H), 2,62-2,71 (m, 4H), 2,27-2,34 (m, 2H), 2,22-2,26 (m, 2H), 2,15-2,17 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 1H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,34 (s, 6H); MS (ESI) m/z 478 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

Ácido (E)-4-({2-[4-(4-Cianofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 4-piperazin-1-il-benzonitrilo. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,83 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,57 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,62 Hz, 2H), 4,28-4,36 (m, 1H), 3,36 (s, 4H), 2,56-2,65 (m, 4H), 2,27-2,34 (m, 2H), 2,23-2,26 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,13 (s, 2H), 1,97 (s, 1H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,33 (s, 6H); MS (ESI) m/z

451 (M+H)⁺.

Ejemplo 145

5 Ácido (E)-4-({2-[4-(4-Bromofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(4-bromo-fenil)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,87 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 2H), 6,96-7,00 (m, 2H), 4,28-4,35 (m, 1H), 3,19-3,27 (m, 4H), 2,59-2,68 (m, 4H), 2,26-2,34 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H), 2,15-2,17 (m, 2H), 2,11-2,13 (m, 2H), 1,94-1,96 (m, 1H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 2H), 1,33 (s, 6H); MS (ESI) m/z 504 (M+H)⁺.

Ejemplo 146

15 Ácido (E)-4-({2-[4-(5-Cloro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,92 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 7,10-7,12 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,67 Hz, 1H), 4,29-4,37 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,99-3,33 (m, 4H), 2,66-2,74 (m, 4H), 2,29-2,35 (m, 2H), 2,24-2,29 (m, 2H), 2,17-2,20 (m, 2H), 2,12-2,15 (m, 2H), 1,94-1,97 (s a, 1H), 1,87-1,92 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,34 (s, 6H); MS (ESI) m/z 490 (M+H)⁺.

Ejemplo 147

25 Ácido (E)-4-({2-[4-(2-Clorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(2-cloro-fenil)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,91 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,59 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,85 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,54 Hz, 1H), 4,29-4,37 (m, 1H), 2,98-3,26 (m, 4H), 2,69-2,74 (m, 4H), 2,21-2,36 (m, 4H), 2,10-2,20 (m, 4H), 1,95-1,99 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,35 (s, 6H); MS (ESI) m/z 460 (M+H)⁺.

Ejemplo 148

35 Ácido (E)-4-({2-[4-(2-Cianofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 2-piperazin-1-il-benzonitrilo. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,84 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,48, 7,70 Hz, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 7,50 Hz, 1H), 4,28-4,36 (m, 1H), 3,23-3,42 (m, 4H), 2,69-2,77 (m, 4H), 2,27-2,35 (m, 2H), 2,23-2,26 (m, 2H), 2,15-2,19 (m, 2H), 2,09-2,15 (m, 2H), 1,96-1,98 (s a, 1H), 1,83-1,92 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,31 (s, 6H); MS (ESI) m/z 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 149

45 Ácido (E)-4-({2-[4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(2-fluoro-fenil)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,89 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 4,32 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 3,19 (s a, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,27 (m, 4H), 2,17 (s a, 2H), 2,13 (s a, 2H), 1,96 (s a, 1H), 1,88 (d a, J = 13,5 Hz, 2H), 1,62 (d a, J = 12,5 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H); MS (ESI) m/z 444 (M+H)⁺.

Ejemplo 150

55 Ácido (E)-4-({2-Metil-2-[4-(2-metilfenil)piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-o-tolil-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,94 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,31 Hz, 1H), 4,29-4,37 (m, 1H), 2,97-3,01 (m, 4H), 2,66-2,70 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,28-2,35 (m, 2H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,86-1,93 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,37 (s, 6H); MS (ESI) m/z 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 151Ácido (E)-4-((2-[4-(4-Clorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(4-cloro-fenil)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,87 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,01-7,05 (m, 2H), 4,28-4,36 (m, 1H), 3,23 (s, 4H), 2,60-2,68 (m, 4H), 2,26-2,34 (m, 2H), 2,22-2,25 (m, 2H), 2,15-2,17 (m, 2H), 2,10-2,14 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 1H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,58-1,64 (m, 2H), 1,33 (s, 6H); MS (ESI) m/z 460 (M+H)⁺.

Ejemplo 152Ácido (E)-4-((2-[4-(3-Cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(3-cloro-piridin-2-il)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,30 (dd, J = 0,92, 4,58 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,55, 7,64 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 4,64, 7,71 Hz, 1H), 4,31-4,36 (m, 1H), 3,46-3,83 (m, 4H), 2,76-3,02 (m, 4H), 2,26-2,31 (m, 2H), 2,20-2,25 (m, 2H), 2,14-2,16 (m, 4H), 1,98-2,08 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,44 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 153Ácido (E)-4-((2-[4-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,88-8,10 (m, 1H), 7,85 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 4,30-4,39 (m, 1H), 3,06-3,49 (m, 4H), 2,57-2,97 (m, 4H), 2,28-2,34 (m, 2H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,17-2,18 (m, 2H), 2,12-2,17 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H), 1,39 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺.

Ejemplo 154(E)-4-((2-[(3R)-3-Fluoropirrolidin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)-N-(piridin-3-ilmetil)adamantan-1-carboxamidaEjemplo 154AÁcido (E)-4-((2-[(3R)-3-Fluoropirrolidin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por (3R)-3-fluoro-pirrolidina (356,0 mg, 4 mmol). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83-11,15 (m, 1H), 7,69-7,86 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 3,78-3,90 (m, 1H), 3,60 (d, J = 4,75 Hz, 1H), 2,16-2,37 (m, 2H), 1,92-2,09 (m, 4H), 1,76-1,94 (m, 8H), 1,54-1,66 (m, 6H), 1,38-1,51 (m, 3H), 1,21-1,33 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 353 (M+H)⁺.

Ejemplo 154B(E)-4-((2-[(3R)-3-Fluoropirrolidin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)-N-(piridin-3-ilmetil)adamantan-1-carboxamida

Una solución del ácido (E)-4-((2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico del Ejemplo 154A (21,0 mg, 0,06 mmol) en DMF (5 ml) se trató con TBTU (tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (26,0 mg, 0,08 mmol), 3-(aminometil)piridina (8,0 mg, 0,07 mmol) y DIEA (etil-diisopropilamina) (0,02 ml, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39-8,49 (m, 2H), 8,09 (t, J = 6,10 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,67, 4,91 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 6,14 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 2,81-2,93 (m, 2H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,41-2,49 (m, 1H), 2,03-2,22 (m, 1H), 1,85-1,99 (m, 8H), 1,80 (s, 2H), 1,66-1,76 (m, 2H), 1,46-1,57 (m, 2H), 1,17 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 443 (M+H)⁺.

Ejemplo 155(E)-4-([2-Metil-2-(3-fenilpiperidin-1-il)]propanoil)amino}adamantan-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 44C, sustituyendo (3R)-3-fluoropirrolidina por 3-fenil-piperidina. ¹H RMN (300 MHz, Py-d₅) δ 7,94 (s, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 3H), 4,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,04-2,34 (m, 11H), 1,93 (m, 4H), 1,74 (m, 1H), 1,50-1,68 (m, 4H), 1,33 (d, J = 5,8 Hz, 6H); MS (ESI+) m/z 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 156Ácido (E)-4-({2-[4-(2-Cloro-4-metilfenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(2-cloro-4-metil-fenil)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,94-8,12 (s a, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,06-7,12 (m, 2H), 4,30-4,39 (m, 1H), 3,04-3,34 (m, 4H), 2,67-2,92 (m, 4H), 2,28-2,35 (m, 2H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 7H), 1,87-2,04 (m, 3H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,39 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 475 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 157Ácido (E)-4-({2-[4-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 4-(2-fluoro-fenil)-piperidina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 1,45 (s, 6H), 1,59-1,63 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 3H), 2,15-2,30 (m, 10H), 2,99-3,05 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 7,14-7,245 (m, 4H), 7,95 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 443 (M+H)⁺.

Ejemplo 158

20

Ácido (E)-4-({2-Metil-2-[4-(2-metilfenil)piperidin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(3-cloro-piridin-2-il)-piperazina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,30 (dd, J = 0,92, 4,58 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,55, 7,64 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 4,64, 7,71 Hz, 1H), 4,31-4,36 (m, 1H), 3,46-3,83 (m, 4H), 2,76-3,02 (m, 4H), 2,26-2,31 (m, 2H), 2,20-2,25 (m, 2H), 2,14-2,16 (m, 4H), 1,98-2,08 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,44 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 159

30

(E)-4-([2-[4-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil]amino)adamantan-1-carboxamidaEjemplo 159A35 1-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperazina

- 40 Una suspensión de 1-bromo-2-cloro-4-fluorobenceno (4,19 g, 20 mmol), piperazina (10,32 g, 120 mmol), terc-butóxido sódico (2,3 g, 1,5 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (366 mg, 0,4 mmol) y (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (747 mg, 1,2 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, amoníaco metanólico al 0-5% 2 N en DCM) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 159B

45

(E)-4-({2-[4-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxamida

- 50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 44C, sustituyendo (3R)-3-fluoropirrolidina por 1-(2-cloro-4-fluorofenil)piperazina del Ejemplo 159A. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,83-7,93 (m, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,04-7,18 (m, 2H), 4,26-4,34 (m, 1H), 3,03-3,13 (m, 4H), 2,67-2,75 (m, 4H), 2,27-2,33 (m, 2H), 2,22-2,27 (m, 2H), 2,11-2,18 (m, 4H), 1,94-2,00 (m, 1H), 1,85-1,93 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,35 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 477 (M+H)⁺.

Ejemplo 160

55

Ácido (E)-4-({2-[4-(2-Furoil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílicoEjemplo 160A60 (E)-4-({2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxilato de metilo

- 65 La sal clorhidrato de (E)-4[2-(4-piperazin-1-il)-2-metil-propionil-amino]-adamantan-1-carboxilato de metilo (70 mg, 0,18 mmol), TBTU (62 mg, 0,193 mmol) y ácido furoico (22 mg, 0,192 mmol) se suspendieron en dimetilacetamida (0,5 ml). Se añadió diisopropilamina (525 mg, 4,07 mmol) y la solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla se le añadió tolueno y la solución se concentró a presión reducida. Se añadió más cantidad de

tolueno y la solución se lavó con H_3PO_4 , agua, y finalmente KHCO_3 antes del secado (MgSO_4) y la eliminación de los disolventes al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 458 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 160B

Ácido (E)-4-({2-[4-(2-Furoil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 164B, sustituyendo (E)-4-[(2-{4-[(4-clorofenil)sulfonyl]piperazin-1-il}-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxilato de metilo por (E)-4-({2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxilato de metilo del Ejemplo 160A. ¹H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 3 Hz, 1 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,82 (s a, 4H), 2,60 (m, 4H), 1,93-2,10 (m, 9H), 1,73 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,65 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 444 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 161

Ácido (E)-4-({2-[4-(2-Cloro-4-cianofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

Ejemplo 161A

3-Cloro-4-piperazin-1-ilbenzonitrilo

Una solución de 3-cloro-4-fluoro-benzonitrilo (236 mg, 1,52 mmol), piperazina (784 mg, 9,1 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, amoníaco metanólico al 0-5% 2 N en DCM) para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) m/z 222 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 161B

Ácido (E)-4-({2-[4-(2-Cloro-4-cianofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 3-cloro-4-piperazin-1-ilbenzonitrilo del Ejemplo 161A. ¹H RMN (400 MHz, Py-d_5) δ 7,84-7,85 (m, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 4,28-4,38 (m, 1H), 3,10-3,33 (m, 4H), 2,71 (s, 4H), 2,20-2,36 (m, 4H), 2,11-2,19 (m, 4H), 1,97 (s, 1H), 1,83-1,93 (m, 2H), 1,59-1,69 (m, 2H), 1,36 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 486 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 162

Ácido (E)-4-({2-[4-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

Una muestra de (E)-4-{2-[4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-metil-propionilamino}-adamantan-1-carboxamida (10 mg, 0,02 mmol) del Ejemplo 159B se hidrolizó con HCl 3 N a 60 °C durante una noche. El secado de la mezcla a presión reducida proporcionó el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, Py-d_5) δ 14,59-15,48 (s a, 1H), 7,90 (d, J = 8,13 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,82, 8,47 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 5,65, 8,85 Hz, 1H), 7,11 (ddd, J = 2,92, 7,79, 8,87 Hz, 1H), 4,29-4,38 (m, 1H), 2,98-3,21 (m, 4H), 2,67-2,79 (m, 4H), 2,28-2,37 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 2H), 2,16-2,20 (m, 2H), 2,12-2,16 (m, 2H), 1,93-2,11 (m, 1H), 1,86-1,93 (m, 2H), 1,60-1,67 (m, 2H), 1,36 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 478 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 163

Carbamato de (E)-4-[(2-Metil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]-1-adamantilo

Una solución de N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]-2-metil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanamida (466 mg, 1 mmol) del Ejemplo 14 en DCM (3 ml) se trató con isocianato de tricloroacetilo (131 μl , 1,1 mmol) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida; el residuo se disolvió en MeOH (10 ml) seguido de la adición de carbonato potásico saturado (20 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, se repartió con DCM y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, se secaron (MgSO_4) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40-8,41 (s a, 1H), 7,69 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,53, 8,95 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,98 Hz, 1H), 4,36-4,48 (m, 2H), 3,98-4,09 (m, 1H), 3,63-3,67 (m, 4H), 2,59-2,70 (m, 4H), 1,58-1,70 (m, 5H), 1,24 (s, 6H); MS (APCI+) m/z 510 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 164Ácido (E)-4-[(2-{4-[(4-Clorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxílico5 Ejemplo 164A4-(2-{[(E)-5-(metoxycarbonil)-2-adamantil]amino}-1,1-dimetil-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico y aislando el éster antes de la hidrólisis. MS (DCI+) m/z 464 (M+H)⁺.

Ejemplo 164B15 (E)-4-[(2-metil-2-piperazin-1-ilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxilato de metilo

Una solución a 0 °C de 4-(2-{[(E)-5-(metoxycarbonil)-2-adamantil]amino}-1,1-dimetil-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 164A (250 mg, 0,54 mmol) en metanol (3 ml) se trató lentamente con cloruro de acetilo (0,15 ml). Después de 5 minutos, la solución se calentó a 23 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato. MS (DCI+) m/z 364 (M+H)⁺.

Ejemplo 164C25 (E)-4-[(2-{4-[(4-clorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxilato de metilo

La sal clorhidrato de (E)-4-[(2-metil-2-piperazin-1-ilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxilato de metilo del Ejemplo 164B (70 mg, 0,18 mmol) se suspendió en CHCl₃ (0,5 ml) en vial de 4 ml con agitación rápida. Se añadió diisopropiletilamina (70 mg, 0,54 mmol) seguido de cloruro de 4-clorobenceno sulfonilo (44 mg, 0,208 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió tolueno, y la solución se lavó con KHCO₃ y después con H₃PO₄ diluido. Después del secado (Na₂SO₄), el tolueno se retiró a presión reducida y el residuo cristalizó en 1:1 de éte:heptano para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 538 (M+H)⁺.

Ejemplo 164D35 Ácido (E)-4-[(2-{4-[(4-Clorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxílico

Una solución de (E)-4-[(2-{4-[(4-clorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxilato de metilo del Ejemplo 164C (50 mg) en NaOH acuoso al 50% (30 mg), metanol (0,8 ml) y agua (0,25 ml) se agitó y se calentó a 55 °C durante 1 hora. La solución se enfrió y se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en agua (1 ml). La solución se acidificó mediante la adición de KH₂PO₄ sólido. La mezcla resultante se extrajo con CHCl₃, se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo cristalizó en éter para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,05 (s a, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,02 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,95 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,92 (m, 5H), 1,55 (d, J = 13 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 13 Hz, 2H), 1,18 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 165Ácido (E)-4-[(2-{4-(2,4-Difluorofenil)piperidin-1-il}-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxílico

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 4-(2,4-difluoro-fenil)piperidina. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 7,96 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 6,46, 8,60 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J = 2,40, 8,82, 11,03 Hz, 1H), 6,97-7,06 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 2,89-2,98 (m, 2H), 2,79-2,88 (m, 1H), 2,26-2,34 (m, 2H), 2,10-2,26 (m, 8H), 1,75-1,96 (m, 7H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,35 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 166Ácido (E)-4-[(2-{4-(4-Ciano-2-fluorofenil)piperazin-1-il}-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxílico60 Ejemplo 166A3-Fluoro-4-piperazin-1-ilbenzonitrilo

65 Una solución de 4-cloro-3-fluoro-benzonitrilo (236 mg, 1,52 mmol), piperazina (784 mg, 9,1 mmol) y carbonato potásico (276 mg, 2 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel

de sílice, amoníaco metanólico al 0-5% 2 N en DCM) para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) m/z 206 (M+H)⁺.

Ejemplo 166B

5

Ácido (E)-4-([2-[4-(4-Ciano-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil]amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 3-fluoro-4-piperazin-1-ilbenzonitrilo del Ejemplo 166A. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,84-7,85 (m, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 4,28-4,38 (m, 1H), 3,10-3,33 (m, 4H), 2,71 (s, 4H), 2,20-2,36 (m, 4H), 2,11-2,19 (m, 4H), 1,97 (s, 1H), 1,83-1,93 (m, 2H), 1,59-1,69 (m, 2H), 1,36 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 486 (M+H)⁺.

Ejemplo 167

15

Ácido (E)-4-[(2-Metil-2-{3-metil-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxílico

Ejemplo 167A

2-Metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina

Una suspensión de éster terc-butílico del ácido 3-metil-piperazin-1-carboxílico (200 mg, 1 mmol), 2-bromo-5-trifluorometil-piridina (339 mg, 1,5 mmol), terc-butoxido sódico (144 mg, 1,5 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (4,6 mg, 0,005 mmol) y tri-t-butilfosfina (8 mg, 0,04 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetona al 0-20% en hexano), y el éster se hidrolizó por agitación en HCl 4 N en dioxano (5 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el clorhidrato del compuesto del título. MS (APCI+) m/z 246 (M+H)⁺.

Ejemplo 167B

Ácido (E)-4-[(2-Metil-2-{3-metil-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 2-metil-1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina del Ejemplo 167A. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 8,7 (s, 1H), 7,8 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,22 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 9 Hz, 1H), 2,15-2,3 (m, 8H), 2,1 (s, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,89 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,32 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 509 (M+H)⁺.

Ejemplo 168

Ácido (E)-4-([2-[4-(4-Cianofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]-2-metilpropanoil]amino)adamantan-1-carboxílico

Ejemplo 168A

Ácido 2-(4-Bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoico

A una suspensión fría (0 °C) bien agitada de NaOH (1,6 g, 40 mmol) y 4-bromo-3,5-dimetilpirazol (1,75 g, 10 mmol) en acetona (100 ml) se le añadió en porciones 2-(triclorometil)-propan-2-ol (3,54 g, 20 mmol) durante 1 hora. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con éter (50 ml). La fase acuosa se separó y se acidificó con HCl conc. a pH = 3. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) y los productos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. Se obtuvo un aceite incoloro después de la eliminación del disolvente a presión reducida. MS (DCI+) m/z 263 (M+H)⁺.

Ejemplo 168B

(E)-4-([2-(4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoil]amino)adamantan-1-carboxilato de metilo

60

A una solución en DMF (20 ml) de ácido 2-(4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoico del Ejemplo 168A (2,00 g, 7,66 mmol) y 4-adamantamina-1-carboxilato de metilo del Ejemplo 15B (1,71 g, 7,66 mmol) se le añadió tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU 3,36 g, 10,47 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (DIEA, 6,1 ml, 34,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma

de un aceite de color pardo. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna ultrarrápida Biotage 40 M eluyendo con 70:30 de hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 168C

(E)-4-({2-[4-(4-cianofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxilato de metilo

A una solución de (E)-4-({2-[4-(4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxilato de metilo del Ejemplo 168B (91 mg, 0,2 mmol) en isopropanol (1 ml) se le añadió ácido 4-cianofenilborónico (36 mg, 0,24 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15 mg, 0,02 mmol) y K₂CO₃ (83 mg, 0,6 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 3 horas en un tubo cerrado herméticamente. Se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (2 x 1 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 30%/hexano para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 475 (M+H)⁺.

Ejemplo 168D

Ácido (E)-4-({2-[4-(4-Cianofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

A una solución de (E)-4-({2-[4-(4-cianofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxilato de metilo del Ejemplo 168C (50 mg, 0,11 mmol) en THF (0,2 ml) y agua (0,1 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidróxido de litio (27 mg, 0,66 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se acidificó con una solución 1 N de HCl a pH = 3 y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,79 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 6,14 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,87-1,99 (m, 9H), 1,86 (s, 6H), 1,51-1,57 (m, 4H); MS (ESI) m/z 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 169

(E)-4-({2-[4-(4-Cianofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxamida

A una solución en DMF (0,2 ml) de ácido (E)-4-({2-[4-(4-cianofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico del Ejemplo 168D (30 mg, 0,065 mmol), se le añadió tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (32 mg, 0,098 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,057 ml, 0,326 mmol) e hidróxido de amonio (0,018 ml, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (2 x 2 ml) y salmuera (3 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El producto en bruto se obtuvo después de la concentración. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,56 (m, 1H), 3,97 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,91-1,97 (m, 7H), 1,90 (s, 6H), 1,83-1,86 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,36 (m, 2H); MS (ESI) m/z 460 (M+H)⁺.

Ejemplo 171

(E)-4-({2-Metil-N-(3-metilfenil)alanil}amino)adamantan-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 51, sustituyendo fenilamina por m-tolilamina. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,26 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 6,92-6,99 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,44 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 6,32-6,37 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 3,78 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,73-1,85 (m, 6H), 1,71 (s, 1H), 1,67 (s, 2H), 1,44 (s, 1H), 1,39-1,42 (m, 1H), 1,36 (s, 6H), 1,32 (s, 1H), 1,30 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 370 (M+H)⁺.

Ejemplo 172

4-(2-((E)-5-(aminocarbonil)-2-adamantil)amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (20,0 mg, 0,11 mmol) en tolueno anhidro (2 ml) se trató con hidruro sódico (3,6 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después, a la mezcla se le añadió (E)-4-(2-bromo-2-metil-propionilamino)-adamantan-1-carboxamida (35,0 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo 44B. Esta mezcla de reacción se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,76 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 2,34-2,41 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,86 (m, 3H), 1,81-1,84 (m, 4H), 1,73-1,78 (m, 3H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,52-1,55 (m, 1H), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,07-1,12 (s, 6H); MS (ESI⁺) m/z 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 173(2R)-2-[(3R)-3-Fluoropirrolidin-1-il]-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida**5 Ejemplo 173A**(2S)-2-Bromo-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida

Una solución de ácido (2S)-2-bromo-propiónico (1,53 g, 10 mmol) en DCM (100 ml) se trató con hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt) (1,68 g, 11 mmol), (E)- y (Z)-5-hidroxi-2-adamantamina (1,67 g, 10 mmol) del Ejemplo 13A y 15 minutos más tarde con (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl (EDCI) (2,4 g, 12 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente después de lo cual, el DCM se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico saturado, agua, se secaron (MgSO₄) y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó (gel de sílice, acetona al 10-40% en hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) m/z 302, 304 (M+H)⁺.

Ejemplo 173B(2R)-2-[(3R)-3-Fluoropirrolidin-1-il]-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida

Una solución de (2S)-2-bromo-N-[(E)-5-hidroxi-2-adamantil]propanamida (100 mg, 0,33 mmol) del Ejemplo 173A y el clorhidrato de (3R)-3-fluoropirrolidina (41 mg, 0,33 mmol) en DCM (1 ml) y TEA (0,1 ml) se agitó durante una noche a 50 °C. El DCM se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 5,12-5,23 (d, J = 55 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,93-3,16 (m, 3H), 2,20-2,50 (m, 2H), 2,23-2,1 (m, 5H), 1,9-1,88 (m, 2H), 1,7-1,8 (m, 6H), 1,5-1,53 (m, 2H) 1,33 (d, J = 5,2 Hz, 3H); MS (APCI+) m/z 311 (M+H)⁺.

Ejemplo 174Ácido (E)-4-({2-[4-(2-Bromofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico**Ejemplo 174A**(E)-4-({2-[4-(2-bromofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(2-bromo-fenil)-piperazina y aislando el éster antes de la hidrólisis al ácido. MS (DCI) m/z 518 (M+H)⁺.

Ejemplo 174BÁcido (E)-4-({2-[4-(2-Bromofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

Una solución de (E)-4-({2-[4-(2-bromofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxilato de metilo (50 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se trató con trimetilsilanolato potásico (25 mg, 0,19 mmol, tec. al 90%), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante dieciséis horas. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C, se diluyó con cloruro de metileno y se inactivó con HCl 1 N (190 µl). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con cloruro de metileno (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo sólido se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,90 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,67 Hz, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 7,52 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 3,05-3,22 (m, 4H), 2,67-2,80 (m, 4H), 2,20-2,35 (m, 4H), 2,15 (d, J = 13,20 Hz, 4H), 1,84-2,00 (m, 3H), 1,63 (d, J = 12,58 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H); MS (DCI) m/z 504 (M+H)⁺.

Ejemplo 175(E)-4-([N-(3-Clorofenil)-2-metilalanil]amino)adamantan-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 51, sustituyendo fenilamina por 3-cloro-fenilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,18 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,13 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,67 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 7,98, 1,23 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 2,15 Hz, 1H), 6,45-6,49 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, J = 4,91, 4,30 Hz, 5H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, J = 3,07 Hz, 2H), 1,44-1,47 (m, 1H), 1,40-1,44 (m, J = 1,23 Hz, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,31-1,34 (m, 1H), 1,27-1,31 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 390 (M+H)⁺.

Ejemplo 176(E)-4-([N-(3-Metoxifenil)-2-metilalanil]amino)adamantan-1-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 51, sustituyendo fenilamina por 3-metoxi fenilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,91-7,04 (m, 2H), 6,68 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 8,13, 1,99 Hz, 1H), 6,07-6,17 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 3,76 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,70-1,84 (m, 2H), 1,68 (s, 2H), 1,46 (s, 1H), 1,43 (s, 1H), 1,36 (s, 6H), 1,33 (s, 1H), 1,30 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 386 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 177(E)-4-([2-[4-(4-Cianofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]-2-metilpropanoil]amino)-N-(1,3-tiazol-5-ilmetil)adamantan-1-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 169, sustituyendo hidróxido de amonio por C-tiazol-5-il-metilamina. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,91-2,01 (m, 7H), 1,89 (s, 6H), 1,82-1,87 (m, 2H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,30-1,39 (m, 2H); MS (ESI) m/z 557 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 178Ácido (E)-4-([2-[4-(6-Cloropirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil]amino)adamantan-1-carboxílico

- 25 Una solución de (E)-4-(2-metil-2-piperazin-1-il-propionilamino)-adamantan-1-carboxilato de metilo del Ejemplo 164B (1,0 mmol), 4,6-dicloro-pirimidina (1,2 mmol), y dioxano (0,8 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se purificó directamente por HPLC. El éster metílico se hidrolizó con LiOH ac. en metanol para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD), δ 8,28 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,93 (s a, 1H), 3,75 (s a, 4H), 2,62 (t, J = 6 Hz, 4H), 2,02-1,63 (m, 14H), 1,22 (s, 6H); MS (ESI) m/z 462 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 179Ácido (E)-4-([2-[4-(6-Cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil]amino)adamantan-1-carboxílico

- 35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 178, sustituyendo 4,6-dicloro-pirimidina por 3,6-dicloro-piridazina. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD), δ 7,44 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,93 (s a, 1H), 3,65 (s a, 4H), 2,66 (t, J = 6 Hz, 4H), 2,02-1,63 (m, 14H), 1,24 (s, 6H); MS (ESI), m/z 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 18040 Ácido (E)-4-([2-[4-(2-Cloropirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil]amino)adamantan-1-carboxílico

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 178, sustituyendo 4,6-dicloro-pirimidina por 2,4-dicloro-pirimidina. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD), δ 8,00 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 6 Hz, 1H), 3,93 (s a, 1H), 3,75 (s a, 4H), 2,63 (t, J = 6 Hz, 4H), 2,07-1,63 (m, 14H), 1,24 (s, 6H); MS (ESI), m/z 462 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 181N-([([E]-4-[(2-Metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanoil]amino)-1-adamantil]amino)carbonil]glicina50 Ejemplo 181AN-[(E)-5-Isocianato-2-adamantil]-2-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida

- 55 Una solución de ácido (E)-4-[2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico (1,48 g, 3 mmol) del Ejemplo 15D en tolueno (10 ml) se trató con difenilfosforil azida (991 mg, 3,6 mmol) y TEA (0,54 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto del título. MS (APCI+) m/z 492 (M+H)⁺.

Ejemplo 181B60 N-([([E]-4-[(2-Metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanoil]amino)-1-adamantil]amino)carbonil]glicina

- Una solución de N-[(E)-5-isocianato-2-adamantil]-2-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida (250 mg, 0,51 mmol) del Ejemplo 181A en dioxano (0,5 ml) se trató con la sal clorhidrato de glicina metil éster (125,6 mg, 1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante una noche. El dioxano se concentró a presión

65

reducida. El producto en bruto se purificó (gel de sílice, acetona al 10-40% en hexano) para proporcionar éster metílico del título que se hidrolizó mediante agitación en HCl 3 N a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y se concentró a presión reducida para proporcionar la sal clorhidrato del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,68 (s, 1H), 7,79 (ddd, J = 6,10, 2,90, 2,59 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,28 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 3,73 (s, 4H), 2,55 (t, J = 4,73 Hz, 4H), 2,28-2,37 (m, 6H), 2,12 (s, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,29 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 567 (M+H)⁺.

Ejemplo 182

10 Ácido (E)-4-({2-[4-(5-Cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 6-piperazin-1-il-nicotinonitrilo. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,68 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 3,74 (s, 4H), 2,55 (t, J = 4,88 Hz, 4H), 2,22-2,31 (m, 4H), 2,18 (s, 2H), 2,12 (d, J = 1,83 Hz, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), MS (ESI+) m/z 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 183

20 Ácido (E)-4-({2-[4-(3-Cloro-5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

Ejemplo 183A

5,6-Dicloronicotinamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 31B, sustituyendo el ácido (E)-4-(2-bromopropionilamino)-adamantan-1-carboxílico por el ácido 5,6-dicloro-nicotínico. MS (APCI+) m/z 192 (M+H)⁺.

Ejemplo 183B

30 5,6-Dicloronicotinonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 83A, sustituyendo (E)-4-(2-bromo-2-metilpropionilamino)-adamantan-1-carboxamida por 5,6-dicloronicotinamida del Ejemplo 183A.

Ejemplo 183C

5-Cloro-6-piperazin-1-ilnicotinonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 161A, sustituyendo 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo por 5,6-dicloronicotinonitrilo del Ejemplo 183B. MS (APCI+) m/z 223 (M+H)⁺.

Ejemplo 183D

45 Ácido (E)-4-({2-[4-(3-Cloro-5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 5-cloro-6-piperazin-1-ilnicotinonitrilo del Ejemplo 183C. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,59 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 3,69 (s, 4H), 2,64-2,72 (m, 4H), 2,22-2,32 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,12 (s, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,35 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 486 (M+H)⁺.

Ejemplo 184

55 Ácido (E)-4-({2-Metil-2-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-tiazol-2-il-piperazina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,38 (s a, 4H), 2,99 (t ap., J = 5,1 Hz, 1H), 2,61 (s a, 4H), 1,79-1,94 (m, 9H), 1,51-1,61 (m, 4H), 1,18 (s, 6H); MS (ESI) m/z 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 185

(E)-4-[N-(4-Metoxifenil)-2-metilalanil]amino)adamantan-1-carboxamida

Una solución de 4-metoxi-fenilamina (25,0 mg, 0,2 mmol) en tolueno anhidro (3 ml) se trató con hidruro sódico (7,2

mg, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después, a la mezcla se le añadió (E)-4-(2-bromo-2-metil-propionilamino)-adamantan-1-carboxamida (35,0 mg, 0,1 mmol) del Ejemplo 44B. Esta mezcla de reacción se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41 (d, J = 8,01 Hz, 1H) 6,97 (s, 1H) 6,67-6,77 (m, J = 8,85 Hz, 3H) 6,51 (d, J = 8,85 Hz, 2H) 5,44 (s, 1H) 3,79 (d, J = 7,94 Hz, 1H) 3,63 (s, 3H) 1,73-1,86 (m, 7H) 1,69 (s, 2H) 1,47 (m, 2H) 1,34-1,38 (m, 2H) 1,32 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 386 (M+H)⁺.

Ejemplo 186

(E)-4-({N-[4-(Dimetilamino)fenil]-2-metilalanil}amino)adamantan-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 185, sustituyendo 4-metoxi-fenilamina por N,N-dimetil-benceno-1,4-diamina (27,0 mg, 0,2 mmol). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,58-6,69 (m, 2H), 6,44-6,59 (m, 2H), 5,19-5,40 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 2,74 (s, 6H), 1,94-2,09 (m, 1H), 1,72-1,91 (m, 6H), 1,69 (s, 2H), 1,43-1,56 (m, 2H), 1,33-1,41 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,21-1,27 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 399 (M+H)⁺.

Ejemplo 187

(E)-4-({2-Metil-N-[4-(trifluorometil)fenil]alanil}amino)adamantan-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 185, sustituyendo 4-metoxi-fenilamina por 4-trifluorometil-fenilamina (32,2 mg, 0,2 mmol). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,40 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,62 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,78 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 1,93-2,10 (m, 1H), 1,72-1,85 (m, 6H), 1,62-1,72 (m, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,38 (s, 1H), 1,21-1,31 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 188

(E)-4-({2-Metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]alanil}amino)adamantan-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 185, sustituyendo 4-metoxi-fenilamina por 3-trifluorometil-fenilamina (32,2 mg, 0,2 mmol). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,78 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 1,71-1,85 (m, 7H), 1,63-1,71 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,37 (s, 2H), 1,23-1,31 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 189

Ácido (E)-4-({2-[4-(2-Hidroxifenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico

Ejemplo 189A

(E)-4-({2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 34C, sustituyendo 1-(5-cloro-2-piridil)piperazina por 1-(2-metoxi-fenil)-piperazina y aislando el éster antes de la hidrólisis al ácido. MS (DCI) m/z 470 (M+H)⁺.

Ejemplo 189B

(E)-4-({2-[4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxilato de metilo

A una solución a 0 °C de (E)-4-({2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxilato de metilo del Ejemplo 189A (20 mg, 0,043 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se le añadió tribromuro de boro (0,26 ml, solución 1,0 M en cloruro de metileno), y la mezcla de reacción se calentó a 23 °C durante 1 hora y a 45 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente metanol (1 ml). La reacción se calentó a 40 °C durante 4 horas, se enfrió a 23 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La solución en acetato de etilo se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó (gel de sílice ultrarrápida, metanol al 0-40% en cloruro de metileno) para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI) m/z 456 (M+H)⁺.

Ejemplo 189CÁcido (E)-4-((2-[4-(2-Hidroxifenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 174B, sustituyendo (E)-4-((2-[4-(2-bromofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxilato de metilo por (E)-4-((2-[4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxilato de metilo. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ ppm 7,98 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,93, 1,53 Hz, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 4,31 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 3,27 (s, 4H), 2,68 (s, 4H), 2,20-2,33 (m, 4H), 2,10-2,19 (m, J = 20,14 Hz, 4H), 1,93-1,98 (m, 1H), 1,87-1,93 (m, J = 13,12 Hz, 2H), 1,58-1,65 (m, 2H), 1,31 (s, 6H); MS (APCI) m/z 442 (M+H)⁺.

Ejemplo 1904-(2-((E)-5-(Aminocarbonil)-2-adamantil)amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil-N-(terc-butil)piperazin-1-carboxamidaEjemplo 190A(E)-4-[(2-[4-[(terc-butilamino)carbonil]piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxilato de metilo

- 20 A una solución a 23 °C de (E)-4-(2-metil-2-piperazin-1-il-propionilamino)-adamantan-1-carboxilato de metilo del Ejemplo 164B (50 mg, 0,114 mmol) y cloruro de metileno (1 ml) se le añadieron isocianato de terc-butilo (12 mg, 0,114 mmol) y DIEA (37 mg, 0,285 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó (gel de sílice ultrarrápida, acetona al 0-50% en cloruro de metileno) para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI) m/z 463 (M+H)⁺.

Ejemplo 190BÁcido (E)-4-[(2-[4-[(terc-Butilamino)carbonil]piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxílico

- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 174B, sustituyendo (E)-4-((2-[4-(2-bromofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxilato de metilo por (E)-4-[(2-[4-[(terc-butilamino)carbonil]piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxilato de metilo. MS (DCI) m/z 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 190C4-(2-((E)-5-(Aminocarbonil)-2-adamantil)amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil-N-(terc-butil)piperazin-1-carboxamida

- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 23, sustituyendo el ácido (E)-4-[(2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino)-adamantan-1-carboxílico por el ácido (E)-4-[(2-[4-[(terc-butilamino)carbonil]piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxílico del Ejemplo 190B. ¹H RMN (400 MHz, Py-d₅) δ 7,80 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,23 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 3,59-3,68 (m, 4H), 2,45 (t, J = 4,60 Hz, 4H), 2,16-2,29 (m, 4H), 2,11-2,16 (m, 2H), 2,00-2,06 (m, 2H), 1,87-1,93 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,49-1,57 (m, 11H), 1,22 (s, 6H); MS (DCI) m/z 448 (M+H)⁺.

Ejemplo 191N-[(E)-5-(Formilamino)-2-adamantil]-2-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamidaEjemplo 191AN-[(E)-5-amino-2-adamantil]-2-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida

- 55 Una solución de N-[(E)-5-isocianato-adamantan-2-il]-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-isobutiramida (1,47 g, 1,5 mmol) del Ejemplo 181A en dioxano (5 ml) se trató con HCl 5 N y se agitó a 70 °C durante una noche. Los disolventes se concentraron a presión reducida para proporcionar el clorhidrato en bruto del compuesto del título. MS (APCI+) m/z 466 (M+H)⁺.

Ejemplo 191BN-[(E)-5-(Formilamino)-2-adamantil]-2-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida

- 65 Una solución de N-[(E)-5-amino-adamantan-2-il]-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-isobutiramida (83 mg, 0,1 mmol) en formiato de etilo (0,5 ml) y TEA (0,1 ml) se agitó a 70 °C durante 3 días. Los disolventes se retiraron a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, Py-d₅) δ 8,68 (s, 2H), 7,85 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,85, 2,44 Hz, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H),

4,30 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 2,54-2,61 (m, 4H), 2,29-2,38 (m, 4H), 2,14 (s, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,88-1,95 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,29-1,34 (m, 6H); MS (ESI+) m/z 494 (M+H)⁺.

Datos biológicos:

5

Medición de las constantes de inhibición:

La capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la actividad enzimática *in vitro* de la 11 β -HSD-1 humana se evaluó en un Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA, *Scintillation Proximity Assay*). Se incubaron sustrato titrado de cortisona, cofactor NADPH y compuesto titulado con la enzima humana truncada 11 β -HSD-1 (24-287AA) a temperatura ambiente para permitir que se produzca la conversión a cortisol. La reacción se detuvo añadiendo un inhibidor inespecífico de 11 β -HSD, ácido 18 β -glicirretínico. El cortisol titrado se capturó mediante una mezcla de un anticuerpo monoclonal anti-cortisol y perlas de SPA revestidas con anticuerpos anti-ratón. La placa de reacción se agitó a temperatura ambiente y la radioactividad unida a perlas SPA se midió después en un contador β -centelleo. El ensayo de la 11 β -HSD-1 se realizó en placas de microtitulación de 96 pocillos en un volumen total de 220 μ l. Para iniciar el ensayo, a los pocillos se añadieron 188 μ l de una mezcla maestra que contenía ³H-cortisona 17,5 nM, cortisona 157,5 mM y NADPH 181 mM. Para llevar la reacción en la dirección directa, también se añadió G-6-P 1 mM. El compuesto sólido se disolvió en DMSO para preparar una reserva de 10 mM seguido de una dilución posterior de factor 10 con DMSO al 3 % en tampón Tris/EDTA (pH 7,4). Después se añadieron 22 μ l de compuestos titulados por triplicado al sustrato. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 10 μ l de lisados de *E. coli* 0,1 mg/ml que sobreexpresan la enzima 11 β -HSD-1. Después de agitar e incubar las placas durante 30 minutos a temperatura ambiente, las reacciones se detuvieron añadiendo 10 μ l de ácido glicirretínico 1 mM. El producto, cortisol titrado, se capturó añadiendo 10 μ l de anticuerpos monoclonales anti-cortisol 1 μ M y 100 μ l de perlas SPA revestidas con anticuerpos anti-ratón. Después de agitar durante 30 minutos, las placas se leyeron en un contador de centelleo líquido Topcount. El porcentaje de inhibición se calculó basándose en la señal de fondo y en la señal máxima. Los pocillos que contenían sustrato sin compuesto o enzima se usaron como fondo, mientras que los pocillos que contenían sustrato y enzima sin ningún compuesto se consideraron como señal máxima. El porcentaje de inhibición de cada compuesto se calculó con respecto a la señal máxima y se generaron curvas de CI₅₀. Este ensayo se aplicó también a la 11 β -HSD-2, mediante lo cual el cortisol tritado y el NAD⁺ se utilizaron como sustrato y cofactor, respectivamente.

Los compuestos de la presente invención son activos en el ensayo 11 β -HSD-1 descrito anteriormente, y muestran selectividad para la 11 β -HSD-1 sobre la 11 β -HSD-2 humana, como se indica en la Tabla 1.

35

Tabla 1. Ensayo SPA enzimático de la 11 β -HSD-1 y 11 β -HSD-2 humana.

Compuesto	CI ₅₀ (nM) 11 β -HSD-1	CI ₅₀ (nM) 11 β -HSD-2
A	110	>10.000
B	92	>10.000
C	150	>10.000
D	140	>10.000
E	82	>10.000
F	53	>30.000
G	37	>30.000
H	35	>30.000
I	67	>30.000
J	80	>10.000
K	58	>10.000
L	200	>10.000
M	160	>30.000

Los datos de la Tabla 1 indican que los compuestos de la presente invención son activos en el ensayo SPA enzimático de la 11 β -HSD-1 humana descrito anteriormente y muestran selectividad por la 11 β -HSD-1 sobre la 11 β -HSD-2. Los inhibidores de la 11 β -HSD-1 de la invención generalmente tienen una constante de inhibición CI₅₀ menor de 600 nM y preferentemente menor de 50 nM. Los compuestos son preferentemente selectivos, tienen una

40

constante de inhibición Cl_{50} contra la 11 β -HSD-2 mayor de 1000 nM y preferentemente mayor de 10.000 nM. Generalmente, la proporción de Cl_{50} para la 11 β -HSD-2 con respecto a la 11 β -HSD-1 de un compuesto es de al menos 10 o mayor, y preferentemente de 100 o mayor.

5 Modelo de exposición a deshidrocorticoesterona en ratón

Ratones macho CD-1 (18-22 g) (Charles River, Madison, WI.) se enjaularon en grupos y se dejaron con alimento y agua voluntad. Los ratones se llevaron a una sala de experimentación tranquila para su aclimatación la noche antes del estudio. Los animales recibieron vehículo o compuesto a diversos momentos (periodo de pretratamiento) antes de exponerse a la 11-deshidro corticoesterona (Steraloids Inc., Newport, R. I.). Treinta minutos después de la exposición, los ratones se sometieron a eutanasia con CO₂ y se extrajeron muestras de sangre (EDTA) por punción cardiaca y se pusieron inmediatamente en hielo. Después las muestras de sangre se centrifugaron, se retiró el plasma y las muestras se congelaron hasta realizar el análisis posterior. Los niveles de corticoesterona se obtuvieron por ELISA (American Laboratory Prod., Co., Windham,, NH.) o HPLC/espectroscopia de masas.

Tabla 2. Niveles de corticoesterona en plasma después de tratamiento con vehículo, 11 deshidrocorticoesterona (11-DHC) o Compuestos N, O y P (seguido de 11-DHC).

Periodo de Pretratamiento	Tiempo (horas)	vehículo	11-DHC	Dosis del compuesto de 30 mpk	Dosis del compuesto a 100 mpk
Compuesto N	0,5	231 $\pm$ 51	1478 $\pm$ 180	1297 $\pm$ 121	742 $\pm$ 119
	16	151 $\pm$ 23	1200 $\pm$ 86	1402 $\pm$ 99	1422 $\pm$ 129
Compuesto O	0,5	359 $\pm$ 67	1648 $\pm$ 151	1095 $\pm$ 33	
	16	253 $\pm$ 45	2003 $\pm$ 260	1167 $\pm$ 211	
Compuesto P	1,0	90 $\pm$ 18	1521 $\pm$ 150	100 $\pm$ 18	
	16	191 $\pm$ 33	1963 $\pm$ 170	1924 $\pm$ 148	

Modelo de ratón ob/ob de diabetes de tipo 2

Ratones macho B6.VLep^{ob(-/-)} (ob/ob) y sus miembros magros de la misma camada (Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine) se agruparon en jaulas y se dejaron con alimento (Purina 5015) y agua voluntad. Los ratones tenían 6-7 semanas de vida al inicio de cada estudio. El día 0, los animales se pesaron y se determinaron los niveles de glucosa postprandial (glucómetro Medisense Precision-X™, Abbott Laboratorios). Los niveles medios de glucosa postprandial no diferían significativamente de un grupo a otro (n=10) al inicio de los estudios. Los animales se pesaron y se tomaron mediciones de glucosa postprandial semanalmente a lo largo del estudio.

El último día del estudio, 16 horas después de la dosificación (a menos que se indique otra cosa) los ratones se sometieron a eutanasia con CO₂, y se extrajeron muestras de sangre (EDTA) por punción cardiaca y se pusieron inmediatamente en hielo. Las mediciones de sangre entera para HbA1c se tomaron con medidores portátiles (Alc NOW, Metrika Inc., Sunnyvale CA). Las muestras de sangre se centrifugaron después y el plasma se retiró y se congeló hasta análisis posterior. Se determinaron los niveles de triglicéridos en plasma de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Infinity kit, Sigma Diagnostics, St. Louis MO).

Tabla 3. Niveles de glucosa en plasma, HbA1c, y triglicéridos después de tres semanas de administración de dos veces al día con vehículo o Compuestos N, O y P.

		Control oh/oh	Dosis del compuesto a 30 mpk	Dosis del compuesto a 100 mpk
Compuesto N	Glucosa mg/dl	338 $\pm$ 13	295 $\pm$ 31	263 $\pm$ 21
	%HbA1c	6,9 $\pm$ 0,3	7,6 $\pm$ 0,6	6,4 $\pm$ 0,5
	Triglicéridos mg/dl	348 $\pm$ 31	255 $\pm$ 22	282 $\pm$ 36
Compuesto O	Glucosa mg/dl	359 $\pm$ 14	193 $\pm$ 19	
	%HbA1c	9,0 $\pm$ 0,3	6,7 $\pm$ 0,3	
	Triglicéridos mg/dl	390 $\pm$ 24	143 $\pm$ 19	
	FFAmEq/l	1,74 $\pm$,13	1,16 $\pm$ 15	
Compuesto P	Glucosa mg/dl	359 $\pm$ 14	259 $\pm$ 34	146 $\pm$ 9
	%HbA1c	9,0 $\pm$ 0,3	7,0 $\pm$ 1,0	6,0 $\pm$ 0,4
	Triglicéridos mg/dl	390 $\pm$ 24	186 $\pm$ 24	117 $\pm$ 14
	FFAmEq/l	1,74 $\pm$,13	1,56 $\pm$,13	0,97 $\pm$,11

Modelo de ratón de obesidad inducida por dieta de alto contenido en grasa

Ratones macho C57BL/6J se pusieron a dieta de alto contenido en grasa (Research Diets D12492i, 60 kcal% grasa) durante 16 semanas, comenzando a las 5-6 semanas de vida, con libre acceso a agua y alimento. Ratones de la misma edad con una dieta de bajo contenido en grasa (Research Diets D12450Bi) sirvieron como controles magros. Los ratones enjaulados individualmente tenían 22-23 semanas de vida al inicio de cada estudio y se acondicionaron durante 7 días a una sonda oral diaria con vehículo a las 15:00 horas. El día 0, antes de iniciar los estudios, los pesos corporales medios no diferían significativamente de un grupo a otro (n=10), excepto para el grupo con una dieta de bajo contenido en grasas. Su usaron otros ratones (n=8 por grupo) para la evaluación de la sensibilidad a insulina mediante un ensayo de tolerancia a insulina (ETI). Los animales y el alimento se pesaron, y se tomaron mediciones de glucosa postprandial dos veces por semana durante los 28 días del estudio. Los ratones recibieron dosis dos veces al día a las 08:00 horas y a las 15:00 horas por sonda oral. El día 28, 16 horas después de la dosis (a menos que se especifique otra cosa), los ratones se sometieron a eutanasia mediante CO₂ y se extrajeron muestras de sangre (EDTA) por punción cardiaca y se pusieron inmediatamente en hielo. Las muestras de sangre se centrifugaron y el plasma se retiró y se congeló hasta análisis posterior. Se determinaron los niveles de insulina en plasma de acuerdo con las sustituciones del fabricante (Mouse Insulin Elisa, Alpco Diagnostics, Windham NH). El día 26, comenzando aproximadamente a las 06:00 horas, 8 ratones de los grupos de Compuesto F, 30 mg/kg, OID y vehículo magro se dejaron en ayunas durante 4 horas en cajas limpias, con agua disponible a voluntad. La glucemia se determinó por corte en la cola (tiempo 0) y se proporcionó insulina humana regular (Lilly Humulin-R™, 0,25 U/kg, 10 ml/kg IP diluida en solución salina estéril que contenía albúmina de suero bovino al 1 %). La glucemia se determinó (glucómetro Medisense Precision-X™, Abbott Laboratorios) a los 30, 60, 90 y 120 minutos postinyección y se registró el área bajo la curva (ABC) de la glucemia frente al tiempo de respuesta.

Tabla 4. Pérdida de peso corporal, nivel de insulina en plasma, y sensibilidad de insulina después de cuatro semanas de dosificación diaria dos veces con vehículo o con los Compuestos O y P.

	Ratones Control de OID	Compuesto O 10 mpk	Compuesto O 30 mpk	Compuesto P 30 mpk	Ratones de Control Magro
Cambio de Peso Corporal (g)	2,78 ± 0,49	-0,99 ± 0,61	-7,53 ± 1,01	-1,14 ± 0,95	-0,04 ± 0,34
Insulina (ng/ml)	3,58 ± 0,52	2,44 ± 0,25	1,12 ± 0,24	2,52 ± 0,36	0,94 ± 0,11
ABC ETI (mg/dl *min)	-4288 ± 1080	nd	-8582 ± 1816	nd	-9574 ± 929

(nd = no determinado)

Los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de la enzima 11β-HSD-1. Se piensa que su utilidad en el tratamiento o tratamiento profiláctico de la diabetes de tipo 2, presión arterial elevada, dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico y otras enfermedades y afecciones deriva del mecanismo bioquímico descrito más adelante.

Mecanismo bioquímico

Los glucocorticoides son hormonas esteroideas que desempeñan una importante función en la regulación de múltiples procesos fisiológicos en una amplia serie de tejidos y órganos. Por ejemplo, los glucocorticoides son fuertes reguladores del metabolismo de la glucosa y de lípidos. La acción glucocorticoidea excesiva puede conducir a resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, dislipidemia, obesidad visceral e hipertensión. En seres humanos, el cortisol y la cortisona son las formas activa e inactiva principales de los glucocorticoides, respectivamente, mientras que en roedores, la cortisona y la deshidrocorticoesterona son las formas activa e inactiva principales.

Anteriormente se pensaba que los determinantes esenciales de la acción de los glucocorticoides eran la concentración de hormonas circulantes y la densidad de receptores en los tejidos diana. En la última década, se descubrió que las enzimas 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasas (11β-HSD) también podían controlar los niveles de glucocorticoides en tejidos. Hay dos isozimas 11β-HSD que tienen diferentes cofactores y afinidades por sustratos. La enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11β-HSD-1) es una enzima de baja afinidad con una K_m por la cortisona en el intervalo micromolar que como cofactores prefiere NADPH/NADP⁺ (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato). La 11β-HSD-1 se expresa ampliamente y en hígado, cerebro, pulmón, tejido adiposo y células de la musculatura lisa vascular se encuentran niveles de expresión particularmente altos. Estudios realizados *in vitro* indican que la 11β-HSD-1 puede actuar como una reductasa y como una deshidrogenasa. Sin embargo, muchos estudios han demostrado que actúa principalmente como una reductasa *in vivo* y en células intactas. Convierte los 11-cetoglucocorticoides inactivos (es decir, cortisona o deshidrocorticoesterona) en 11-hidroxiglucocorticoides activos (es decir, cortisol o corticosterona) y amplifica de este modo la acción glucocorticoidea de una manera específica de tejido.

Solo con una homología del 20 % con la 11β-HSD-1, la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (11β-HSD-2) es una deshidrogenasa de alta afinidad dependiente de NAD⁺ (dependiente de nicotinamida adenina dinucleótido), con una K_m por el cortisol en el intervalo nanomolar. La 11β-HSD-2 se encuentra principalmente en

tejidos diana mineralocorticoideos, tales como riñón, colon y placenta. La acción glucocorticoidea se inicia por la unión de glucocorticoides a receptores, tales como receptores de glucocorticoides y receptores de mineralocorticoides. A través de la unión con su receptor, el principal mineralocorticoide, la aldosterona, controla el equilibrio hídrico y electrolítico en el organismo. Sin embargo, los receptores de mineralocorticoides tienen una alta afinidad tanto por el cortisol como por la aldosterona. La 11 β -HSD-2 convierte cortisol a cortisona inactiva, impidiendo de este modo la exposición de receptores de mineralocorticoides no selectivos a altos niveles de cortisol. Las mutaciones en el gen que codifica la 11 β -HSD-2 causan el Síndrome de Exceso Aparente de Mineralocorticoides (EAM), que es un síndrome congénito que da como resultado hipocalcemia e hipertensión severa. Los pacientes tienen niveles de cortisol elevados en tejidos diana mineralocorticoideos debido a una actividad reducida de la 11 β -HSD-2. Los síntomas del EAM también pueden inducirse mediante la administración del ácido glicirretínico, inhibidor de la 11 β -HSD-2. La actividad de la 11 β -HSD-2 en la placenta es probablemente importante para proteger al feto de una exposición excesiva a glucocorticoides maternos, que puede dar como resultado hipertensión, intolerancia a la glucosa y retraso del crecimiento.

En pacientes que tienen síndrome de Cushing, que es una enfermedad caracterizada por altos niveles de cortisol en la corriente sanguínea, también se observan los efectos de los niveles de cortisol elevados (D. N. Orth; N. Engl. J. Med. 332: 791-803, 1995. M. Boscaro, *et al*; Lancet, 357: 783-791, 2001. X. Bertagna, *et al*; Cushing's Disease En.: Melmed S., Ed. The Pituitary. 2^a ed.; Malden, MA: Blackwell; 592-612, 2002). Con frecuencia, los pacientes con síndrome de Cushing desarrollan muchos de los síntomas de la diabetes de tipo 2, obesidad, síndrome metabólico y dislipidemia, incluyendo resistencia a la insulina, obesidad central, hipertensión, intolerancia a la glucosa, etc.

Los compuestos de esta invención son inhibidores selectivos de la 11 β -HSD-1 cuando se comparan con la 11 β -HSD-2. Estudios previos (B. R. Walker, *et al*; J. of Clin. Endocrinology and Met., 80: 3155-3159, 1995) han demostrado que la administración de inhibidores de la 11 β -HSD-1 mejoran la sensibilidad a la insulina en seres humanos. Sin embargo, estos estudios se realizaron usando carbenoxolona, un inhibidor no selectivo de la 11 β -HSD-1. La inhibición de la 11 β -HSD-2 por la carbenoxolona produce efectos secundarios graves, tales como hipertensión.

Aunque el cortisol es un agente antiinflamatorio importante y bien reconocido (Baxter, J., Pharmac. Ther., 2: 605-659, 1976), si está presente en grandes cantidades, también tiene efectos perjudiciales. Por ejemplo, el cortisol antagoniza los efectos de la insulina en el hígado dando como resultado sensibilidad reducida a la insulina y gluconeogénesis aumentada. Por tanto, los pacientes que ya tienen tolerancia alterada a glucosa tienen una mayor probabilidad de desarrollar diabetes de tipo 2 en presencia de niveles de cortisol anormalmente altos.

Dado que los glucocorticoides son fuertes reguladores del metabolismo de la glucosa y de los lípidos, una acción glucocorticoidea excesiva puede conducir a resistencia a insulina, a diabetes de tipo 2, a dislipidemia, a obesidad visceral y a hipertensión. La presente invención se refiere a la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un inhibidor de 11 β -HSD-1 para el tratamiento, control, mejora y/o retraso de la aparición de enfermedades y afecciones que están mediadas por cantidades o actividades excesivas o incontroladas de cortisol y/u otros corticosteroides. La inhibición de la enzima 11 β -HSD-1 limita la conversión de cortisona inactiva a cortisol activo. Si el cortisol se presenta en grandes cantidades puede producir, o contribuir a que se produzcan, síntomas de estas enfermedades y afecciones.

La mala regulación de la actividad glucocorticoidea se ha relacionado con trastornos metabólicos, incluyendo diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, Síndrome de Cushing, Enfermedad de Addison y otras. Los glucocorticoides regulan positivamente enzimas gluconeogénicas clave en el hígado, tales como PEPCK y G6Pasa, y por lo tanto se espera que la disminución local de niveles de glucocorticoides en este tejido mejore el metabolismo de la glucosa en los diabéticos de tipo 2. Ratones con genosupresión completa de receptores de la 11 β -HSD-1 y ratones que sobreexpresan la 11 β -HSD-2 en tejido adiposo (que dan como resultado niveles más bajos de glucocorticoides activos en tejido adiposo) tienen mejor control de glucosa que sus homólogos de tipo silvestre (Masuzaki, *et al*; Science. 294: 2166-2170, 2001; Harris, *et al*; Endocrinology, 142: 114-120, 2001; Kershaw, *et al*; Diabetes. 54: 1023-1031, 2005). Por lo tanto, podrían usarse inhibidores específicos de la 11 β -HSD-1 para el tratamiento o prevención de la diabetes de tipo 2 y/o resistencia a la insulina.

Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de las numerosas afecciones que a menudo acompañan a la diabetes de tipo 2 y a la resistencia a la insulina, incluyendo el síndrome metabólico, obesidad, hipoglucemia reactiva y dislipidemia diabética, reduciendo la resistencia a la insulina y manteniendo la glucosa en suero a concentraciones normales. Las siguientes enfermedades, trastornos y afecciones están relacionadas con la diabetes de tipo 2, y algunas de estas, o todas, pueden tratarse, controlarse, prevenirse y/o retrasarse su aparición, mediante el tratamiento con los compuestos de esta invención: hiperglucemia, baja tolerancia a glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemias, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, restenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico y otros trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente.

- La obesidad abdominal está estrechamente asociada con intolerancia a la glucosa (C. T. Montague *et al.*, Diabetes, 49: 883-888, 2000), hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y otros factores del síndrome metabólico (también conocido como Síndrome X), tales como presión sanguínea elevada, LDL elevado y HDL reducido. Los datos de animales respaldan que la función de la HSD1 en la patogénesis del síndrome metabólico es amplia (Masuzaki, *et al.*; Science. 294: 2166-2170, 2001; Paterson *et al.*; Proc Natl. Acad. Sci. USA. 101: 7088-93, 2004; Montague y O'Rahilly; Diabetes. 49: 883-888, 2000). Por lo tanto, la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD-1 puede ser útil en el tratamiento o control del síndrome metabólico. Además, la administración de un inhibidor de la 11 β -HSD-1 puede ser útil en el tratamiento o control de la obesidad controlando el exceso de cortisol, independientemente de su eficacia en el tratamiento, o tratamiento profiláctico, de la MDDM. El tratamiento prolongado con un inhibidor de la 11 β -HSD-1 puede ser también útil en el retraso de la aparición de la obesidad o quizá previniendo su totalidad si los pacientes utilizan un inhibidor de la 11 β -HSD-1 en combinación con una dieta controlada y ejercicio. Los inhibidores fuertes selectivos de 11 β -HSD-1 también deberían tener un valor terapéutico en el tratamiento de los efectos relacionados con los glucocorticoides que caracterizan el síndrome metabólico, o cualquiera de las siguientes afecciones relacionadas: hiperglucemia, baja tolerancia a glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemias, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, aterosclerosis, restenosis vascular, pancreatitis, obesidad, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, esteatosis hepática o enfermedades relacionadas con el hígado y Síndrome X, y otros trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente.
- La 11 β -HSD-1 se expresa en las células de los islotes pancreáticos, donde los glucocorticoides activos tienen un efecto negativo sobre la secreción de insulina estimulada por glucosa (Davani *et al.*; Biol. Chem. 10: 34841-34844, 2000; Tadayyon y Smith. Expert Opin. Investig. Drugs. 12: 307-324, 2003; Billaudel y Sutter. J. Endocrinol. 95: 315-20, 1982.). Se ha notificado que la conversión de la deshidrocorticosterona a corticosterona mediante la 11 β -HSD-1 inhibe la secreción de insulina de células beta pancreáticas murinas aisladas. La incubación de islotes aislados con un inhibidor de la 11 β -HSD-1 mejora la secreción de insulina estimulada por glucosa. Un estudio anterior sugirió que los glucocorticoides reducen la secreción de insulina *in vivo* (B. Billaudel *et al.*, Horm. Metab. Res. 11: 555-560, 1979). Por lo tanto, la inhibición de la enzima 11 β -HSD-1 en el páncreas puede mejorar la liberación de insulina estimulada por glucosa.
- Los glucocorticoides pueden unirse a, y activar, receptores de glucocorticoides (y posiblemente a receptores de mineralocorticoides) para potenciar los efectos vasoconstrictores tanto de las catecolaminas como de la angiotensina II (M. Pirpiris *et al.*, Hypertension, 19:567-574, 1992, C. Kornel *et al.*, Steroids, 58: 580-587, 1993, B. R. Walker y B. C. Williams, Clin. Sci. 82: 597-605, 1992). La enzima 11 β -HSD-1 está presente en la musculatura lisa vascular, que se piensa que controla la respuesta contráctil junto con la 11 β -HSD-2. Altos niveles de cortisol en tejidos en los que está presente el receptor de mineralocorticoides puede conducir a hipertensión. Por lo tanto, la administración de una dosis terapéutica de un inhibidor de 11 β -HSD-1 sería eficaz en el tratamiento, o tratamiento profiláctico, control y mejora de los síntomas de hipertensión.
- La 11 β -HSD-1 se expresa en cerebro de mamíferos, y datos publicados indican que los glucocorticoides pueden ocasionar degeneración y disfunción neuronal, particularmente en ancianos (de Quervain *et al.*; Hum Mol Genet. 13: 47-52, 2004; Belanoff *et al.* J. Psychiatr Res. 35: 127-35, 2001). Pruebas realizadas en roedores y en seres humanos sugieren que la elevación prolongada de niveles de glucocorticoides en plasma deteriora la función cognitiva que comienza más profundamente con el envejecimiento. (Véase, A. M. Issa *et al.*, J. Neurosci., 10: 3247-3254, 1990, S. J. Lupien *et al.*, Nat. Neurosci., 1: 69-73 1998, J. L. Yau *et al.*, Neuroscience, 66: 571-581, 1995). Los niveles de cortisol crónicos excesivos en el cerebro pueden dar como resultado pérdida neuronal y disfunción neuronal. (Véase D. S. Kerr *et al.*, Psychobiology 22: 123-133, 1994, C. Woolley, Brain Res. 531: 225-231, 1990, P. W. Landfield, Science, 272: 1249-1251, 1996). Además, la sicosis aguda inducida por glucocorticoides ilustra una inducción más farmacológica de esta respuesta, y es una cuestión importante para los médicos cuando tratan pacientes con estos agentes esteroideos (Wolkowitz *et al.*; Ann NY Acad Sci. 1032: 191-4, 2004). Thekkapat *et al* han descubierto recientemente que el ARNm de la 11 β -HSD-1 se expresa en el hipocampo humano, en la corteza frontal y en el cerebelo y que el tratamiento de individuos diabéticos de edad avanzada con carbenoxolona, un inhibidor no selectivo de la 11 β -HSD-1 y de la 11 β -HSD-2, mejora la fluidez verbal y la memoria (Proc Natl Acad Sci USA. 101: 6743-9, 2004). Por lo tanto, la administración de una dosis terapéutica de un inhibidor de la 11 β -HSD-1 puede reducir, mejorar, controlar y/o prevenir la disfunción cognitiva asociada con el envejecimiento, con la disfunción neuronal, con la demencia y con la sicosis aguda inducida por esteroides.
- El síndrome de Cushing es un síndrome metabólico capaz de ocasionar la muerte caracterizado por niveles de glucocorticoides crónicamente elevados causados bien por una producción excesiva de cortisol endógeno de las glándulas adrenales o por la administración de altas dosis de glucocorticoides exógenos, tales como prednisona o dexametasona, como parte de un régimen de tratamiento antiinflamatorio. Las características típicas del Cushing incluyen obesidad central, diabetes y/o resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, capacidad cognitiva reducida, demencia, osteoporosis, aterosclerosis, cara de luna, joroba de búfalo, debilitamiento cutáneo y falta de sueño, entre otras (Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Edited by Kenneth Becker, Lippincott Williams and Wilkins Publishers, Filadelfia, 2001; pág. 723-8). Por lo tanto se espera que los fuertes inhibidores selectivos de la 11 β -HSD-1 sean eficaces para el tratamiento de la enfermedad de Cushing.

Como se ha descrito anteriormente, los inhibidores de la 11 β -HSD-1 pueden ser eficaces en el tratamiento de muchas características del síndrome metabólico, incluyendo hipertensión y dislipidemia. La combinación de hipertensión y dislipidemia contribuye al desarrollo de la aterosclerosis y por lo tanto podía esperarse que la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD-1 trate, controle y retrase la aparición de, y/o prevenga la aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares derivadas del síndrome metabólico.

Un efecto secundario significativo asociado con la terapia tópica y sistémica de glucocorticoides es el glaucoma inducido por corticosteroides. Esta afección da como resultado aumentos graves en la presión intraocular, con el posible resultado de ceguera (Armaly *et al.*; Arch Ophthalmol. 78: 193-7, 1967; Stokes *et al.*; Invest Ophthalmol Vis Sci. 44: 5163-7, 2003.). Las células que producen gran parte del humor acuoso en el ojo son las células epiteliales no pigmentadas (ENP). Se ha demostrado que estas células expresan la 11 β -HSD-1 y en consonancia con la expresión de la 11 β -HSD-1, se encuentra el hallazgo de proporciones elevadas de cortisol:cortisona en el humor acuoso (Rauz *et al.*; Invest Ophthalmol Vis Sci. 42: 2037-2042, 2001). Además, se ha demostrado que pacientes que tienen glaucoma, pero que no toman esteroides exógenos, tienen niveles elevados de corticoesteroides frente a cortisona en su humor acuoso (Rauz *et al.*; QJM. 96: 481-490, 2003). El tratamiento de pacientes con carbenoxolona, un inhibidor no selectivo de la 11 β -HSD-1 y de la 11 β -HSD-2, durante 4 y 7 días, disminuyó significativamente la presión intraocular un 10 % y 17 % respectivamente, y disminuyó la generación de cortisol local en el ojo (Rauz *et al.*; QJM. 96: 481-490, 2003). Por lo tanto, la administración de inhibidores específicos de 11 β -HSD-1 podría usarse para el tratamiento del glaucoma.

En determinadas patologías, tales como tuberculosis, soriasis y estrés en general, la alta actividad glucocorticoide cambia la respuesta inmunitaria a una respuesta humoral, cuando en realidad una respuesta basada en células puede ser más beneficiosa para los pacientes. La inhibición de la actividad de la 11 β -HSD-1 puede reducir los niveles de glucocorticoides, modificando por lo tanto la respuesta inmunitaria a una respuesta basada en células. (D. Mason, Immunology Today, 12: 57-60, 1991, G. A. W. Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. 13: 576-581, 1999). Por lo tanto, la administración de inhibidores específicos de 11 β -HSD-1 podría usarse para el tratamiento de la tuberculosis, soriasis, estrés en general y enfermedades o afecciones en las que la alta actividad glucocorticoidea cambia la respuesta inmunitaria a una respuesta humoral.

Se sabe que los glucocorticoides ocasionan diversos efectos secundarios relacionados con la piel incluyendo debilitamiento cutáneo y deterioro de curación de heridas (Anstead, G. M. Adv Wound Care. 11: 277-85, 1998; Beer, *et al.*; Vitam Horm. 59: 217-39, 2000). La 11 β -HSD-1 se expresa en fibroblastos de piel humana, y se ha demostrado que el tratamiento tópico con ácido glicirretínico, un inhibidor no selectivo de la 11 β -HSD-1 y 11 β -HSD-2 aumenta la fuerza de la hidrocortisona aplicada por vía tópica en un ensayo vasoconstrictor cutáneo. (Hammami, MM, y Siiteri, PK. J. Clin. Endocrinol. Metab. 73: 326-34, 1991). También se han publicado efectos ventajosos de los inhibidores selectivos de la 11 β -HSD-1 sobre la curación de heridas (documento WO 2004/11310). Por lo tanto se espera que fuertes inhibidores, selectivos, de la 11 β -HSD-1 traten la curación de heridas o el debilitamiento cutáneo debido a una actividad glucocorticoidea excesiva.

El exceso de glucocorticoides disminuye la densidad mineral ósea y aumenta el riesgo de fracturas. Este efecto está mediado principalmente por la inhibición de formación ósea osteoblástica, que da como resultado una pérdida neta de hueso (C. H. Kim *et al.* J. Endocrinol. 162: 371-379, 1999, C. G. Bellows *et al.* 23: 119-125, 1998, M. S. Cooper *et al.*, Bone 27: 375-381, 2000). También se sabe que los glucocorticoides aumentan la reabsorción ósea y reducen la formación de hueso en mamíferos (Turner *et al.*; Calcif Tissue Int. 54: 311-5, 1995; Lane, NE *et al.* Med Pediatr Oncol. 41: 212-6, 2003). La expresión de ARNm de la 11 β -HSD-1 y la actividad reductasa se han demostrado en cultivos primarios de osteoblastos humanos y en homogeneizados de hueso humano (Bland *et al.*; J. Endocrinol. 161: 455-464, 1999; Cooper *et al.*; Bone, 23: 119-125, 2000; Cooper *et al.*; J. Bone Miner Res. 17: 979-986, 2002). En explantes quirúrgicos obtenidos de operaciones ortopédicas, la expresión de la 11 β -HSD-1 en cultivos de osteoblastos primarios se encontró que estaba aumentada aproximadamente 3 veces entre donantes jóvenes y ancianos (Cooper *et al.*; J. Bone Miner Res. 17: 979-986, 2002). Los glucocorticoides, tales como prednisona y dexametasona, también se usan normalmente para tratar diversas afecciones inflamatorias, incluyendo artritis, enfermedad intestinal inflamatoria y asma. Se ha demostrado que estos agentes esteroideos aumentan la expresión y actividad del ARNm de la 11 β -HSD-1 en osteoblastos humanos (Cooper *et al.*; J. Bone Miner Res. 17: 979-986, 2002). Resultados similares se han mostrado en células de osteoblastos primarios y en células de osteosarcoma MG-63 donde las citocinas inflamatorias TNF alfa e IL-1 beta aumentan la expresión y actividad del ARNm de la 11 β -HSD-1 (Cooper *et al.*; J. Bone Miner Res. 16: 1037-1044, 2001). Estos estudios sugieren que la 11 β -HSD-1 desempeña un papel posiblemente importante en el desarrollo de sucesos adversos relacionados con el hueso como resultado de niveles o actividad glucocorticoidea excesiva. Las muestras de hueso extraídas de voluntarios humanos sanos a los que se administra por vía oral carbenoxolona, un inhibidor no selectivo de la 11 β -HSD-1 y de la 11 β -HSD-2, mostró una disminución significativa en los marcadores de reabsorción ósea (Cooper *et al.*; Bone. 27: 375-81, 2000). Por lo tanto, la administración de un inhibidor específico de la 11 β -HSD-1 puede ser útil para la prevención de la pérdida de hueso debido a osteoporosis dependiente de la edad o inducida por glucocorticoides.

Composiciones terapéuticas-administración-intervalos de dosis

Las composiciones terapéuticas de los presentes compuestos comprenden una cantidad eficaz de los mismos formuladas con uno o más excipientes terapéuticamente adecuados. La expresión "excipiente terapéuticamente adecuado", como se usa en el presente documento, se refiere generalmente a cargas sólidas, semisólidas o líquidas, diluyentes, materiales de encapsulación, ayudantes de formulación y similares farmacéuticamente adecuados. Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen, sin limitación, cápsulas, comprimidos, geles, píldoras, polvos, gránulos y similares. El compuesto farmacológico se combina generalmente con al menos un excipiente terapéuticamente adecuado, tal como transportadores, cargas, expansores, agentes disgregantes, agentes retardadores de solución, agentes humectantes, absorbentes, lubricantes y similares. Las cápsulas, comprimidos y píldoras también pueden contener agentes tamponantes. Los supositorios para administración rectal pueden prepararse mezclando los compuestos con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura habitual pero líquido en el recto. Como ejemplos de excipientes terapéuticamente adecuados se incluyen, pero sin limitación, azúcares, celulosa y sus derivados, aceites, glicoles, soluciones, tampones, colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes perfumantes y similares. Dichas composiciones terapéuticas pueden administrarse por vía parenteral, intracisternal, oral, rectal, intraperitoneal o mediante otras formas de dosificación conocidas en la materia.

Los presentes compuestos farmacológicos también pueden microencapsularse con uno o más excipientes. También pueden prepararse comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos usando recubrimientos y carcasas, tales como materiales entéricos, poliméricos y no poliméricos, que controlan la tasa de liberación. Por ejemplo, los compuestos pueden mezclarse con uno o más diluyentes inertes. La formación de comprimidos puede incluir adicionalmente lubricantes y otros ayudantes de procesamiento. De manera similar, las cápsulas pueden contener agentes opacificantes que retrasan la liberación de los compuestos en el tracto intestinal.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Las formas de dosificación líquida también pueden contener diluyentes, agentes solubilizantes, agentes emulsionantes, diluyentes inertes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, saporíferos, agentes perfumantes y similares.

Las preparaciones inyectables incluyen, pero sin limitación, soluciones, suspensiones, emulsiones y similares, estériles, inyectables, acuosas, oleaginosas. Dichas preparaciones también pueden formularse para incluir, pero sin limitación, diluyentes, agentes de dispersión, agentes humectantes, agentes de suspensión y similares parenteralmente adecuados. Dichas preparaciones inyectables pueden esterilizarse por filtración a través de un filtro retenedor de bacterias. Dichas preparaciones también pueden formularse con agentes esterilizantes que se disuelven o dispersan en los medios inyectables u otros métodos conocidos en la materia.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar al organismo una liberación controlada de los presentes compuestos. Dichas formas de dosificación se preparan disolviendo o dispensando los compuestos en un medio adecuado. La absorción potenciada también puede usarse para aumentar el flujo de los compuestos a través de la piel. La tasa de absorción puede controlarse empleando una membrana controladora de la velocidad. Los compuestos también pueden incorporarse en una matriz polimérica o gel.

La absorción de los compuestos de la presente invención puede retrasarse usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca volubilidad en agua. La tasa de absorción de los compuestos depende generalmente de la velocidad de disolución y de la cristalinidad. La absorción retrasada de un compuesto administrado por vía parenteral también puede realizarse disolviendo o suspendiendo el compuesto en aceite. También pueden prepararse formas de dosificación en depósito inyectables microencapsulando las mismas en polímeros biodegradables. La velocidad de la liberación del fármaco también puede controlarse ajustando la proporción del compuesto con respecto al polímero y la naturaleza del polímero empleado. Las formulaciones en depósito inyectables también pueden prepararse encapsulando los compuestos en liposomas o microemulsiones compatibles con los tejidos corporales.

Para una forma de dosificación determinada, los trastornos de la presente invención pueden tratarse, tratarse profilácticamente, o retasar su aparición en un paciente, administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención de acuerdo con un régimen de dosificación adecuado. En otras palabras, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos de fórmulas (I-IX) se administra a un paciente para tratar y/o tratar profilácticamente trastornos modulados por la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específica para una población de pacientes determinada puede depender de diversos factores que incluyen, pero sin limitación, el trastorno específico a tratar, la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto, la composición o forma de dosificación específica, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta del paciente, tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción, duración del tratamiento, fármacos usados en combinación, terapia coincidente y otros factores conocidos en la materia.

Administración e intervalos de dosis

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse administración oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similar. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similar. Los compuestos de Fórmula I se administran preferentemente por vía oral.

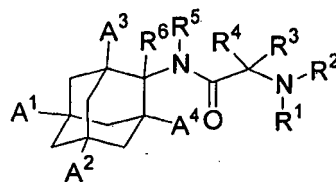
La dosificación eficaz del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, del modo de administración, de la afección que vaya a tratarse y de la gravedad de la afección que vaya a tratarse. Dicha dosificación puede determinarla fácilmente un experto habitual en la materia.

Cuando se trata o se previene la diabetes melitus y/o la hiperglucemia o hipertrigliceridemia u otras enfermedades para las que se prescriben los compuestos de Fórmula (I), generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal animal, preferentemente proporcionada como una sola dosis diaria o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en una forma de liberación sostenida. Para mamíferos más grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferentemente de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un adulto humano de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 7 miligramos a aproximadamente 350 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Se entiende que la descripción detallada anterior y ejemplos adjuntos son únicamente ilustrativos y no deben considerarse como limitaciones sobre el alcance de la invención, definida exclusivamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Diversos cambios y modificaciones de los aspectos descritos serán obvias para los expertos en la materia. Dichos cambios y modificaciones, incluyendo sin limitación los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, productos intermedios, síntesis, formulaciones y/o métodos de uso de la invención, pueden realizarse sin alejarse de la esencia y alcance de la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con formula (I),



(I),

5 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde

- A^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquil-NH-alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, $-NR^7-[C(R^8R^9)]_n-C(O)-R^{10}$, $-O-[C(R^{11}R^{12})]-C(O)-R^{13}$, $-N(R^{15}R^{16})$, $-CO_2R^{17}$, $-C(O)-N(R^{18}R^{19})$, $-C(R^{20}R^{21})-OR^{22}$ y $-C(R^{23}R^{24})-N(R^{25}R^{26})$;
- 10 cada uno de A^2 , A^3 y A^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquil-NH-alquilo, alquil-carbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, halógeno, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, $-NR^7-[C(R^8R^9)]_n-C(O)-R^{10}$, $-O-[C(R^{11}R^{12})]-C(O)-R^{13}$, $-OR^{14}$, $-N(R^{15}R^{16})$, $-CO_2R^{17}$, $-C(O)-N(R^{18}R^{19})$, $-C(R^{20}R^{21})-OR^{22}$ y $-C(R^{23}R^{24})-N(R^{25}R^{26})$;
- 15 n es 0 o 1;
 p es 0 o 1;
- 20 cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquil-NH-alquilo, ariloxialquilo, aril-NH-alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclo-NH-alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-heterociclo y aril-heterociclo, o R^1 y R^2 junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;
- 25 cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo, o R^3 y R^4 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático; o R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo no aromático;
- 30 R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, -cicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;
- R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;
- R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, ariloxi, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;
- 35 cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R^8 y R^9 junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;
- 40 R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, ariloxialquilo, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y $-N(R^{27}R^{28})$;
- 45 cada uno de R^{11} y R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo, o R^{11} y R^{12} junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;
- R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, hidroxi, alcoxi, cicloalquiloxi, heterociclooxi, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo y $-N(R^{29}R^{30})$;
- 50 R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;
- 55 cada uno de R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{15} y R^{16} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo;
- R^{17} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, cicloalquilo, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo y heterociclooxialquilo;
- cada uno de R^{18} y R^{19} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi,

carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxí, alcoxi, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{18} y R^{19} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático; cada uno de R^{20} , R^{21} y R^{22} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo y heterociclo; cada uno de R^{23} y R^{24} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo; cada uno de R^{23} y R^{26} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, hidroxí, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, heterociclooxi, cicloalquilo, arilo y heterociclo, o R^{25} y R^{26} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo; cada uno de R^{27} y R^{28} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxí, alcoxi, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{27} y R^{28} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático; y cada uno de R^{29} y R^{30} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxí, alcoxi, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R^{29} y R^{30} junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático.

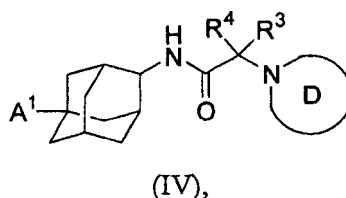
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

A^2 es hidrógeno;
 A^3 es hidrógeno;
 A^4 es hidrógeno;
 R^5 es hidrógeno; y
 R^6 es hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde:

cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclo.

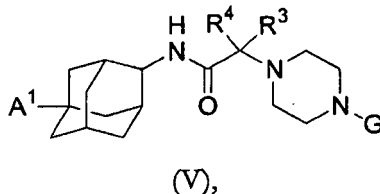
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (IV),



donde

D es un heterociclo no aromático.

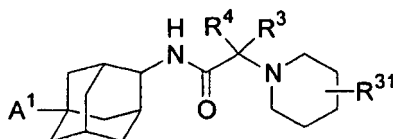
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (V),



donde

G se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heterociclo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (VI),

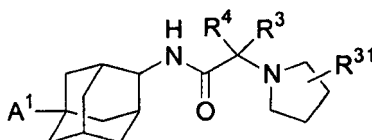


(VI),

donde

5 R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, cicloalcoxi, halógeno, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxi, heterociclooxialquilo e hidroxilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (VII),

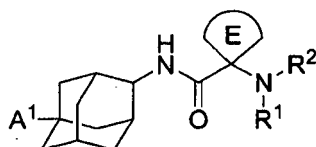


(VII),

donde

10 R^{31} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, cicloalcoxi, halógeno, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxi, heterociclooxialquilo e hidroxilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (VIII)



(VIII),

15 donde

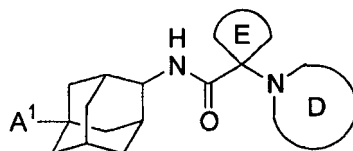
A^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, -CO₂H, carboxialquilo, carboxicicloalquilo y -C(O)-N(R¹⁸R¹⁹);

E se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático;

20 cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquil-NH-alquilo, ariloxialquilo, aril-NH-alquilo, carboxialquilo, carboxicicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclo-NH-alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclo-heterociclo y aril-heterociclo; y

25 cada uno de R¹⁸ y R¹⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxilo, alcoxi, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo y heterociclosulfonilo, o R¹⁸ y R¹⁹ junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde el compuesto tiene la siguiente fórmula (IX),



(IX),

30 donde

A^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, -CO₂H, carboxialquilo, carboxicicloalquilo y -C(O)-N(R¹⁸R¹⁹);

D es un heterociclo no aromático;

E se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo no aromático; y

35 cada uno de R¹⁸ y R¹⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, cicloalquiloxi, carboxicicloalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterociclooxialquilo, heterociclooxi, hidroxilo, alcoxi, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo

y heterociclosulfonilo, o R¹⁸ y R¹⁹ junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo no aromático.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 carbamato de (E)-4-[(4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il)acetil]amino]-1-adamantilo;
acetato de (E)-4-[(2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il)acetil]amino]-1-adamantilo;
N-[(E)-5-(acetilamino)-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]acetamida;
ácido (E)-4-[2-Metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico;
ácido (E)-4-[(1-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclopropanocarbonil)-amino]-adamantan-1-
10 carboxílico;
(E)-4-[(1-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclopropanocarbonil)-amino]-adamantan-1-carboxamida;
(E)-4-[2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-butirilamino]-adamantan-1-carboxamida;
(E)-4-[2-Ciclopropil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acetilamino]-adamantan-1-carboxamida;
(E)-4-[(1-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-ciclobutanocarbonil)-amino]-adamantan-1-carboxamida;
15 (E)-N-(5-Hidroximetil-adamantan-2-il)-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-isobutiramida;
(E)-N-(5-Formil-adamantan-2-il)-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-isobutiramida;
(E)-4-[2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida;
hidroxiamida del ácido (E)-4-[2-metil-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-propionilamino]-adamantan-1-
carboxílico;
20 ácido (E)-4-[2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acetilamino]-adamantan-1-carboxílico;
ácido (E)-4-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-acetilamino]-adamantan-1-carboxílico;
ácido (E)-4-[2-[4-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-acetilamino]-adamantan-1-carboxílico;
(E)-4-[2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acetilamino]-adamantan-1-carboxamida;
(E)-4-[2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-acetilamino]-adamantan-1-carboxiamida;
25 (E)-4-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-acetilamino]-adamantan-1-carboxiamida;
(E)-4-[2-(3-fluoropirrolidin-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxiamida;
(E)-4-[2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxiamida;
(E)-4-[2-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxiamida;
ácido (E)-4-[2-[4-(5-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico;
30 ácido (E)-4-[2-Metil-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico;
ácido (E)-4-[2-Metil-2-(4-m-tolil-[1,4]diazepan-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico;
ácido (E)-4-[2-Metil-2-(4-fenil-piperidin-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico;
ácido (E)-4-[2-[4-(4-Cloro-fenil)-piperidin-1-il]-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico;
(E)-4-[2-[5-(6-Cloro-piridin-3-il)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-metil-propionilamino]-adamantano-1-
35 carboxamida;
(E)-4-[2-[4-(5-Fluoro-piridin-3-il)-[1,4]diazepan-1-il]-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida;
(E)-4-[2-metil-2-(3-piridin-3-il-3,9-diazbicyclo[4,2,1]non-9-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida;
(E)-4-[2-metil-2-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida;
(E)-4-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida;
40 (E)-4-[2-(3-fluoro-pirrolidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida;
(E)-4-[2-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acetilamino]-adamantan-1-carboxamida;
3,4-dimetoxi-bencilamida del ácido (E)-4-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-
carboxílico;
ácido (E)-4-[(4-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carbonil)-amino]-metil]-
45 benzoico;
(furan-2-ilmetil)-amida del ácido (E)-4-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-
carboxílico;
(tiazol-5-ilmetil)-amida del ácido (E)-4-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-
carboxílico;
50 2-metoxi-bencilamida del ácido (E)-4-[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-
carboxílico;
(E)-4-(2-Metil-2-fenilamino-propionilamino)-adamantan-1-carboxamida;
(E)-4-[2-metil-2-(3-piridin-3-il-3,9-diazbicyclo[4,2,1]non-9-il)-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida;
ácido (E)-4-[2-metil-2-[5-(3-trifluorometil-fenil)-[1,5]diazocan-1-il]-propionilamino]-adamantan-1-carboxílico;
55 (E)-4-[2-[7-(5-bromo-piridin-2-il)-3,7-diazbicyclo[3,3,1]non-3-il]-2-metil-propionilamino]-adamantan-1-carboxamida;
(E)-N-metil-4-[(2-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanoil)amino]adamantan-1-carboxamida;
(E)-N-metoxi-4-[(2-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanoil)amino]adamantan-1-
carboxamida;
N-[(E)-5-(aminometil)-2-adamantil]-2-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida;
60 2-metil-N-[(E)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-
il]propanamida;
2-metil-N-[(E)-5-(2H-tetraazol-5-il)-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida;
(E)-4-[(2-[4-[(4-clorofenil)sulfonil](ciclopropil)amino]piperidin-1-il]propanoil)amino]adamantan-1-carboxamida;
(E)-4-[(2-[3-(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxamida;
65 (E)-4-[2-metil-2-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]propanoil]amino]adamantan-1-carboxilato de metilo;
ácido (E)-4-[2-metil-2-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]propanoil]amino]adamantan-1-carboxílico;

- ácido (E)-4-({2-metil-2-[(2S)-2-metil-4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 (E)-4-({2-metil-2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)propanoil}amino)adamantan-1-carboxamida;
 2-metil-N-[(E)-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida;
 (E)-4-({2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-metilpropanoil}amino)-N-(piridin-4-ilmetil)adamantan-1-carboxamida;
 5 ácido (E)-4-({2-metil-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-metil-2-[(2R)-2-metil-4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 (E)-4-({2-[(3S)-3-fluoropiperidin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxamida;
 (E)-4-[(2S)-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxamida;
 (E)-4-[(2R)-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxamida;
 10 (E)-4-({2-(trifluorometil)-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}acetil)amino)adamantan-1-carboxamida;
 ácido (E)-4-[(ciclopropil{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}acetil)amino]adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-[(1-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}ciclobutil)carbonil]amino)adamantan-1-carboxílico;
 (E)-4-({2-[9-(6-Cloropiridin-3-il)-3,9-diazabicyclo[4,2,1]non-3-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxamida;
 ácido (E)-4-({2-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 15 ácido (E)-4-({2-metil-2-(4-fenilpiperazin-1-il)propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-metil-2-[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-[4-(1,3-benzotiazol-2-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-[4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-metil-2-[4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 20 ácido (E)-4-({2-metil-2-[4-[2-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-[4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-metil-2-[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-metil-2-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 25 ácido (E)-4-({2-metil-2-[4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-metil-2-[4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-[4-(4-acetilfenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 (E)-N,N-dimetil-4-[(2-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantano-1-
 30 carboxamida;
 N-[(E)-5-(acetilamino)-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida;
 (E)-4-({2-metil-2-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)propanoil}amino)adamantan-1-carboxamida;
 (E)-4-({2-metil-2-(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il)propanoil}amino)adamantan-1-carboxamida;
 (E)-4-({2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxamida;
 35 (E)-4-({2-[4-(3-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxamida;
 (E)-4-({2-metil-2-[4-(6-metilpiridin-3-il)-1,4-diazepan-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxamida;
 ácido (E)-4-({2-[4-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-
 carboxílico;
 ácido 4-((2-(((E)-4-({2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-metilpropanoil}amino)-1-
 40 adamantil)carbonil]amino)etil)benzoico;
 N-[(E)-5-(metilsulfonil)amino]-2-adamantil]-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida;
 N-[(E)-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-adamantil]-2-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]propanamida;
 (E)-4-({2-metil-2-(4-fenilpiperazin-1-il)propanoil}amino)adamantan-1-carboxamida;
 (E)-4-({2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxamida;
 45 (E)-4-[(N,2-dimetil-N-fenilalanil)amino]adamantan-1-carboxamida;
 (E)-4-({2-[4-(2,4-dimetoxifenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxamida;
 (E)-4-({2-[4-(2,3-dicianofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxamida;
 ácido (E)-4-({2-metil-2-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-[4-(2,4-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 50 ácido (E)-4-({2-[4-(2,4-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-metil-2-[4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-[4-(4-cianofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 55 ácido (E)-4-({2-[4-(4-bromofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-[4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-[4-(2-cianofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 60 ácido (E)-4-({2-metil-2-[4-(2-metilfenil)piperazin-1-il]propanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-[4-(3-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-({2-[4-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;
 (E)-4-({2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)-N-(piridin-3-ilmetil)adamantan-1-carboxamida;
 65 (E)-4-({2-metil-2-(3-fenilpiperidin-1-il)propanoil}amino)adamantan-1-carboxamida;
 ácido (E)-4-({2-[4-(2-cloro-4-metilfenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil}amino)adamantan-1-carboxílico;

- ácido (E)-4-((2-[4-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-((2-metil-2-[4-(2-metilfenil)piperidin-1-il]propanoil)amino)adamantan-1-carboxílico;
 (E)-4-((2-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil) amino)adamantan-1-carboxamida;
 ácido (E)-4-((2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico;
 5 ácido (E)-4-((2-[4-(2-cloro-4-cianofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-((2-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico;
 carbamato de (E)-4-((2-metil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino)-1-adamantilo;
 ácido (E)-4-[(2-{4-[(4-clorofenil)sulfonil]piperazin-1-il}-2-metilpropanoil)amino]adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-((2-(4-(2,4-difluorofenil)piperidin-1-il)-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico;
 10 ácido (E)-4-((2-[4-(4-ciano-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-[(2-metil-2-{3-metil-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-((2-[4-(4-cianofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico;
 (E)-4-((2-[4-(4-cianofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxamida;
 15 (E)-4-[[2-metil-N-(3-metilfenil)alanil]amino]adamantan-1-carboxamida;
 4-((E)-5-(aminocarbonil)-2-adamantil)amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
 ácido (E)-4-((2-[4-(2-bromofenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico;
 (E)-4-[[N-(3-clorofenil)-2-metilalanil]amino]adamantan-1-carboxamida;
 (E)-4-[[N-(3-metoxifenil)-2-metilalanil]amino]adamantan-1-carboxamida;
 20 (E)-4-((2-[4-(4-cianofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]-2-metilpropanoil)amino)-N-(1,3-tiazol-5-ilmetil)adamantan-1-carboxamida;
 ácido (E)-4-((2-(4-(6-cloropirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-((2-[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-((2-[4-(2-cloropirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico;
 25 N-(((E)-4-[(2-metil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanoil)amino]-1-adamantil)amino)carbonil]glicina;
 ácido (E)-4-((2-(4-(5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il)-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-((2-[4-(3-cloro-5-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico;
 ácido (E)-4-((2-metil-2-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]propanoil)amino)adamantan-1-carboxílico;
 30 (E)-4-[[N-(4-metoxifenil)-2-metilalanil]amino]adamantan-1-carboxamida;
 (E)-4-[[N-[4-(dimetilamino)fenil]-2-metilalanil]amino]adamantan-1-carboxamida;
 (E)-4-((2-metil-N-[4-(trifluorometil)fenil]alanil)amino)adamantan-1-carboxamida;
 (E)-4-((2-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]alanil)amino)adamantan-1-carboxamida;
 ácido (E)-4-((2-[4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-il]-2-metilpropanoil)amino)adamantan-1-carboxílico;
 35 4-((2-(((E)-5-(aminocarbonil)-2-adamantil)amino)-1,1-dimetil-2-oxoetil)-N-(terc-butyl)piperazin-1-carboxamida; y
 N-[(E)-5-(formilamino)-2-adamantil]-2-metil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il}propanamida.

11. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2-10, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de la diabetes de tipo 2 no insulino dependiente, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, síndrome metabólico o enfermedades que están mediadas por una acción glucocorticoidea excesiva, en un mamífero inhibiendo la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 mediante la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2-10 en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable.