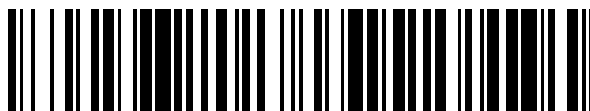


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 370**

51 Int. Cl.:

C07D 333/38	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
C07D 307/68	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
A61K 31/341	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
C07D 261/18	(2006.01)		
C07D 215/48	(2006.01)		
C07D 213/81	(2006.01)		
C07D 207/34	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2012 E 12797254 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2699560**

54 Título: **Derivados de 5-carbamoil-adamantan-2-il amida, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y procesos de preparación de los mismos**

30 Prioridad:

10.06.2011 KR 20110056060
11.06.2012 KR 20120062049

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2016

73 Titular/es:

SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
99, Seorin-dong, Jongro-gu
Seoul 110-728, KR

72 Inventor/es:

CHUNG, COO-MIN;
RYU, CHOON-HO;
LEE, YOON-KYEONG;
MOON, JIN-SOOK;
LEE, HYE-SUNG;
LEE, SEON-JEONG y
OH, KYUNG-SEOK

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 575 370 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 5-carbamoil-adamantan-2-il amida, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y procesos de preparación de los mismos

5

Antecedentes de la invención**(a) Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de 5-carbamoil-adamantan-2-il amida, a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y a derivados de 5-carbamoil-adamantan-2-il amida y/o a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para inhibir la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11b-HSD1) y/o para prevenir y/o tratar diversas enfermedades mediadas por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.

(b) Descripción de la técnica relacionada

El glucocorticoide (cortisol en humanos, corticosterona en ratones y ratas), un tipo de adrenocorticoesteroide, juega papeles críticos regulando un rango de metabolismo y homeostasia, viéndose implicado en una reacción relacionada con el estrés y similares. Tales acciones de glucocorticoides se realizan a través de unirse al glucocorticoide activo con un receptor de glucocorticoides (GR). La interconversión entre el 11-hidroxi glucocorticoide (cortisol en humanos) y el 11-ceto glucocorticoide (cortisona en humanos) se cataliza por la endoenzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11b-HSD), que está presente en dos isoformas. La 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11b-HSD1) toma parte en volver un metabolito 11-ceto inactivo en un metabolito 11-hidroxi activo, mientras que la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 juega un papel conmutando la forma activa en la forma inactiva. El 11-hidroxi glucocorticoide activo está involucrado regulando la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), que es una enzima principal para la gluconeogénesis a través de la unión al receptor de glucocorticoides intracelular.

La gluconeogénesis es un proceso del proceso de síntesis de glucosa que tiene lugar en el hígado e implica las acciones de enzimas importantes tales como la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) promoviendo la conversión de oxalacetato en fosfoenolpiruvato y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) facilitando la hidrólisis de glucosa-6-fosfato para proporcionar glucosa libre. Con respecto a esto, la etapa de control de velocidad que determina la velocidad de la gluconeogénesis es la conversión de oxalacetato en fosfoenolpiruvato, que se promueve por la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa.

En particular, estar en ayunas provoca la regulación positiva tanto de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa como de la glucosa-6-fosfatasa, dando como resultado una velocidad aumentada de la gluconeogénesis y por lo tanto el nivel de glucosa en sangre también se vuelve más alto. En consecuencia, la inhibición de la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11b-HSD1) puede regular la concentración del 11-hidroxi glucocorticoide activo, controlar la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y disminuir el nivel de glucosa en sangre y por lo tanto puede ser una aproximación útil para tratar la diabetes.

Además de las anteriores reseñas bioquímicas, algunas investigaciones clínicas a pequeña escala para humanos o ratones transformados han evidenciado el potencial para tratar la diabetes a través de la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.

Un experimento llevado a cabo usando ratones transformados ha revelado que modular la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 puede llevar efectos beneficiosos para tratar la diabetes y el síndrome metabólico. Por ejemplo, en el caso de ratones knockout que carecen de un gen de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, estar en ayunas dio lugar a no aumentar la cantidad de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y a glucosa-6-fosfatasa y no desarrollaron hiperglucemia asociada a estrés u obesidad también (Véase, Kotolevstev Y. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 1997, 94, 14924). Además, los ratones knockout que carecen de un gen de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 mostraron una mejora en el perfil de lípidos y la sensibilidad a insulina y se descubrió que tenían una función de tolerancia a la glucosa (Véase, Morton et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 41293). Se llevó a cabo una investigación adicional con respecto a ratones con el gen de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 sobre-expresado. El ratón con el gen de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 sobre-expresado mostró una concentración aumentada de corticosterona y una actividad potenciada de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 en el tejido adiposo. También induce fenotipos de obesidad abdominal y síndrome-X. En particular, cuando se alimenta con una dieta alta en grasas, el ratón mostró un nivel considerablemente aumentado de obesidad y también tenía un alto nivel de glucosa en sangre e insulina incluso cuando se alimentaba con una dieta baja en grasas. Además, mostraron tolerancia a la glucosa y resistencia a insulina alteradas (Véase, Masuzaki et al., Science 2001, 294, 2166).

Además, una prueba clínica a pequeña escala para la carbenoxolona, un inhibidor no selectivo de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, confirmó que la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 puede tener un efecto tratando la diabetes. Hubo una investigación que descubrió que la carbenoxolona aumenta la sensibilidad a insulina sistémica a través de una disminución de la producción de glucosa hepática (Véase, Walker et al., J. Clin.

Endocrinol. Metab. 1995, 80, 3155). En otra investigación, los pacientes diabéticos a los que se administraba carbenoxolona se descubrió que tenían un nivel disminuido de la producción de glucosa incluso cuando se les administraba glucagón, y también mostraron un nivel disminuido de la descomposición de glucógeno. Sin embargo, tal fenómeno no se observó en una persona sana (Véase, Andrews et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003, 22, 285).
 5 Tales resultados indicaron que regular la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 puede tener un efecto tratando la diabetes y el síndrome metabólico.

Además, la investigación reciente ha demostrado que la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 permite el alivio de la hipertensión (Véase, Masuzaki et al., J. Clin. Invest. 2003, 12, 83; Rauz et al., QJM 2003, 96, 481).
 10

El documento EP 2163543 desvela derivados heterocíclicos que contienen nitrógeno que tienen actividad inhibitoria de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.

15 Teniendo todos estos informes en cuenta, uno puede esbozar una conclusión que la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 será capaz de presentar aproximaciones seguras y eficaces para tratar síntomas de diversas enfermedades tales como diabetes, síndrome metabólico y similares.

Sumario de la invención

20 De esta manera, una realización de la presente invención proporciona un derivado 5-carbamoil-adamantan-2-il amida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Otra realización proporciona una composición para inhibir la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) que contiene el derivado 5-carbamoil-adamantan-2-il amida y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo.

30 Otra realización proporciona una composición para prevenir y/o tratar diversas enfermedades mediadas por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 que contiene el derivado 5-carbamoil-adamantan-2-il amida y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo.

35 Otra realización proporciona el derivado 5-carbamoil-adamantan-2-il amida y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar inhibiendo la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 como un principio activo.

Otra realización proporciona el derivado 5-carbamoil-adamantan-2-il amida y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar previniendo y/o tratando diversas enfermedades mediadas por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 como un principio activo.

40 Otra realización proporciona un uso del derivado 5-carbamoil-adamantan-2-il amida y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para inhibir la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) como un principio activo.

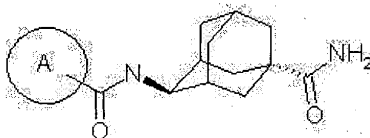
45 Todavía otra realización proporciona un uso del derivado 5-carbamoil-adamantan-2-il amida y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para prevenir y/o tratar diversas enfermedades mediadas por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) como un principio activo.

Descripción detallada de la realización

50 Los compuestos, las composiciones, de la presente invención pueden aplicarse a mamíferos incluyendo humanos, y tienen algunos beneficios de inhibir eficaz y selectivamente la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, de esta manera usándose ventajosamente para tratar enfermedades provocadas por la modulación anormal de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 tales como diabetes, síndrome metabólico y similares.

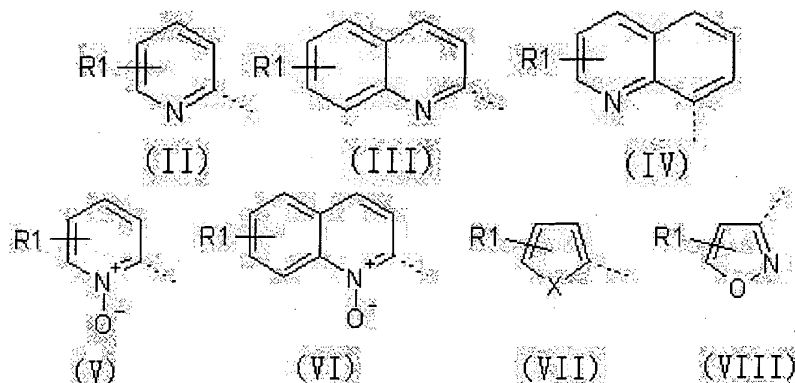
55 En primer lugar, una realización proporciona un compuesto amina de 5-carbamoil-adamantan-2-ilo representado por la Fórmula Química I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula Química I]



60 en la fórmula anterior,

el anillo A puede ser un grupo arilo o un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en las Fórmulas Químicas (II) a (VIII):



en las cuales X puede ser O, S o N-Y,

Y puede seleccionarse a partir del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5 y un grupo alquilo cíclico de C3 a C5,

R1, que está unido a uno cualquiera de los carbonos aromáticos del anillo A, puede seleccionarse del grupo que consiste en H; un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5; un grupo alquilo cíclico de C3 a C5; O-R3; -N(R4)R5; y un grupo fenilo, un piridina, un furano, un tiazol, un tiofeno, un hidro-1H-isoquinolina y un isoxazol, uno a tres átomos de hidrógeno de los cuales está o están sustituidos con R2,

R2 puede seleccionarse del grupo que consiste en H, un átomo halógeno (por ejemplo F, Cl o Br), un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C4, un grupo alquilo cíclico de C3 a C5, un grupo trifluorometilo, un grupo nitro, -O-R6 y -N(R7)R8;

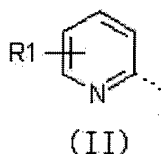
R3 puede seleccionarse del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C4, un grupo alquilo cíclico de C3 a C5, un alquilo -CH₂-cíclico de C5 a C6, un -CH₂-arilo de C6 a C10 y un -CH₂-heteroarilo de C2 a C8 que comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en O, N y S en el anillo aromático;

R4 y R5, que son iguales o diferentes el uno del otro, pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H y un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5, o R4 y R5 pueden unirse para formar un anillo de 5-7 miembros, en el que el anillo de 5-7 miembros formado por la unión de R4 y R5 puede tener uno no sustituido o un grupo fenilo como un sustituyente;

R6 puede seleccionarse del grupo que consiste en H y un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C3; y

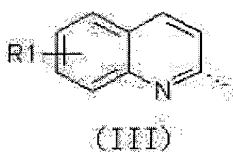
R7 y R8, que son iguales o diferentes el uno del otro, pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H y un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C3, o R7 y R8 pueden unirse para formar un anillo de 5-7 miembros.

En una realización, el anillo A puede ser un grupo heteroarilo de Fórmula Química (II):



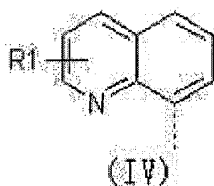
en la que R1, que está unido a uno cualquiera de los carbonos aromáticos del anillo A, puede seleccionarse del grupo que consiste en H; un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5 (por ejemplo, un grupo metilo); -O-R3 (en el que R3 es un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C4 para formar, por ejemplo, un grupo metoxi, propoxi y similares); -CH₂-arilo de C6 a C10 para formar, por ejemplo, un grupo benciloxi; o CH₂-heteroarilo de C2 a C8 que tiene al menos uno de O, N y S en el anillo aromático para formar, por ejemplo, un grupo dimetil oxazolil metoxi); N(R4)R5 [en el que R4 y R5 se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5 (por ejemplo, un grupo dimetilamino, un grupo propilamino, un grupo dietilamino y similares); R4 y R5 pueden unirse para formar un anillo de 5-7 miembros (por ejemplo, un grupo piperidina); o el anillo de 5-7 miembros puede comprender un grupo fenilo como un sustituyente (por ejemplo, un grupo fenil piperidina)]; y 3,4-dihidro-1H-isoquinolina.

En otras realizaciones, el anillo A puede ser un grupo heteroarilo de Fórmula Química (III):



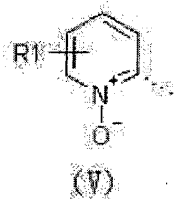
5 en la que R1, el cual está unido a uno cualquiera de los átomos de carbono del anillo A, puede ser H u O-R3 [en el que R3 puede ser un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C4 (por ejemplo, para formar un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo 1-metiletoxi, un grupo 2-metilpropoxi, un grupo 1-metilpropoxi y similares) o -CH₂-arilo de C6 a C10 (por ejemplo, para formar un grupo benciloxi) o un alquilo -CH₂-cíclico de C5 a C6].

En otra realización, el anillo A es un grupo heteroarilo de Fórmula Química (IV):



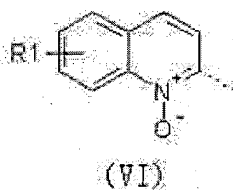
10 en la que R1, que está unido a uno cualquiera de los átomos de carbono del anillo A, puede ser H o un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5.

15 En otra realización, el anillo A es un grupo heteroarilo de Fórmula Química (V):



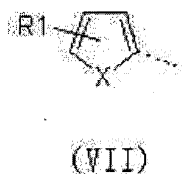
20 en la que R1, que está unido a uno cualquiera de los átomos de carbono del anillo A, puede ser H, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5 (por ejemplo, un grupo metilo) o -N(R4)R5 [en el que R4 y R5 pueden ser el mismo o diferentes el uno del otro y se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en H y un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5 (por ejemplo, un grupo dimetilamino)].

25 En otra realización, el anillo A es un grupo heteroarilo de Fórmula Química (VI):



en la que R1, que está unido a uno cualquiera de los átomos de carbono del anillo A, puede ser H o un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5.

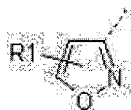
30 En otra realización, el anillo A es un grupo heteroarilo de Fórmula Química (VII):



35 en la que X es O, S o N-Y;
Y es un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5;
R1, que está unido a uno cualquiera de los carbonos aromáticos del anillo A, puede ser un grupo alquilo lineal o

ramificado de C1 a C5 (por ejemplo, un grupo metilo), un grupo fenilo estando de uno a tres átomos de hidrógeno sustituidos con R2 [en los que R2 puede ser H, un átomo halógeno (por ejemplo, un grupo clorofenilo, un grupo fluorofenilo, un grupo diclorofenilo, un grupo difluorofenilo, un grupo trifluorofenilo y similares), un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5 (por ejemplo, un grupo metilfenilo), un grupo nitro (por ejemplo, un grupo nitrofenilo) o un grupo alcoxi de C1 a C3 (por ejemplo, un grupo metoxifenilo)] o un grupo tiofeno.

En otra realización de la presente invención, el anillo A es un grupo heteroarilo de Fórmula Química (VIII):



(VIII)

en la que R1, que está unido a uno cualquiera de los carbonos aromáticos del anillo A, puede ser H, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5 (por ejemplo, un grupo t-butilo), un grupo fenilo con uno a tres átomos de hidrógeno sustituidos con R2, un furano o un grupo tiofeno, un grupo tiazol con uno a tres átomos de hidrógeno sustituidos con R2 o un grupo hidroxilo. R2 puede ser H, un átomo halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5 o un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C3, donde por ejemplo, en el caso de un grupo fenilo con uno a tres átomos de hidrógeno sustituidos con R2, R2 puede ser H, un átomo halógeno (por ejemplo, un clorofenilo o un fluorofenilo), un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5 (por ejemplo, un grupo metil fenilo) o un grupo alcoxi de C1 a C3 (por ejemplo, un grupo metoxi fenilo) y en el caso de un grupo tiazol con uno a tres átomos de hidrógeno sustituidos con R2, R2 puede ser un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5 (por ejemplo, un grupo metil tiazol).

En la presente invención, los ejemplos específicos del compuesto definiéndose como Fórmula Química I incluyen al menos uno seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-fenilfuran-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-clorofenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-nitrofenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-metilfenil)furan-2-carboxamida,
 5-t-butil-N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-metilfenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-metoxifenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-metoxifenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(furan-3-il)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(tiofen-3-il)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-fluorofenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-clorofenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-metilpiridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)piridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metilpirrol-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)quinolin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)quinolin-8-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-hidroxiquinolin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-tiofen-2-il-tiofen-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)tiofen-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-4-metiltiofen-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-metiltiofen-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-fluorofenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-clorofenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-clorofenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3,4-difluorofenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-fluorofenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3,4-diclorofenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3,5-diclorofenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-clorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metil-5-fenilpirrol-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-clorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-fluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-carboxamida,

N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-clorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-fluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-feniltiofen-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-clorofenil)tiofen-2-carboxamida,
 5 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-clorofenil)tiofen-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-clorofenil)tiofen-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-fluorofenil)tiofen-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-metoxipiridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-propoxipiridin-2-carboxamida,
 10 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-fenilmetoxipiridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]piridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-propoxiquinolin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-metoxiquinolin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-etoxiquinolin-2-carboxamida,
 15 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-propan-2-iloxiquinolin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-bencilmetoxiquinolin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-(2-metilpropoxi)quinolin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-(ciclohexilmetoxi)quinolin-2-carboxamida,
 8-butan-2-iloxi-N-(5-carbamoil-2-adamantil)quinolin-2-carboxamida,
 20 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(dimetilamino)piridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-piperidin-1-ilpiridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(diethylamino)piridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(propilamino)piridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)piridin-2-carboxamida,
 25 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(4-fenilpiperidin-1-il)piridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-metil-1-oxidopiridin-1-io-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-oxidoquinolin-1-io-2-carboxamida y
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(dimetilamino)-1-oxidopiridin-1 io-2-carboxamida.

30 Los presentes inventores han descubierto que un compuesto representado por la Fórmula Química I posee un excelente efecto inhibiendo la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) y también mantiene el efecto de inhibir la 11 β -HSD1 durante un periodo de tiempo extendido (Véase, Ejemplos de ensayo y Tabla 1 a Tabla 3).

35 Tales efectos medicinales del compuesto representado por la Fórmula Química I pueden retenerse por todas sus posibles formas isoméricas tales como un racemato, un enantiómero y un diastereómero y por una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Por lo tanto, en otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un compuesto representado por la Fórmula Química I y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente eficaz. La composición farmacéutica puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Al preparar una medicina tomando ventaja de los efectos medicinales del compuesto representado por la Fórmula Química I, el compuesto de Fórmula Química I puede estar en forma de cualquier isómero posible tal como un racemato, un enantiómero y un diastereómero o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En particular, la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un compuesto representado por la Fórmula Química I y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser una composición para inhibir la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.

55 Alternativamente, la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un compuesto representado por la Fórmula Química I y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser una composición para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades mediadas (causadas) por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1. La enfermedad mediada por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 puede ser al menos una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes (por ejemplo, diabetes dependiente de insulina, diabetes no insulínica dependiente y similares), artritis, obesidad, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome metabólico, hipertensión, hiperlipidemia, aterosclerosis y similares y puede incluir cualquier otra enfermedad conocida por mediarse por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.

60 La sal farmacéuticamente aceptable puede incluir cualquiera de las sales de adición de un ácido o de una base y sus isómeros estereoquímicos. Las sales pueden ser una cualquiera capaz de mantener una actividad de sus compuestos parentales sin dar lugar a ningún efecto indeseable y sus tipos no se limitan particularmente. Pueden incluir sales orgánicas e inorgánicas y los ejemplos de las mismas comprenden las sales del ácido acético, del ácido nítrico, del ácido aspártico, del ácido sulfónico, del ácido sulfúrico, del ácido maleico, del ácido glutámico, del ácido

fórmico, del ácido succínico, del ácido fosfórico, del ácido ftálico, del ácido tánico, del ácido tartárico, del ácido bromhídrico, del ácido propiónico, del ácido bencensulfónico, del ácido benzoico, del ácido esteárico, del ácido esílico, del ácido butírico, del ácido bicarbónico, del ácido bisulfúrico, del ácido bitartárico, del ácido oxálico, del ácido butílico, de edetato cálcico, del ácido camílico, del ácido carbónico, del ácido clorobenzoico, del ácido cítrico, del ácido edético, del ácido toluensulfónico, del ácido edisílico, del ácido esilínico, del ácido fumárico, del ácido glucéptico, del ácido pamoico, del ácido glucónico, del ácido glicolilarsanílico, del ácido metilnitrato, del ácido poligalacturónico, del ácido hexilresorcinoico, del ácido malónico, del ácido hidrabámico, del ácido clorhídrico, del ácido yodhídrico, del ácido hidroxinaftóico, del ácido icetiónico, del ácido lactobiónico, del ácido mandélico, del ácido estorlínico, del ácido múcico, del ácido nafsílico, del ácido mucónico, del ácido p-nitrometansulfónico, del ácido hexámico, del ácido pantoténico, del ácido monohidrógeno fosfórico, del ácido dihidrógeno fosfórico, del ácido salicílico, del ácido sulfanílico, del ácido metansulfónico y del ácido teóclico. Además, los tipos de las sales alcalinas incluyen, por ejemplo, una sal de amonio, sales de un metal alcalino y uno alcalinotérreo tales como litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, una sal que tenga una base orgánica tal como benzatina, N-metil-D-glucamina y sales de hidrabamina y por ejemplo, una sal que tenga un aminoácido tal como arginina y lisina. Además, tales tipos de una sal pueden transformarse en un ácido libre o en una base libre tratando las sales correspondientes con un ácido o una base apropiados. La frase "sal de adición incluye un solvato que puede formarse por un compuesto de Fórmula Química I y una sal del mismo. El compuesto solvato puede ser, por ejemplo, un hidrato o un alcoholato.

La composición farmacéutica puede formularse en diversos tipos para la administración oral o parenteral. A modo de un ejemplo, puede formularse en cualquier forma de dosificación para la administración oral tal como comprimidos, píldoras, cápsulas blandas o duras, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, gránulos y elixires. Además del ingrediente eficaz, una forma de dosificación tal para la administración oral puede incluir adicionalmente cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable dependiendo de una construcción típica de cada formulación, por ejemplo, diluyentes tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina o lubricantes tales como sílice, talco, ácido estérico y su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol.

En el caso de que la formulación para la administración oral esté en forma de comprimido, puede comprender también agentes aglutinantes tales como silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, también puede incluir agentes desintegrantes tales como ácido algínico o su sal sódica, agar, almidón o una mezcla de ebullición y/o un agente absorbente, un colorante, un agente saborizante o un agente edulcorante.

La composición farmacéutica puede formularse en una forma de administración parenteral. En este caso, puede administrarse por medio de métodos de administración parenteral tales como una inyección hipodérmica, una inyección intravenosa, una inyección intramuscular o una inyección intratorácica. Para formular la composición farmacéutica de la presente invención en una forma de dosificación para administración parenteral, el ingrediente eficaz (es decir, un derivado de Fórmula Química I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo= se mezcla con un agente estabilizante o uno tamponante en agua para preparar como una solución o una suspensión, que se produce después como una forma de dosificación unitaria tal como una ampolla o un vial.

Además, la composición farmacéutica puede esterilizarse o puede comprender adicionalmente un adyuvante tal como un conservante, un agente estabilizante, un agente hidratante, un agente emulsionante o una sal para controlar la presión osmótica y/o un agente tamponante y puede incluir adicionalmente otras sustancias terapéuticamente beneficiosas y puede formularse de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulado o recubrimiento.

La composición farmacéutica puede comprender el ingrediente eficaz, es decir, un derivado de Fórmula Química I, su racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz de 0,1 a 500 mg/kg (peso corporal), preferentemente de 0,5 a 100 mg/kg (peso corporal) en el caso de mamíferos incluyendo un humano, y tales composiciones farmacéuticas pueden dividirse en una o dos dosis por día y administrarse a través de una ruta oral o parenteral.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos I para usar en un método para inhibir la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, comprendiendo la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de Fórmula Química I, su racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente en necesidad de la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1. El método de inhibición puede comprender adicionalmente una etapa de identificar el paciente quien está en necesidad de la inhibición de la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 antes de la etapa de administración.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos I para usar en un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de Fórmula Química I, su racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente en necesidad de la prevención o del tratamiento de la enfermedad mediada por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1. El método de tratamiento o prevención puede comprender adicionalmente una etapa de identificar el paciente quien está en necesidad de la prevención o del tratamiento de la enfermedad mediada por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 antes de la etapa de administración.

La enfermedad mediada (causada) por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 puede ser, por ejemplo, al menos una seleccionada del grupo que consiste en diabetes dependiente de insulina, diabetes no insulino dependiente, artritis, obesidad, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome metabólico, hipertensión, hiperlipidemia, aterosclerosis y similares y puede incluir cualquier otra enfermedad conocida por estar asociada a la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.

El paciente puede ser un mamífero, preferentemente un humano.

Además, una persona experta en la materia puede seleccionar fácilmente un método de administración específico y una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de Fórmula Química I, su racemato o una sal farmacéuticamente eficaz del mismo sin limitaciones particulares, teniendo en cuenta los tipos de mamíferos a administrarse y la enfermedad y los tipos específicos del derivado de Fórmula Química I y su inhibición contra la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1. A modo de un ejemplo, la administración del derivado de Fórmula Química I, su racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede realizarse con una cantidad eficaz de 0,1 a 500 mg/kg (peso corporal), preferentemente de 0,5 a 100 mg/kg (peso corporal) por día, una vez o dos veces al día a través de una vía oral o parenteral.

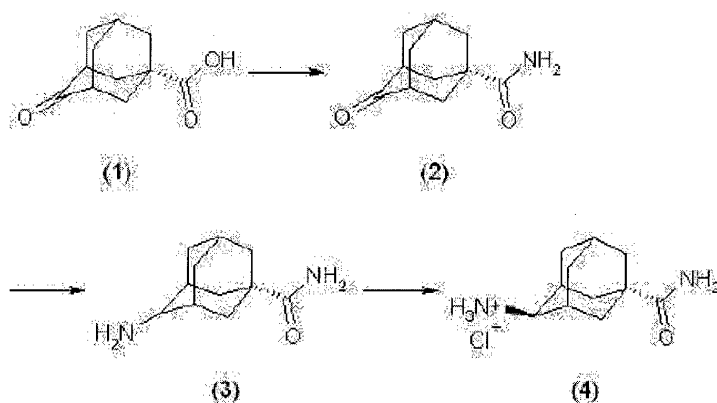
El derivado de Fórmula Química I, su racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede tener un efecto inhibiendo la 11 β -HSD1 durante un periodo de tiempo extendido y por lo tanto uno puede disminuir el número de administraciones por día.

En otra realización se proporciona un método para preparar el compuesto de Fórmula Química I. La preparación del compuesto de Fórmula Química I puede llevarse a cabo usando un compuesto conocido o un compuesto fácilmente preparado a partir del mismo desde la perspectiva de un experto en la materia con respecto a una síntesis química. En consecuencia, las siguientes explicaciones en cuanto al método para preparar el compuesto de Fórmula Química I son meramente métodos ilustrativos de presentación y si es necesario, la secuencia de cada etapa puede alterarse selectivamente y no limita el alcance de la invención.

En una realización, el método de preparación puede comprender las etapas de:

- someter ácido 4-oxoadamantan-1-carboxílico a amidación para preparar amida de ácido 4-oxoadamantan-1-carboxílico;
- someter amida de ácido 4-oxoadamantan-1-carboxílico a amidación para preparar amida de ácido 4-aminoadamantan-1-carboxílico; y
- tratar amida de ácido 4-aminoadamantan-1-carboxílico con un ácido para producir una sal y llevar a cabo una recristalización de la sal para preparar un tipo puro (E) de amida de ácido 4-aminoadamantan-1-carboxílico (Véase, Esquema de Reacción 1).

[Esquema de Reacción 1]

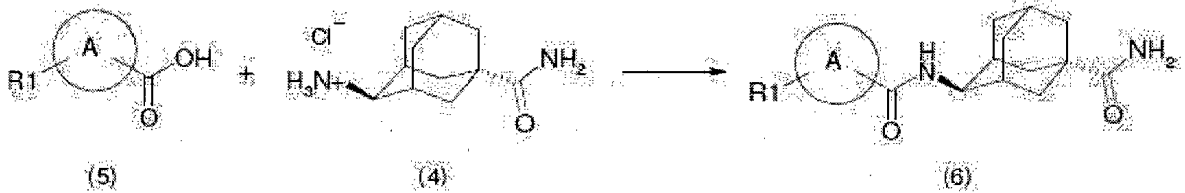


Más explicaciones detalladas de la Fórmula de Reacción 1 son como sigue: se trata ácido 4-oxoadamantan-1-carboxílico (1) con cloruro oxálico y amoníaco en agua para preparar amida de ácido 4-oxoadamantan-1-carboxílico (2) y el compuesto resultante se trata con amoníaco y se somete a una reacción de reducción usando hidrógeno para producir amida de ácido 4-aminoadamantan-1-carboxílico (3). La amida de ácido 4-aminoadamantan-1-carboxílico preparada de esta manera es una mezcla de los tipos (E) y (Z), que se produce en una forma salina usando ácido clorhídrico y después se somete a recristalización usando acetonitrilo y agua para producir un tipo puro (E) de amida de ácido 4-aminoadamantan-1-carboxílico (4).

En otra realización, el método de producción puede comprender una etapa de hacer reaccionar un ácido heteroaril carboxílico y amida de ácido 4-aminoadamantan-1-carboxílico en presencia de un agente de acoplamiento y una

sustancia alcalina (Véase, Esquema de Reacción 2):

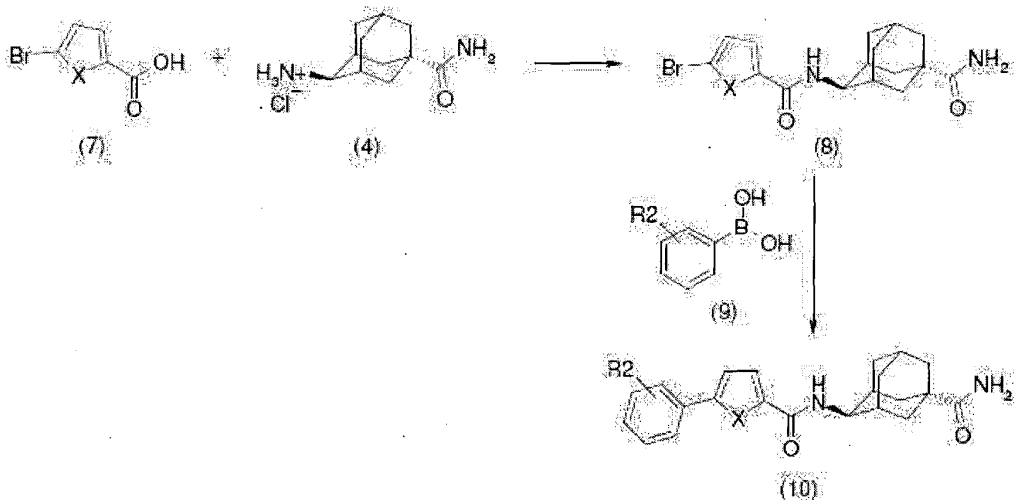
[Esquema de Reacción 2]



5 Explicando el Esquema de Reacción 2 con detalle adicional, un agente de acoplamiento (por ejemplo, TBTU) y una base se añaden a un ácido heteroaril carboxílico (5) y amida de ácido 4-aminoadamantan-1-carboxílico (4) y la mezcla resultante reacciona para proporcionar un compuesto final (6) de Compuesto Químico I.

10 En otra realización de la presente invención, el método de producción puede comprender las etapas de preparar un compuesto amida a partir de un ácido heteroaril carboxílico con un grupo protector a través de la reacción como se ilustra en el Esquema de Reacción 2 y produciendo un producto final de Fórmula Química I a través del acoplamiento de Suzuki (véase, Esquema de Reacción 3):

[Esquema de Reacción 3]

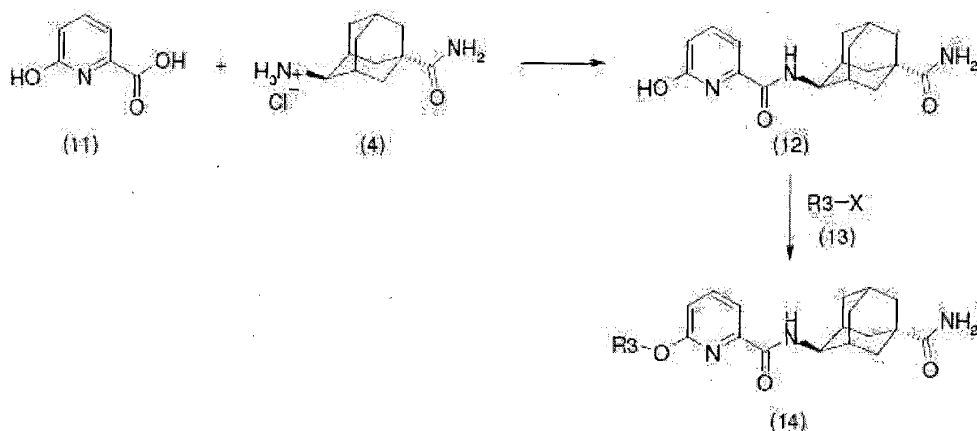


15 Explicando el Esquema de Reacción 3 con más detalle, un ácido heteroaril carboxílico (7) con un grupo bromo se somete a la reacción como se ilustra en el Esquema de Reacción 2 para producir un compuesto amida (8), que después se somete a la reacción de acoplamiento de Suzuki usando ácido borónico (9) y Pd(OAc)₂, base para producir un compuesto final (10) de Fórmula Química I.

20 En otra realización, el método de producción puede comprender las etapas de llevar a cabo una reacción como se ilustra en el Esquema de Reacción 2 con ácido 6-hidroxi piridin 2-carboxílico para preparar un compuesto amida y hacer reaccionar el mismo con un reactivo que tiene un haluro en una condición alcalina para preparar un compuesto de Fórmula Química I (Véase, Esquema de Reacción 4)

25

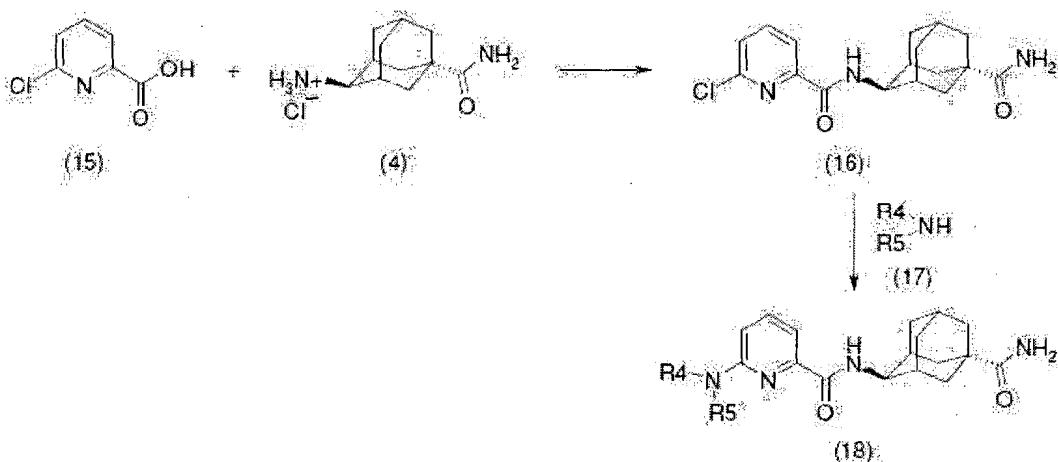
[Esquema de Reacción 4]



5 Explicando el Esquema de Reacción 4 con más detalle, el ácido 6-hidroxipiridin 2-carboxílico (11) se somete a la reacción como se ilustra en el Esquema de Reacción 2 para producir un compuesto amida (12), que se hace reaccionar después con un reactivo que contiene haluro (13) para preparar un compuesto final (14) de Fórmula Química I.

10 En otra realización, el método de producción puede comprender las etapas de llevar a cabo la reacción como se ilustra en el Esquema de Reacción 2 con 6-cloropiridin 2-carboxílico para preparar un compuesto amida (16) y hacer reaccionar el mismo con una amina para sustituirse usando microondas para preparar un producto final de Fórmula Química I (Véase, Esquema de Reacción 5).

[Esquema de Reacción 5]



15 Explicando el Esquema de Reacción 5 con más detalle, el ácido 6-cloropiridin-2-carboxílico (15) se somete a la reacción como se ilustra en el Esquema de Reacción 2 para proporcionar un compuesto amida (16) y se hace reaccionar el mismo con una amina (17) para sustituirse en presencia de un disolvente DMSO usando microondas para preparar un compuesto final (18) de Fórmula Química I.

20 En otras realizaciones, el método de producción puede comprender las etapas de añadir hexahidrato de bis(monoperoxifalato) de magnesio (MMPP) a un derivado piridinamida y calentar la mezcla resultante para preparar un compuesto N-óxido de piridina (Véase, Esquema de Reacción 6):

[Esquema de Reacción 6]



Explicando el Esquema de Reacción 6 con más detalle, se añade hexahidrato de bis(monoperoxifalato) de magnesio (MMPP) a un derivado piridinamida (19) como se sintetiza de las maneras como se ilustra en el Esquema de Reacción 2, el Esquema de Reacción 4 y el Esquema de Reacción 5 y la mezcla resultante se calienta a 60 °C para proporcionar un compuesto N-óxido de piridina (20).

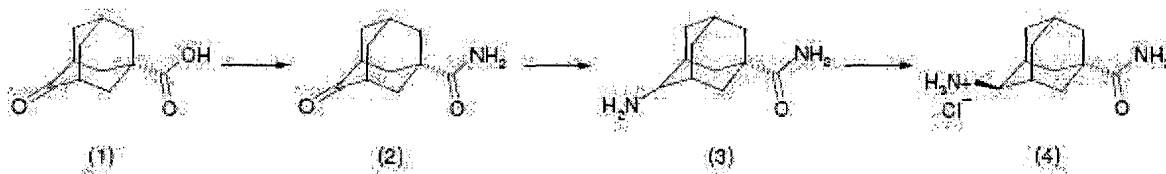
De acuerdo con la presente invención se proporcionan un nuevo derivado de 5-carbamoil adamantan-2-il amida y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene un efecto excelente inhibiendo la 11b-HSD1. Por lo tanto, el nuevo derivado de 5-carbamoil adamantan-2-il amida y similares pueden utilizarse eficazmente para el tratamiento y la prevención de las enfermedades mediadas por la 11β-HSD1, incluyendo, por ejemplo, diabetes dependiente de insulina, diabetes no insulino dependiente, artritis, obesidad, síndrome metabólico, hipertensión, hiperlipidemia, aterosclerosis, tolerancia alterada a la glucosa y similares.

De acuerdo con la presente invención también se proporciona un método para producir el nuevo derivado de amida de 5-carbamoil adamantan-2-ilo, una composición farmacéutica que comprende el mismo.

EJEMPLO

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos son meramente ilustrativos de la presente invención, el alcance de la cual no debe limitarse a los mismos.

Ejemplo de Preparación 1. Síntesis del tipo (E) de 4-aminoadamantan-1-carboxamida



Etapa 1

Se disolvieron 50 g de ácido 4-oxoadamantan-1-carboxílico (1) en 300 ml de MC y a la solución resultante se añadieron lentamente gota a gota 30 ml de cloruro oxálico. Después, se añadieron cinco gotas de DMF y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, se destiló a presión reducida y después se secó al vacío. El compuesto según se secó al vacío se disolvió en 150 ml de THF anhidro y la solución resultante se añadió gota a gota a una solución preparada mezclando 60 ml de amoníaco en agua y 150 ml de THF. Esta reacción era extremadamente exotérmica y de esta manera el reactor se enfrió con agua helada. Después de agitarse durante 30 minutos, los sólidos en el producto de reacción se filtraron usando MC y la solución orgánica que se recogía se secó sobre MgSO₄ y después se filtró y se secó a presión reducida. El producto resultante se recrystalizó con una solución de MeOH y éter para proporcionar 43 g de 4-oxoadamantan-1-carboxamida (2).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 5,58 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,21 (m, 5H), 2,12 (s, 2H), 2,04 (q, 4H)

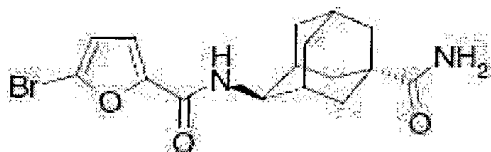
Etapa 2

Se pusieron 26 g de 4-oxoadamantan-1-carboxamida (2) en un recipiente sellado y se añadieron al mismo 190 ml de NH₃ 7 N disuelto en MeOH. Después, se puso en el reactor 1 g de un catalizador de paladio (Pd/C al 10 % en peso) y el reactor se llenó con un gas nitrógeno y los reactivos se agitaron durante 18 horas. Después de que el gas nitrógeno se reemplazara completamente por un gas hidrógeno, los reactivos se agitaron durante 24 horas y después se filtraron y se destilaron a presión reducida para proporcionar un producto sólido. Este producto sólido se colocó y se agitó en 100 ml de agua y después de que los sólidos se retiraran de la misma, la solución que quedaba se destiló a presión reducida para proporcionar 20 g de 4-aminoadamantan-1-carboxamida (3).

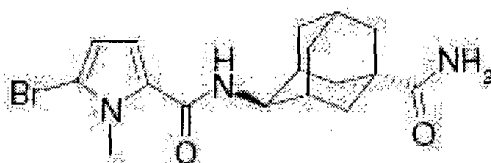
Etapa 3

Se disolvieron 20 g de 4-aminoadamantan-1-carboxamida (3) en 10 ml de agua y a la solución resultante se añadieron 10 ml de HCl sin diluir para preparar una sal de la misma. A la sal se añadieron gota a gota 260 ml de acetonitrilo y se agitó durante 6 horas para producir un producto sólido blanco por filtración. Este producto sólido se disolvió de nuevo en 20 ml de agua y a la solución resultante se añadieron gota a gota 200 ml de acetonitrilo y después se agitó durante 6 horas y se filtró para preparar 9,5 g de tipo (E) de 4-aminoadamantan-1-carboxamida (4) como un producto sólido blanco.

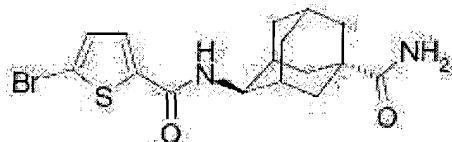
RMN-¹H (DMSO-d₆ + CDCl₃, 500 MHz) δ (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,13 (s, 2H), 1,97 (m, 5H), 1,83 (s, 2H), 1,56 (d, 2H)

Ejemplo de Preparación 2. Síntesis de 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)furán-2-carboxamida

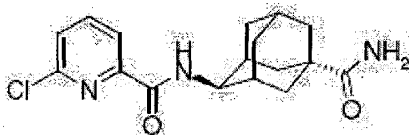
- 5 A una solución preparada disolviendo 100 mg de ácido 5-bromofuran-2-carboxílico, 145 mg de tipo (E) de amida de ácido 4-aminoadamantan-1-carboxílico (preparado a partir del Ejemplo de Preparación 1) y 202 mg de TBTU en MC se añadieron gota a gota 0,2 ml de DIEA y después se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se lavó con una solución 1 N de HCl y una solución 1 N de NaOH, respectivamente, y después se lava de nuevo con salmuera. La solución orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ y después de la filtración, se destiló a presión reducida. El compuesto obtenido de esta manera se purificó a través de recristalización usando MeOH y éter para producir 150 mg de un producto sólido blanco.
- 10 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,07 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 2,18 (s, 2H), 2,09 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,91~1,66 (dd, 4H)

15 **Ejemplo de Preparación 3.** Síntesis de 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metilpirrol-2-carboxamida

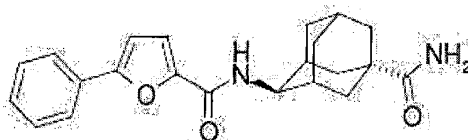
- 20 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-bromo-1-metilpirrol-2-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 85 %).
- RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,55 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,15 (s, 2H), 2,06 (m, 5H), 1,92 (s, 2H), 1,84~1,64 (dd, 4H)

25 **Ejemplo de Preparación 4.** Síntesis de 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)tiofen-2-carboxamida

- 30 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 80 %).
- RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,24 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,19 (s, 2H), 2,08 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,84~1,66 (dd, 4H)

Ejemplo de Preparación 5. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-cloropiridin-2-carboxamida

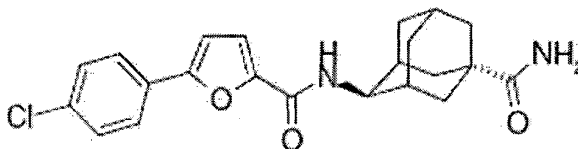
- 35 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 6-cloropiridin-2-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 89 %).
- 40 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,20 (d, 1H), 8,13(t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,59 (a, 1H), 5,27 (a, 1H), 4,22 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,12~1,95 (m, 7H), 1,68 (d, 2H)

Ejemplo 1. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-fenilfuran-2-carboxamida (A: VII, X: O, R1: fenilo)

El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-fenilfuran-2-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 90 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,71 (d, 2H), 7,46~7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,62 (s, 9H), 5,34 (s, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,13 (s, 1H), 2,08 (m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,93~1,70 (dd, 4H)

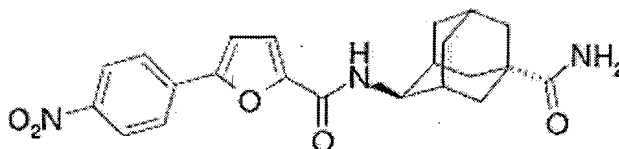
5 **Ejemplo 2.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-clorofenil)furan-2-carboxamida (A: VII, X: O, R1: grupo 4-clorofenilo)



10 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-(4-clorofenil)furan-2-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 85 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,63 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,13 (s, 1H), 2,08 (m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,93~1,70 (dd, 4H)

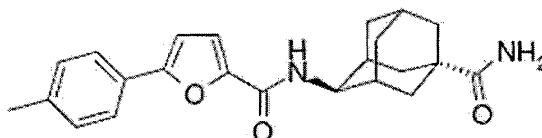
15 **Ejemplo 3.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-nitrofenil)furan-2-carboxamida (A: VII, X: O, R1: nitrofenilo)



20 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-(4-nitrofenil)furan-2-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 90 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,32 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,13 (m, 5H), 1,95 (m, 4H), 1,70 (d, 2H)

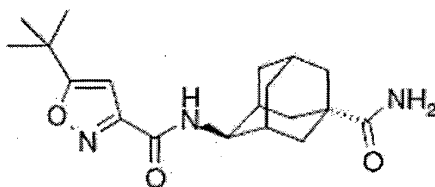
25 **Ejemplo 4.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-metilfenil)furan-2-carboxamida (A: VII, X: O, R1: grupo metilfenilo)



30 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-(4-metilfenil)furan-2-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 90 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,59 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 2,09 (m, 5H), 1,96 (m, 4H), 1,69 (d, 2H)

35 **Ejemplo 5.** Síntesis de 5-t-butil-N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1,2-oxazol-3-carboxamida (A: VIII, R1: un grupo alquilo ramificado C3)

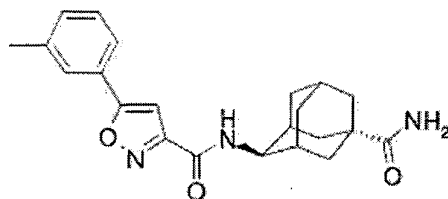


40 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-t-butil-isoxazol-3-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 83 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,07 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,09 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,92~1,65 (dd, 4H), 1,38 (s, 9H)

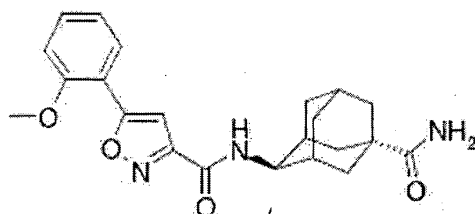
45

Ejemplo 6. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-metilfenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida (A: VIII, R1: un grupo 3-metilfenilo)



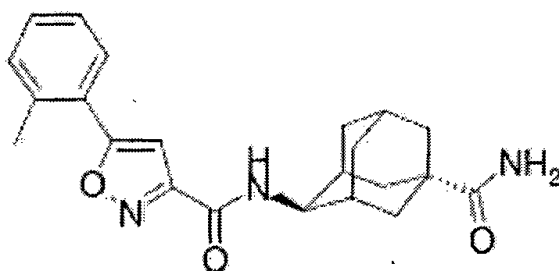
5 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-(3-metilfenil)-isoxazol-3-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 85 %).
 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,62 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,26 (d, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 2,11 (m, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,93~1,55 (dd, 4H)

10 **Ejemplo 7.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-metoxifenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida (A: VIII, R1: un grupo 2-metoxifenilo)



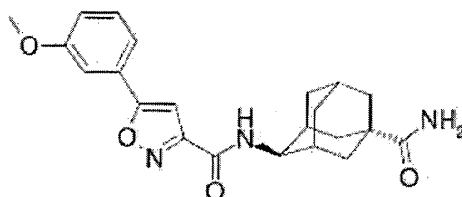
15 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-(2-metoxifenil)-isoxazol-3-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 80 %).
 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,97 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,10 (m, 5H), 1,95 (m, 4H), 1,68 (d, 2H)

20 **Ejemplo 8.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida (A: VIII, R1: un grupo 2-metilfenilo)



25 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-(2-metilfenil)-isoxazol-3-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 78 %).
 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,74 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,27 (d, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,11 (m, 5H), 1,96 (m, 4H), 1,69 (d, 2H)

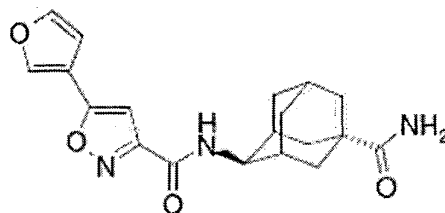
30 **Ejemplo 9.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-metoxifenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida (A: VIII, R1: un grupo 3-metoxifenilo)



35 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-(3-metoxifenil)-isoxazol-3-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 83 %).
 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,41 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,21 (s,

1H), 4,26 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,11 (m, 5H), 1,96 (m, 4H), 1,69 (d, 2H)

Ejemplo 10. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(furan-3-il)-1,2-oxazol-3-carboxamida (A: VIII, R1: furano)

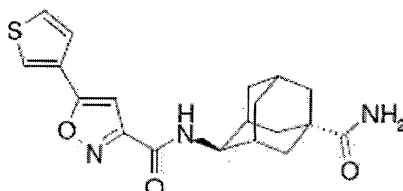


5

El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-(furan-3-il)-isoxazol-3-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 85 %).

10 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,96 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,22 (s, 2H), 2,10 (m, 5H), 1,94 (m, 4H), 1,68 (d, 2H)

Ejemplo 11. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(tiofen-3-il)-1,2-oxazol-3-carboxamida (A: VIII, R1: tiofeno)



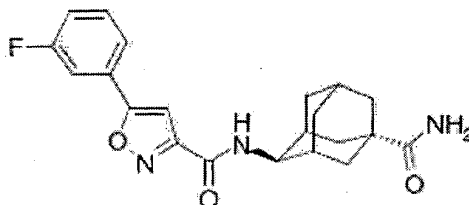
15

El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-(tiofen-3-il)-isoxazol-3-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 86 %).

20 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,84 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,11 (m, 5H), 1,95 (m, 4H), 1,68 (d, 2H)

20

Ejemplo 12. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-fluorofenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida (A: VIII, R1: grupo 3-fluorofenilo)



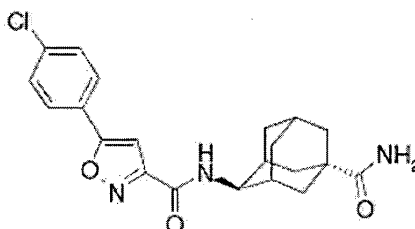
25

El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-(3-fluorofenil)-isoxazol-3-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 90 %).

30 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,62 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,05 (m, 5H), 1,95 (m, 4H), 1,65 (d, 2H)

30

Ejemplo 13. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-clorofenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida (A: VIII, R1: grupo 4-clorofenilo)



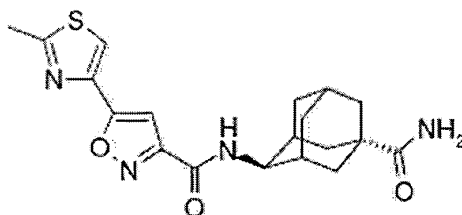
35

El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-(3-clorofenil)-isoxazol-3-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 90 %).

40 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,74 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,09 (m, 5H), 1,94 (m, 4H), 1,68 (d, 2H)

40

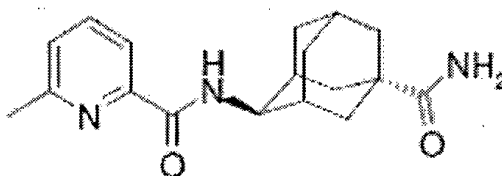
Ejemplo 14. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,2-oxazol-3-carboxamida (A: VIII, R1: grupo metil tiazol)



5 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-isoxazol-3-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 78 %).

10 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,70 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 2,10 (m, 5H), 1,94 (m, 4H), 1,68 (d, 2H)

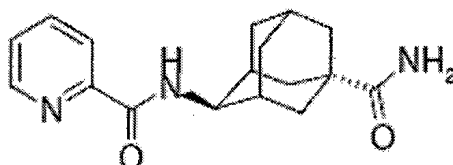
Ejemplo 15. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-metilpiridin-2-carboxamida (A: II, R1: grupo metilo)



15 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 6-metilpiridin-2-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 78 %).

20 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,71 (d, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,15 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,30 (d, 1H), 2,29 (s, 2H), 2,15 (m, 7H), 1,98 (s, 2H), 1,72 (d, 2H)

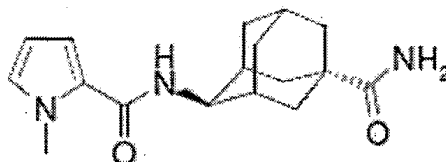
Ejemplo 16. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-piridin-2-carboxamida (A: II, R1: H)



25 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido piridin-2-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 80 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,57 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 5,66 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,21 (s, 2H), 2,10~1,94 (m, 9H), 1,66 (d, 2H)

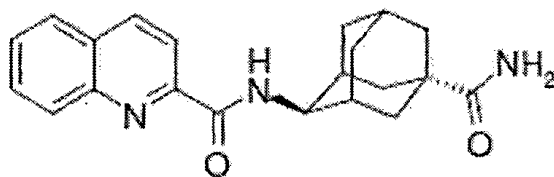
30 **Ejemplo 17.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (A: VII, X: N-Y, Y: grupo metilo, R1: H)



35 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 1-metilpirrol-2-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 85 %).

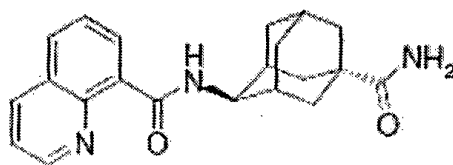
40 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,72 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,16 (s, 2H), 2,06 (m, 5H), 1,93 (s, 2H), 1,86~1,64 (dd, 4H)

Ejemplo 18. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)quinolin-2-carboxamida (A: III, R1: H)



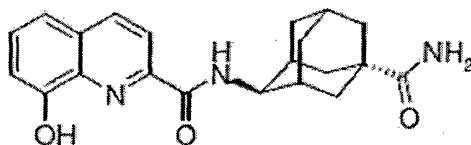
5 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido quinolin-2-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 93 %).
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,60 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,21 (s, 2H), 2,09 (m, 5H), 1,98 (s, 2H), 1,88~1,66 (dd, 4H)

10 **Ejemplo 19.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)quinolin-8-carboxamida (A: IV, R1: H)



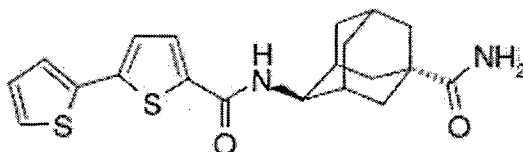
15 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido quinolin-8-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 87 %).
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 11,90 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,29 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 5,65 (a, 1H), 5,30 (br, 1H), 4,43 (m, 1H), 2,34~1,92 (m, 11H), 1,70 (d, 2H)

20 **Ejemplo 20.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-hidroxiquinolin-2-carboxamida (A: VIII, R1: grupo hidroxilo)



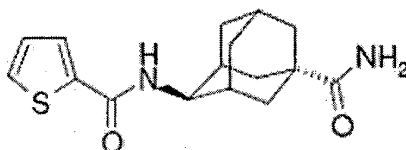
25 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 8-hidroxiquinolin-2-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 85 %).
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,35 (s, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,31 (d, 1H), 2,29 (s, 2H), 2,12 (m, 5H), 1,98 (m, 4H), 1,74 (d, 2H)

30 **Ejemplo 21.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-tiofen-2-il-tiofen-2-carboxamida (A: VII, X: S, R1: grupo tiofeno)



35 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido [2,2']bitiofenil-5-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 90 %).
RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,42 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,22 (d, 1H), 2,21 (s, 2H), 2,05 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,88~1,67 (dd, 4H)

Ejemplo 22. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)tiofen-2-carboxamida (A: VII, X: S, R1: H)



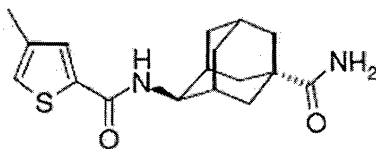
40

El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido tiofen-2-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 87 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,53~7,48 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,09 (m, 5H), 1,95 (s, 2H), 1,88~1,67 (dd, 4H)

5

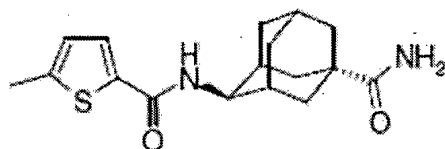
Ejemplo 23. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-4-metiltiofen-2-carboxamida (A: VII, X: S, R1: grupo 4-metilo)



10 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 4-metiltiofen-2-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 87 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,10~8,00 (m, 1H), 7,57~7,47 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 2H), 2,09 (m, 5H), 1,95 (s, 2H), 1,88~1,67 (dd, 4H)

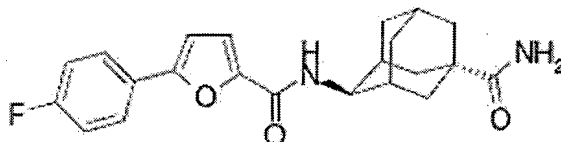
15 **Ejemplo 24.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-metiltiofen-2-carboxamida (A: VII, X: S, R1: grupo 5-metilo)



20 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico como un material de partida (rendimiento: 89 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,35 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,17 (d, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,04 (m, 5H), 1,91 (s, 2H), 1,88~1,63 (dd, 4H)

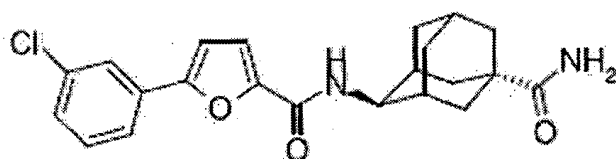
25 **Ejemplo 25.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-fluorofenil)furan-2-carboxamida (A: VII, X: O, R1: grupo fluorofenilo)



30 100 mg de 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)-furan-2-carboxamida (Ejemplo 8) y 100 mg de ácido 4-fluorofenilborónico, 10 mg de acetato de paladio (Pd(OAc)₂), 130 mg de K₂CO₃, 25 mg de tri(o-tolil)fosfina y 100 mg de bromuro de tetrabutilamonio (ⁿBu₄NBr) se disolvieron en 2 ml de tolueno, 2 ml de metanol y 1 ml de agua y después se agitó a 75 °C durante 12 horas. Después de que la finalización de la reacción se confirmara a través de HPLC, se pusieron 10 ml de acetato de etilo (EA) en la solución de reacción, la cual se neutralizó después con una solución 1 N de HCl. Después de filtrarse a través de Celite, el producto de reacción se separó en una capa de disolvente orgánico y en una capa acuosa. Las capas de disolvente orgánico según se recogieron se secaron sobre MgSO₄ y después se filtraron y se destilaron a presión reducida para producir el producto del título. El producto obtenido de esta manera se purificó a través de una cromatografía en tubo (MC:MeOH=19:1, (v/v)) y después finalmente a través de una LC prep para producir 50 mg de un producto sólido blanco.

35 40 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,67 (dd, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,62 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,07 (m, 5H), 1,96 (s, 2H), 1,93~1,69 (dd, 4H)

Ejemplo 26. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-clorofenil)furan-2-carboxamida (A: VII, X: O, R1: grupo 3-clorofenilo)



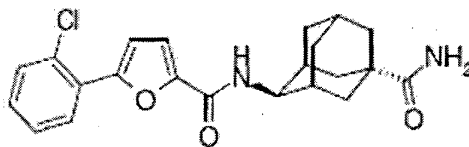
45

El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)furan-2-carboxamida (del Ejemplo de Preparación 2) y ácido 3-

clorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 85 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,09 (m, 5H), 1,96 (m, 4H), 1,70 (d, 2H)

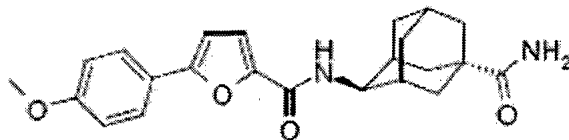
- 5 **Ejemplo 27.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-clorofenil)furan-2-carboxamida (A: VII, X: O, R1: grupo 2-clorofenilo)



- 10 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)furan-2-carboxamida (del Ejemplo de Preparación 2) y ácido 2-clorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 87 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,77 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,26 (d, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,10 (m, 5H), 1,95 (s, 2H), 1,92~1,68 (dd, 4H)

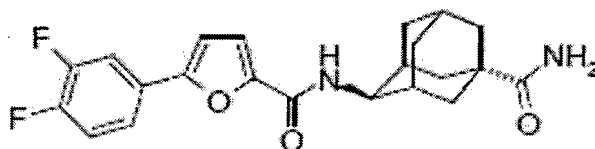
- 15 **Ejemplo 28.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida (A: VII, X: O, R1: grupo 4-metoxifenilo)



- 20 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)furan-2-carboxamida (del Ejemplo de Preparación 2) y ácido 4-metoxifenilborónico como un material de partida (rendimiento: 85 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,63 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,22 (s, 2H), 2,09 (m, 5H), 1,95 (s, 2H), 1,91~1,69 (dd, 4H)

- 25 **Ejemplo 29.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3,4-difluorofenil)furan-2-carboxamida (A: VII, X: O, R1: grupo 3,4-difluorofenilo)

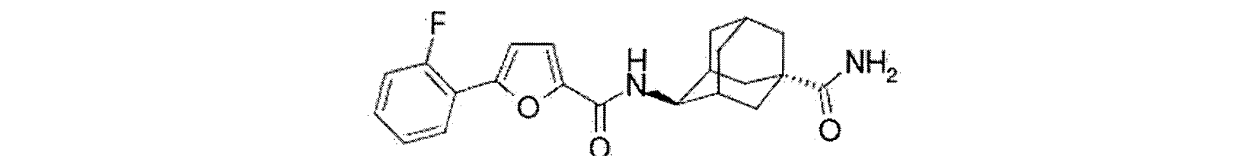


- 30 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)furan-2-carboxamida (del Ejemplo de Preparación 2) y ácido 3,4-difluorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 90 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,49 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,09 (m, 5H), 1,96 (s, 2H), 1,93~1,70 (dd, 4H)

- 35 **Ejemplo 30.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-fluorofenil)furan-2-carboxamida (A: VII, X: O, R1: grupo 2-fluorofenilo)

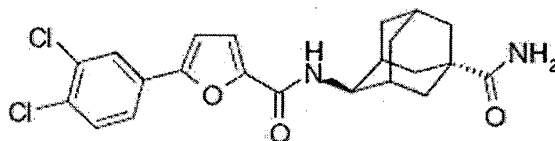
40 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)furan-2-carboxamida (del Ejemplo de Preparación 2) y ácido 2-fluorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 90 %).



- 45 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)furan-2-carboxamida (del Ejemplo de Preparación 2) y ácido 2-fluorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 90 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,80 (t, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,12 (m, 5H), 1,99 (s, 2H), 1,94~1,70 (dd, 4H)

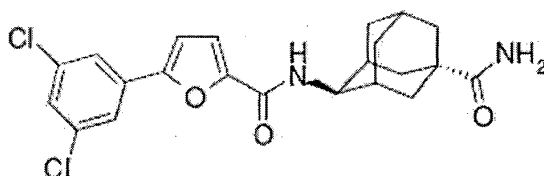
Ejemplo 31. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3,4-diclorofenil)furan-2-carboxamida (A: VII, X: O, R1: grupo 3,4-diclorofenilo)



5 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)furan-2-carboxamida (del Ejemplo de Preparación 2) y ácido 3,4-diclorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 83 %).

10 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,76 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,13 (s, 1H), 2,07 (q, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,93~1,70 (dd, 4H)

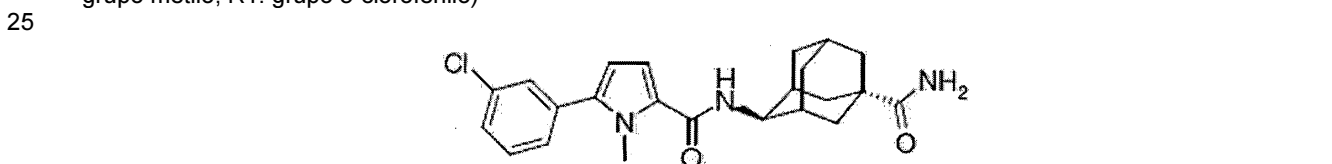
Ejemplo 32. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3,5-diclorofenil)furan-2-carboxamida (A: VII, X: O, R1: grupo 3,5-diclorofenilo)



15 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)furan-2-carboxamida (del Ejemplo de Preparación 2) y ácido 3,5-diclorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 85 %).

20 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,55 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,14 (s, 1H), 2,07 (q, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,94~1,70 (dd, 4H)

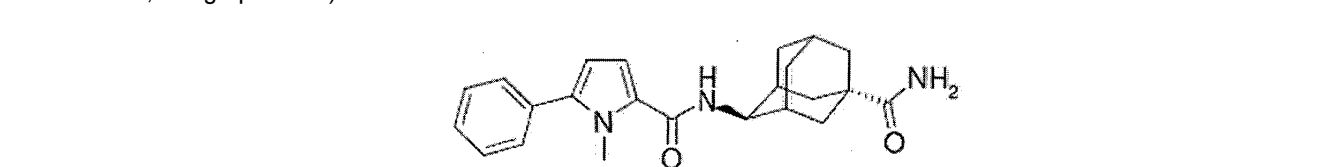
Ejemplo 33. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-clorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (A: VII, X: N-Y, Y: grupo metilo, R1: grupo 3-clorofenilo)



30 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (del Ejemplo de Preparación 3) y ácido 3-clorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 85 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,35 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,04 (m, 5H), 1,93 (s, 2H), 1,88~1,67 (dd, 4H)

Ejemplo 34. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metil-5-fenilpirrol-2-carboxamida (A: VII, X: N-Y, Y: grupo metilo, R1: grupo fenilo)

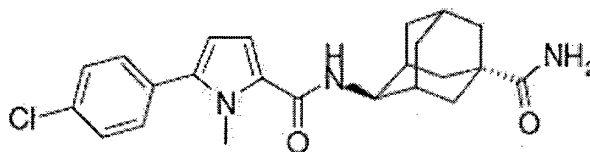


40 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (del Ejemplo de Preparación 3) y ácido 3-clorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 90 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,43 (m, 5H), 6,64 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,08 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,89~1,60 (dd, 4H)

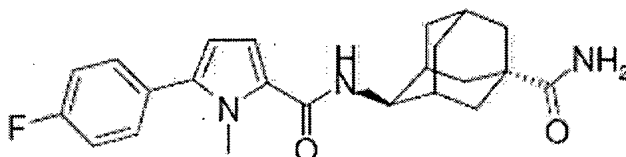
45

Ejemplo 35. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-clorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (A: VII, X: N-Y, Y: grupo metilo, R1: grupo 4-clorofenilo)



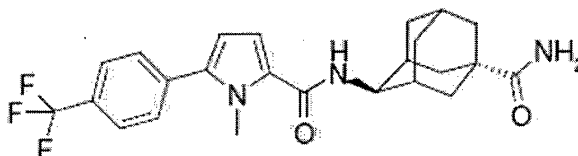
5 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (del Ejemplo de Preparación 3) y ácido 4-clorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 85 %).
 10 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,41 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,08 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,88~1,66 (dd, 4H)

Ejemplo 36. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-fluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (A: VII, X: N-Y, Y: grupo metilo, R1: grupo 4-fluorofenilo)



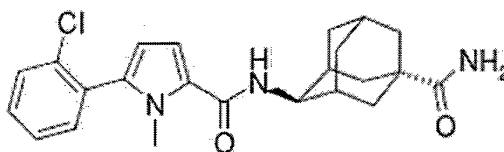
15 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (del Ejemplo de Preparación 3) y ácido 4-fluorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 87 %).
 20 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,13 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,08 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,89~1,66 (dd, 4H)

Ejemplo 37. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-carboxamida (A: VII, X: N-Y, Y: grupo metilo, R1: grupo trifluorofenilo)



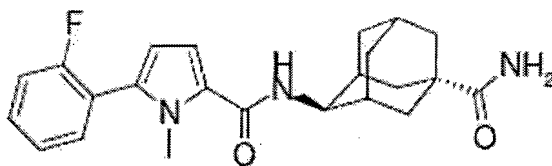
25 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (del Ejemplo de Preparación 3) y ácido 4-trifluoro-fenilborónico como un material de partida (rendimiento: 80 %).
 30 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,69 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,08 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,89~1,67 (dd, 4H)

Ejemplo 38. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-clorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (A: VII, X: N-Y, Y: grupo metilo, R1: grupo 2-clorofenilo)



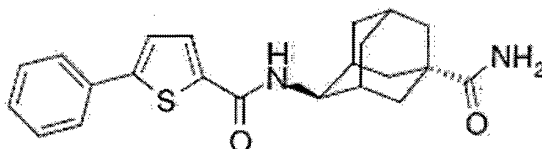
40 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (del Ejemplo de Preparación 3) y ácido 2-clorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 90 %).
 45 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,48 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,08 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,90~1,66 (dd, 4H)

Ejemplo 39. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-fluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (A: VII, X: N-Y, Y: grupo metilo, R1: grupo 2-fluorofenilo)



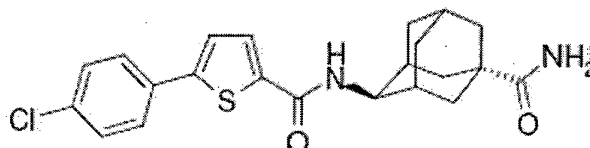
5 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (del Ejemplo de Preparación 3) y ácido 2-fluorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 87 %).
 10 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,38 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,08 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,89~1,66 (dd, 4H)

Ejemplo 40. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-feniltiofen-2-carboxamida (A: VII, X: S, R1: grupo fenilo)



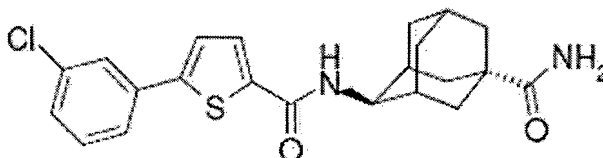
15 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)tiofen-2-carboxamida (Ejemplo de Preparación 4) y ácido fenilborónico como un material de partida (rendimiento: 90 %).
 20 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,64 (d, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,09 (m, 5H), 1,95 (s, 2H), 1,89~1,68 (dd, 4H)

Ejemplo 41. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-clorofenil)tiofen-2-carboxamida (A: VII, X: S, R1: grupo 4-clorofenilo)



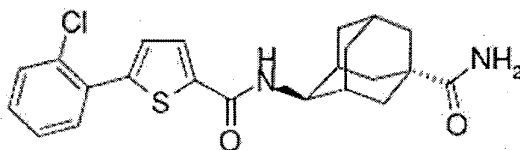
25 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)tiofen-2-carboxamida (Ejemplo de Preparación 4) y ácido 4-clorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 90 %).
 30 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,55 (d, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,08 (m, 5H), 1,95 (s, 2H), 1,88~1,68 (dd, 4H)

Ejemplo 42. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-clorofenil)tiofen-2-carboxamida (A: VII, X: S, R1: grupo 3-clorofenilo)



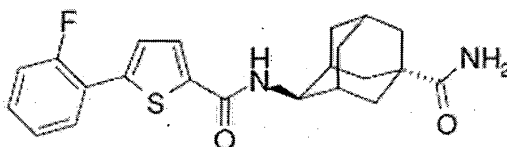
40 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)tiofen-2-carboxamida (Ejemplo de Preparación 4) y ácido 3-clorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 85 %).
 45 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,61 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,09 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,88~1,68 (dd, 4H)

Ejemplo 43. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-clorofenil)ltiofen-2-carboxamida (A: VII, X: S, R1: grupo 2-clorofenilo)



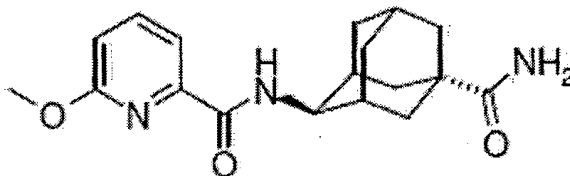
5 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)tiofen-2-carboxamida (Ejemplo de Preparación 4) y ácido 2-clorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 87 %).
 10 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,53 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 6,22 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,08 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,88~1,67 (dd, 4H)

Ejemplo 44. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-fluorofenil)ltiofen-2-carboxamida (A: VII, X: S, R1: grupo 2-fluorofenilo)



15 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 25 usando ácido 5-bromo-N-(5-carbamoil-2-adamantil)tiofen-2-carboxamida (Ejemplo de Preparación 4) y ácido 2-fluorofenilborónico como un material de partida (rendimiento: 85 %).
 20 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,65 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,21 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,08 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,89~1,67 (dd, 4H)

Ejemplo 45. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-metoxipiridin-2-carboxamida (A: II, R1: grupo metoxi)

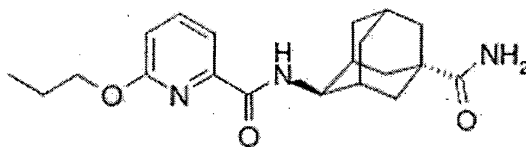


25 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-hidroxipiridin-2-carboxamida se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo de Preparación 2 usando ácido 6-hidroxi piridin-2-carboxílico como un material de partida.
 30

100 mg de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-hidroxipiridin-2-carboxamida se disolvieron en DMF y después se añadieron al mismo 67 mg de yoduro de metilo y 87 mg de K₂CO₃ y se agitó durante 12 horas. Después de que el DMF se seicara a presión reducida, se añadieron acetato de etilo y agua al producto resultante para producir una separación de capas. La capa orgánica se recogió y se secó sobre MgSO₄ y después se filtró y se destiló a presión reducida.
 35

El producto resultante se purificó usando una cromatografía en tubo (MC:MeOH = 19:1, (v/v)) para producir 78 mg de un producto sólido blanco.
 40 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,36 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,21 (s, 2H), 2,17 (s, 1H), 2,08 (m, 4H), 1,95 (s, 2H), 1,93~1,54 (dd, 4H)

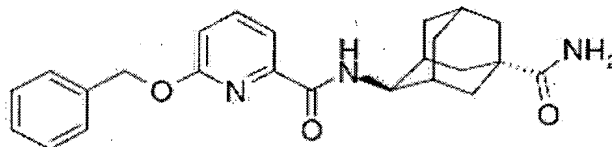
Ejemplo 46. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-propoxipiridin-2-carboxamida (A: II, R1: grupo propoxi)



45 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 45 usando N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-hidroxipiridin-2-carboxamida (un intermedio del Ejemplo 45) y yoduro de propilo como un material de partida (rendimiento: 80 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,35 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,23 (d, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,17 (s, 1H), 2,06 (m, 4H), 1,95 (s, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,69 (d, 2H), 1,05 (3, 3H)

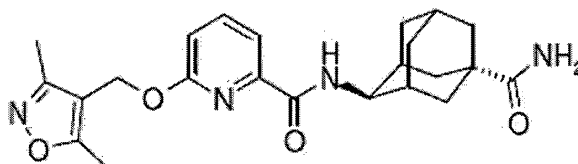
Ejemplo 47. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-fenilmetoxipiridin-2-carboxamida (A: II, R1: grupo fenilmetoxi)



El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 45 usando N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-hidroxipiridin-2-carboxamida (un intermedio del Ejemplo 45) y bromuro de bencilo como un material de partida (rendimiento: 78 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,20 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,43~7,30 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,17 (s, 2H), 2,05 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,80~1,62 (dd, 4H)

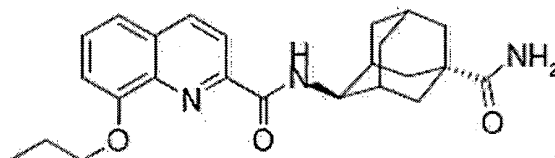
Ejemplo 48. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]piridin-2-carboxamida (A: II, R1: grupo dimetil oxazolil metoxi)



El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 45 usando N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-hidroxipiridin-2-carboxamida (un intermedio del Ejemplo 45) y 4-clorometil-3,5-dimetil-isoxazol como un material de partida (rendimiento: 75 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,20 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,26 (d, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 2,08 (m, 5H), 1,96 (s, 2H), 1,92~1,70 (dd, 4H)

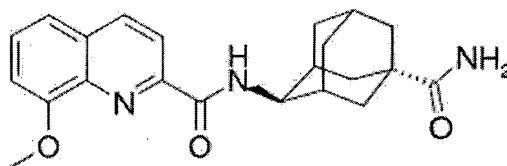
Ejemplo 49. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-propoxiquinolin-2-carboxamida (A: III, R1: grupo propoxi)



100 mg de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-hidroxiquinolin-2-carboxamida (Ejemplo 20) se disolvieron en DMF y después se añadieron al mismo 70 mg de yoduro de propilo y 76 mg de K₂CO₃ y se agitó durante 12 horas. Después de que el DMF se secase a presión reducida a partir de la misma, se añadieron acetato de etilo y agua al producto de reacción para producir una separación de capas. La capa orgánica se recogió y se secó sobre MgSO₄ y después se filtró y se destiló a presión reducida. El compuesto obtenido de esta manera se purificó a través de una cromatografía en tubo (MC:MeOH = 19:1, (v/v)) para producir 70 mg de un producto sólido blanco.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,04 (d, 1H), 8,29 (q, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,17 (t, 2H), 2,25 (s, 2H), 2,09 (m, 9H), 1,97 (m, 2H), 1,70 (d, 2H), 1,21 (t, 3H)

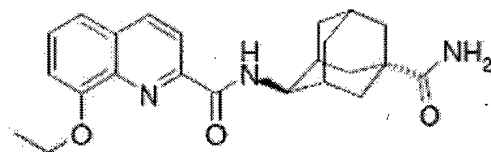
Ejemplo 50. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-metoxiquinolin-2-carboxamida (A: II, R1: grupo metoxi)



El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 49 usando N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-hidroxiquinolin-2-carboxamida (Ejemplo 20) y yoduro de metilo como un material de partida (rendimiento: 85 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,78 (d, 1H), 8,30 (q, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,30 (s, 2H), 2,10 (m, 7H), 1,97 (s, 2H), 1,70 (d, 2H)

Ejemplo 51. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-etoxiquinolin-2-carboxamida (A: III, R1: grupo etoxi)

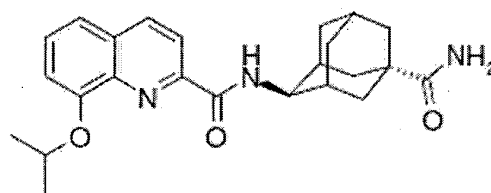


5 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 49 usando N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-hidroxiquinolin-2-carboxamida (Ejemplo 20) y yoduro de etilo como un material de partida (rendimiento: 85 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,03 (d, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,28 (m, 3H), 2,26 (s, 2H), 2,10 (m, 7H), 1,97 (s, 2H), 1,72 (d, 2H), 1,62 (t, 3H)

10

Ejemplo 52. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-iloiquinolin-2-carboxamida (A: III, R1: grupo 1-metiletoxi)

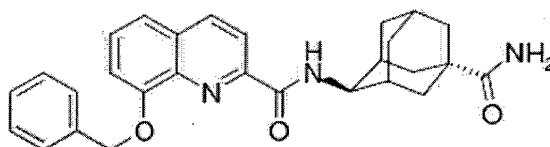


15 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 49 usando N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-hidroxiquinolin-2-carboxamida (Ejemplo 20) y 2-bromopropano como un material de partida (rendimiento: 80 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,04 (d, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,29 (d, 1H), 2,26 (s, 2H), 2,13 (m, 7H), 1,97 (s, 2H), 1,72 (d, 2H), 1,50 (d, 6H)

20

Ejemplo 53. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-bencilmetoxiquinolin-2-carboxamida (A: III, R1: grupo bencilmetoxi)



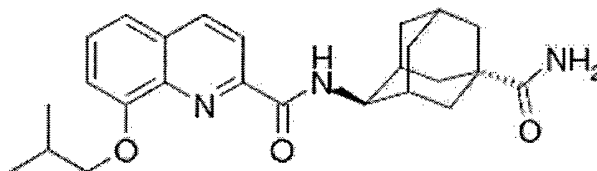
25

El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 49 usando N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-hidroxiquinolin-2-carboxamida (Ejemplo 20) y bromuro de bencilo como un material de partida (rendimiento: 85 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,90 (d, 1H), 8,31 (q, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,30 (s, 3H), 4,28 (d, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,07 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,91~1,57 (dd, 4H)

30

Ejemplo 54. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-(2-metilpropoxi)quinolin-2-carboxamida (A: III, R1: grupo metilpropoxi)



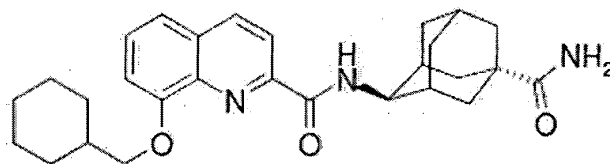
35

El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 49 usando N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-hidroxiquinolin-2-carboxamida (Ejemplo 20) y 1-bromo-2-metilpropano como un material de partida (rendimiento: 85 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,03 (d, 1H), 8,27 (q, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,96 (d, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,08 (m, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,69 (d, 2H), 1,17 (d, 6H)

40

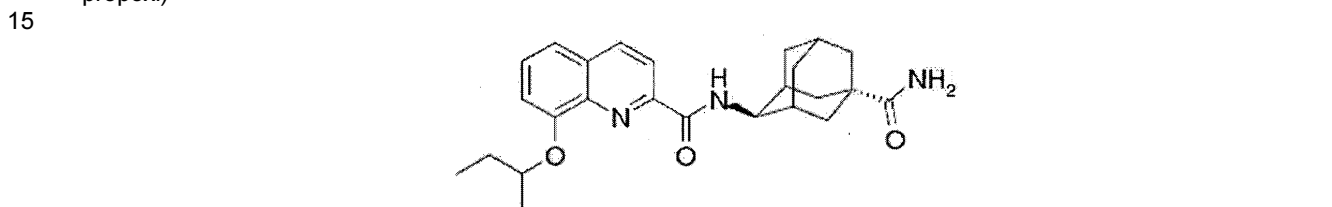
Ejemplo 55. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-(ciclohexilmetoxi)quinolin-2-carboxamida (A: III, R1: grupo ciclohexil metoxi)



5 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 49 usando N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-hidroxiquinolin-2-carboxamida (Ejemplo 20) y bromuro de ciclohexilo como un material de partida (rendimiento: 87 %).

10 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,97 (d, 1H), 8,29 (q, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,99 (d, 2H), 2,25 (s, 2H), 2,10 (m, 11H), 1,97 (s, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 1,24 (m, 4H)

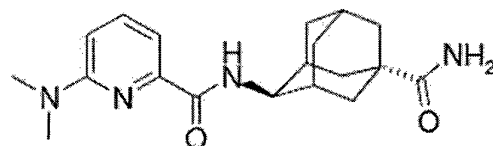
Ejemplo 56. Síntesis de 8-butan-2-iloxi-N-(5-carbamoil-2-adamantil)quinolin-2-carboxamida (A: III, R1: grupo 1-metil propoxi)



20 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 49 usando N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-hidroxiquinolin-2-carboxamida (Ejemplo 20) y 2-bromobutano como un material de partida (rendimiento: 85 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,07 (d, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,64 (q, 1H), 4,33 (d, 1H), 2,27 (s, 2H), 2,09 (m, 7H), 1,99 (s, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,49 (d, 3H), 1,12 (t, 3H)

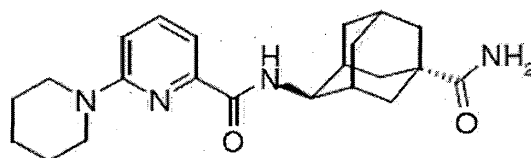
25 **Ejemplo 57.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(dimetilamino)piridin-2-carboxamida (A: II, R1: grupo dimetilamino)



30 100 mg de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-cloropiridin-2-carboxamida (del Ejemplo de Preparación 5) se disolvieron en DMF y después se añadieron al mismo 34 mg de dietilamina y la mezcla resultante se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 75 °C durante 10 minutos. Se añadieron 10 ml de acetato de etilo al producto de reacción, que se lavó después con agua y salmuera. La solución orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ y después se filtró y se destiló a presión reducida. El producto obtenido de esta manera se purificó con LC prep para producir 50 mg del compuesto del título.

35 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,56 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,61 (a, 1H), 5,26 (a, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,13 (s, 6H), 2,19~1,92 (m, 11H), 1,67 (d, 2H)

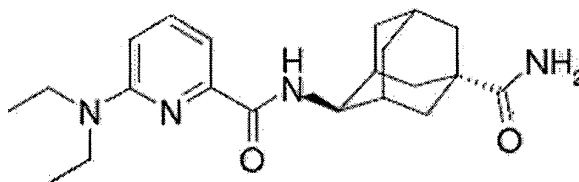
40 **Ejemplo 58.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-piperidin-1-il-piridin-2-carboxamida (A: II, R1: grupo piperidina)



45 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 57 usando N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-cloropiridin-2-carboxamida (Ejemplo de Preparación 5) y piperidina como un material de partida (rendimiento: 80 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,50 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,62 (a, 1H), 5,23 (a, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 2,22~1,91 (m, 11H), 1,67 (d, 2H), 0,89 (m, 6H)

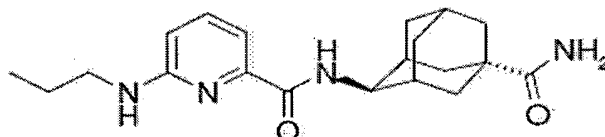
5 **Ejemplo 59.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(dietilamino)piridin-2-carboxamida (A: II, R1: grupo dietilamino)



10 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 57 usando N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-cloropiridin-2-carboxamida (Ejemplo de Preparación 5) y dietilamina como un material de partida (rendimiento: 80 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,60 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 5,62 (a, 1H), 5,28 (a, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,53 (m, 4H), 2,17~1,91 (m, 11H), 1,67 (d, 2H), 1,22 (t, 6H)

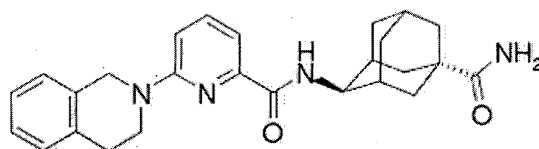
15 **Ejemplo 60.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(propilamino)piridin-2-carboxamida (A: II, R1: grupo propilamino)



20 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 57 usando N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-cloropiridin-2-carboxamida (Ejemplo de Preparación 5) y propilamina como un material de partida (rendimiento: 50 %).

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,50 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,66 (a, 1H), 5,42 (a, 1H), 4,64 (a, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,24~1,94 (m, 11H), 1,71 (d, 4H), 1,04 (t, 3H)

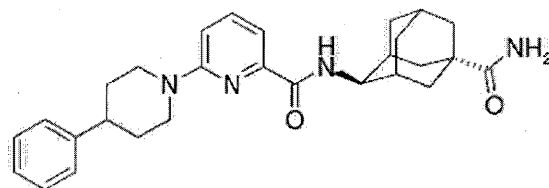
25 **Ejemplo 61.** Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)piridin-2-carboxamida (A: II, R1: grupo 3,4-dihidro-1H-isoquinolina)



30 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 57 usando N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-cloropiridin-2-carboxamida (Ejemplo de Preparación 5) y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina como un material de partida (rendimiento: 83 %).

35 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,55 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,23~7,17 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 5,63 (a, 1H), 5,29 (a, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,88 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,21~1,97 (m, 11H), 1,72 (m, 2H)

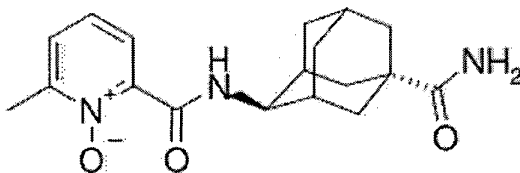
Ejemplo 62. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(4-fenilpiperidin-1-il)piridin-2-carboxamida (A: II, R1: grupo fenil piperidina)



40 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 57 usando N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-cloropiridin-2-carboxamida (Ejemplo de Preparación 5) y 4-fenilpiperidina como un material de partida (rendimiento: 85 %).

45 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,46 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,50(d, 1H), 7,33~7,22(m, 5H), 6,88(d, 1H), 5,66(a, 1H), 5,44(a, 1H), 4,44(d, 2H), 4,20(d, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,02(t, 2H), 2,79(t, 1H), 2,18(s, 2H), 2,05~1,64(m, 13H)

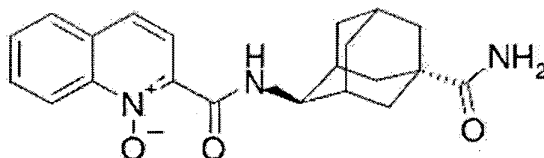
Ejemplo 63. N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-metil-1-oxidopiridin-1-ilo-2-carboxamida (A: V, R1: grupo metilo)



5 50 mg de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-metilpiridin-2-carboxamida (Ejemplo 15) se disolvieron en metanol y después se añadieron al mismo 200 mg de hexahidrato de bisonoperoxi ftalato de magnesio (MMPP) y se agitó a 65 °C durante 3 horas. Después de la adición de acetato de etilo, el producto de reacción se filtró usando Celite. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y después se filtró y se destiló a presión reducida. El compuesto obtenido de esta manera se purificó usando una cromatografía en tubo (MC:MeOH = 19:1, (v/v)) para producir 34 mg de un producto sólido blanco.
 10 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 12,05 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,31 (d, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,20 (s, 2H), 2,08 (m, 7H), 1,94 (s, 2H), 1,65 (d, 2H)

Ejemplo 64. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-oxoquinolin-1-ilo-2-carboxamida (A: VI, R1: H)

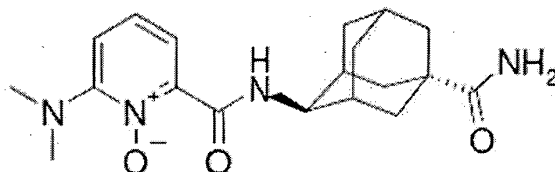
15



El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que se sintetizó el compuesto del título del Ejemplo 63 usando N-(5-carbamoil-2-adamantil)quinolin-2-carboxamida (Ejemplo 18) como un material de partida (rendimiento: 65 %).
 20 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 12,15 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,73 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,37 (d, 1H), 2,26 (s, 2H), 2,09 (m, 7H), 1,97 (s, 2H), 1,69 (d, 2H)

Ejemplo 65. Síntesis de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(dimetilamino)-1-oxidopiridin-1-ilo-2-carboxamida (A: V, R1: grupo dimetilamino)

25



27 mg de N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(dimetilamino)piridin-2-carboxamida (Ejemplo 57) se disolvieron en metanol y después se añadieron al mismo 150 mg de hexahidrato de bisonoperoxi ftalato de magnesio (MMPP) y se agitó a 65 °C durante 3 horas. Los sólidos en el reactor se filtraron y se lavaron con metanol en PolaPak Rxn CX. A partir del producto resultante, se disolvió un producto deseado usando NH₃ (7 N en MeOH) y la solución resultante se destiló a presión reducida. La sustancia de esta manera se purificó usando una cromatografía en tubo (MC:MeOH = 19:1, (v/v)) para producir 15 mg de un producto sólido blanco.
 30
 35 RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,84 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,65 (s, 6H), 2,22 (s, 2H), 2,09 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,85~1,72 (dd, 4H)

Ejemplos Experimentales: Ensayos para la actividad farmacológica

40 Con el compuesto de Fórmula Química I y la sal ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, la actividad para inhibir la 11β-HSD1 se ensayó de las siguientes maneras:

(1) Fuente de enzima

45 Un ADNc (humano: N.º de Acceso U12978,2; ratón: N.º de Acceso NM_008288,2) que codifica la secuencia de aminoácidos de longitud completa de la 11β-HSD1 en un humano y en un ratón se incorporó en pMSCVpuro (de Clontech. Co. Ltd.), un vector de expresión de células de mamífero para la producción de un retrovirus, y el producto resultante se introdujo en una célula GP2-293 (de Clontech. Co. Ltd.), una línea celular de empaquetamiento de retrovirus junto con el vector pVSV-G (de Clontech. Co. Ltd.) usando un reactivo Lipotamina plus (de Invitrogen Co. Ltd.) de acuerdo con el método expuesto en el apéndice (usando un kit de ensayo de cortisol HTRF de Cisbio assays Co., Ltd., N.º de catálogo 62CO2PEB) y se estabilizó durante 48 horas. A partir de entonces, los virus que se
 50

obtenían de esas células se usaron para infectar células CHO-K1 (de Korean Cell Line Bank, KCLB n.º 10061) y en 24 horas, las células se trataron con 10 µg/ml de pumicina (de Sigma Co. Ltd.) durante dos semanas para producir un sistema celular estabilizado en el que cada 11β-HSD1 en humanos o en ratones se sobre-expresaba. Cuando las células se estaban manteniendo, se pusieron 5 µg/ml de puromicina en el medio y se usaron (RPMI (Gibco), 37 °C).

5 Material de referencia: The EMBO Journal (2008) 27,642 - 653

(2) Medición de la constante de inhibición de la enzima

10 Las células obtenidas con 11b-HSD1 en un humano y en un ratón sobre-expresándose se sub-cultivaron en una placa de 96 pocillos siendo un número de células 3×10^4 células por pocillo y se estabilizaron durante 24 horas [RPMI (Gibco), a 37 °C, usándose en 5 días después de descongelar]. Después de que un medio se diluyera con DMSO incluyendo 160 nM de cortisona (de Sigma Co. Ltd.) y un compuesto de ensayo a una concentración diferente se pusiera en cada pocillo en una cantidad de 200 µl, el pocillo se cultivó en un cultivador celular a 37 °C
15 durante 3 horas. 10 µl de la solución cultivada se pusieron en una placa de 384 pocillos y la cantidad de cortisol conforme se generaba se medía usando un kit de cortisol (de Cisbio International Co. Ltd., ensayo HTRF) de acuerdo con el método expuesto en el manual adjunto.

20 Como un grupo control, se pusieron 160 nM de cortisona y un 1 % de DMSO en un pocillo correspondiente. El valor de fondo se obtuvo a partir de un pocillo que incluía solamente 160 nM de cortisona y un 1 % de DMSO sin células igual que el grupo control. El cálculo de un nivel de % de inhibición se realizó siguiendo el manual adjunto.

Material de referencia: The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Volumen 104, Publicaciones 3-5, mayo de 2007, páginas 123-129

25 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Volumen 19, Publicación 10, 15 de mayo de 2009, páginas 2674-2678

Igual que el método de análisis como se indica anteriormente, la eficiencia para inhibir la 11b-HSD1 se calculó como IC₅₀ y los resultados se muestran en la Tabla 1:

30

[Tabla 1]

La constante de inhibición de la enzima 11 b HSD1 en humanos y ratones		
compuesto	IC ₅₀ de 11b-HSD1 humana (nM)	IC ₅₀ de 11b-HSD1 de ratón (nM)
Ejemplo 1	+++	+++
Ejemplo 2	+++	++
Ejemplo 3	+++	+
Ejemplo 4	+++	++
Ejemplo 6	+	+
Ejemplo 7	+	+
Ejemplo 8	++	+
Ejemplo 12	+	+
Ejemplo 13	++	+
Ejemplo 15	+++	++
Ejemplo 16	+	+
Ejemplo 17	+	+
Ejemplo 18	+++	+++
Ejemplo 19	+++	+++
Ejemplo 21	+++	+++
Ejemplo 22	++	+
Ejemplo 23	++	++
Ejemplo 24	+++	++
Ejemplo 25	+++	+++
Ejemplo 26	+++	+++
Ejemplo 27	+++	+++
Ejemplo 28	+++	++
Ejemplo 29	+++	++

Ejemplo 30	+++	+++
Ejemplo 31	+++	++
Ejemplo 32	+++	++
Ejemplo 33	+++	+++
Ejemplo 34	+++	+++
Ejemplo 35	+++	++
Ejemplo 36	+++	+++
Ejemplo 37	+++	++
Ejemplo 38	+++	+++
Ejemplo 39	+++	+++
Ejemplo 40	+++	+++
Ejemplo 41	+++	++
Ejemplo 42	+++	+++
Ejemplo 43	+++	+++
Ejemplo 44	+++	+++
Ejemplo 45	+++	++
Ejemplo 46	+++	+++
Ejemplo 47	+++	++
Ejemplo 48	+++	ND
Ejemplo 49	+++	++
Ejemplo 50	+++	++
Ejemplo 51	+++	+++
Ejemplo 52	+++	++
Ejemplo 53	+++	+
Ejemplo 54	+++	+
Ejemplo 56	+++	++
Ejemplo 57	+++	+++
Ejemplo 58	+++	+++
Ejemplo 59	+++	+++
Ejemplo 60	+++	+++
Ejemplo 61	+++	+++
Ejemplo 62	+++	++
Ejemplo 63	++	+
Ejemplo 64	+	++
Ejemplo 65	+++	++
+++ : IC50 <100 nM, ++ : 100 nM < IC50 < 500 nM, + : 500 nM < IC50		

3) ensayo *ex vivo* PD

- 5 El compuesto preparado se administró oralmente a un ratón (C57B1/6, oriente de 8 semanas de edad, aproximadamente 25 g, macho) y en una cantidad de tiempo adecuada (2 horas, 6 horas, 12 horas, 16 horas y 24 horas), el ratón se sacrificó y se obtuvieron alrededor de 30 a 40 mg de los tejidos de la grasa abdominal y del hígado. A 500 μ l de un medio (RPMI, Gibco) que incluye 1 μ M de cortisona (de Sigma Co. Ltd.) y 400 μ M de NADPH (de Sigma Co. Ltd.) se añadió el tejido como se obtuvo (30-40 mg), que reaccionó después en un cultivador celular a 37 °C durante 3 horas. Después de que se tomaran 50 μ l de la solución reaccionada y se diluyeran con medio
- 10 DMEM a una relación de volumen 1/10, la cantidad de cortisol que estaba generándose se midió usando un kit de cortisol (Assay designs Co. Ltd., kit ELISA) de acuerdo con el método expuesto en el manual adjunto. A partir de los resultados que estaban midiéndose, se obtuvo el grado de inhibición por la conversión en comparación con el grupo vehículo (vehículo: DMSO al 5 % + cremóforo al 5 % en dw, siendo la cantidad proporcional al peso corporal, es

decir, la administración se realizó al mismo volumen que el fármaco a introducirse).

Material de referencia: Publicado el 15 de agosto, 2005 // JEM vol. 202 n.º 4 517-527 The Rockefeller University Press

5 % de inhibición = $\{(la\ cantidad\ de\ cortisol\ del\ grupo\ vehículo - la\ cantidad\ del\ cortisol\ del\ grupo\ con\ el\ compuesto\ que\ estaba\ administrándose)/(la\ cantidad\ de\ cortisol\ del\ grupo\ vehículo)\} \times 100$

De acuerdo con el método anteriormente analizado, la eficiencia para inhibir la 11b-HSD1 del compuesto de ensayo en el órgano diana se calculó como valores de % de inhibición, que se muestran en la Tabla 2 y la Tabla 3:

10

[Tabla 2]

Valores de % de inhibición de la enzima 11b-HSD1 en la grasa y en el hígado (10 mg/kg, 2 h)		
Compuesto	% de inhibición de 11b-HSD1 en la grasa	% de inhibición de 11b-HSD1 en el hígado
Ejemplo 1	91 %	85 %
Ejemplo 2	84 %	68 %
Ejemplo 18	58 %	62 %
Ejemplo 19	51 %	50 %
Ejemplo 64	51 %	61 %

[Tabla 3]

Valores de % de inhibición de la enzima 11b-HSD1 en la grasa y en el hígado (20 mg/kg, 6 h)		
Compuesto	% de inhibición de 11b-HSD1 en la grasa	% de inhibición de 11b-HSD1 en el hígado
Ejemplo 1	83 %	70 %
Ejemplo 2	85 %	44 %
Ejemplo 18	65 %	61 %
Ejemplo 26	71 %	47 %
Ejemplo 27	80 %	65 %
Ejemplo 30	72 %	69 %
Ejemplo 34	96 %	92 %
Ejemplo 38	98 %	98 %
Ejemplo 39	98 %	96 %
Ejemplo 40	63 %	38 %
Ejemplo 43	70 %	59 %
Ejemplo 64	57 %	48 %

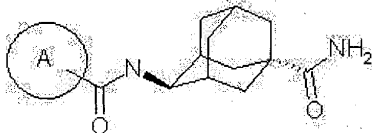
15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula Química I, su racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

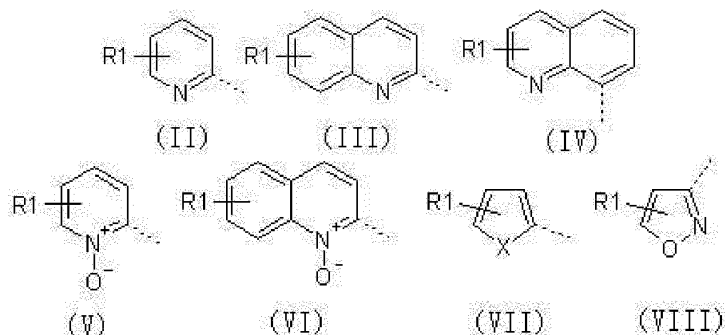
5

[Fórmula Química I]



en el que el anillo A es un grupo arilo o un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en las Fórmulas Químicas (II) a (VIII):

10



en las cuales X es O, S o N-Y,

15

Y se selecciona del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5 y un grupo alquilo cíclico de C3 a C5,

R1, que está unido a uno cualquiera de los carbonos aromáticos del anillo A, se selecciona del grupo que consiste en H; un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5; un grupo alquilo cíclico de C3 a C5; O-R3; -N(R4)R5; y un grupo fenilo, grupo piridina, grupo furano, grupo tiazol, grupo tiofeno, grupo hidro-1H-isoquinolina y grupo isoxazol, estando de uno a tres átomos de hidrógeno sustituidos con R2,

20

R2 se selecciona del grupo que consiste en H, un átomo halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5, un grupo alquilo cíclico de C3 a C5, un grupo trifluorometilo, un grupo nitro, -O-R6 y -N(R7)R8;

25

R3 se selecciona del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C4, un grupo alquilo cíclico de C3 a C5, un -CH₂-alquilo cíclico de C5 a C6, un -CH₂-arilo de C6 a C10 y un -CH₂-heteroarilo de C2 a C8 con al menos uno de O, N y S en el anillo aromático;

30

R4 y R5, que son iguales o diferentes el uno del otro, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5, o R4 y R5 se unen para formar un anillo de 5-7 miembros, en donde el anillo de 5-7 miembros es uno no sustituido o tiene un grupo fenilo como un sustituyente;

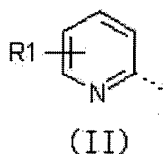
35

R6 se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C3; y

R7 y R8, que son iguales o diferentes el uno del otro, se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C3, o R7 y R8 se unen para formar un anillo de 5-7 miembros.

2. El compuesto, su racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es un grupo heteroarilo de Fórmula Química (II):

35



40

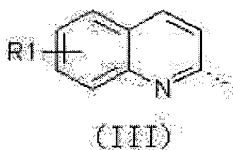
en la que R1, según está unido a uno cualquiera de los carbonos aromáticos del anillo A, se selecciona del grupo que consiste en H, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5, -O-R3, N(R4)R5 y 3,4-dihidro-1H-isoquinolina;

R3 es un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C4, -CH₂-arilo de C6 a C10 o -CH₂-heteroarilo de C2 a C8 que tiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en O, N y S en el anillo aromático;

45

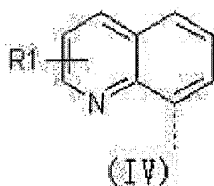
R4 y R5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5 o R4 y R5 se unen para formar un anillo de 5-7 miembros, en donde el anillo de 5-7 miembros es uno no sustituido o tiene un grupo fenilo como un sustituyente.

3. El compuesto, su racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es un grupo heteroarilo de Fórmula Química (III):



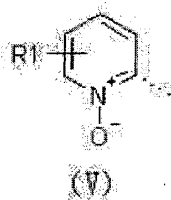
5 en la que R1, según está unido a uno cualquiera de los átomos de carbono del anillo A, es H u O-R3; y R3 es un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C4, -CH₂-arilo de C6 a C10 o un -CH₂-alquilo cíclico de C5 a C6.

10 4. El compuesto, su racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es un grupo heteroarilo de Fórmula Química (IV):



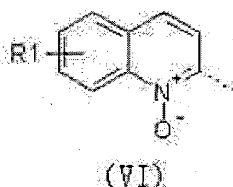
15 en la que R1, según está unido a uno cualquiera de los átomos de carbono del anillo A, es H o un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5.

20 5. El compuesto, su racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es un grupo heteroarilo de Fórmula Química (V):



25 en la que R1, según está unido a uno cualquiera de los átomos de carbono del anillo A, es H, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5 o -N(R4)R5; R4 y R5, que son iguales o diferentes el uno del otro, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5.

30 6. El compuesto, su racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es un grupo heteroarilo de Fórmula Química (VI):



en la que R1, según está unido a uno cualquiera de los átomos de carbono del anillo A, es H o un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5.

35 7. El compuesto, su racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es un grupo heteroarilo de Fórmula Química (VII):



(VII)

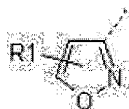
en la que X es O, S o N-Y;

Y es un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5;

5 R1, según está unido a uno cualquiera de los carbonos aromáticos del anillo A, es H, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5, un grupo fenilo estando de uno a tres átomos de hidrógeno sustituidos con R2 o un grupo tiofeno;

R2 es H, un átomo halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5, un grupo nitro o un grupo alcoxi de C1 a C3.

10 8. El compuesto, su racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A es un grupo heteroarilo de Fórmula Química (VIII):



(VIII)

15 en la que R1, según está unido a uno cualquiera de los carbonos aromáticos del anillo A, puede ser H, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5, un fenilo, estando uno a tres átomos de hidrógeno sustituidos con R2, un furano o un grupo tiofeno, un grupo tiazol, estando uno a tres átomos de hidrógeno sustituidos con R2 o un grupo hidroxilo; y R2 es H, un átomo halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C5 o un grupo alcoxi de C1 a C3.

20 9. El compuesto, su racemato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de 5-carbamoil adamantan-2-il amida se selecciona del grupo que consiste en:

- 25 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-fenilfuran-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-clorofenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-nitrofenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-metilfenil)furan-2-carboxamida,
 5-t-butil-N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 30 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-metilfenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-metoxifenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-metoxifenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(furan-3-il)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 35 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(tiofen-3-il)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-fluorofenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-clorofenil)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,2-oxazol-3-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-metilpiridin-2-carboxamida,
 40 N-(5-carbamoil-2-adamantil)piridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metilpirrol-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)quinolin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)quinolin-8-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-hidroxiquinolin-2-carboxamida,
 45 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-tiofen-2-il-tiofen-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)tiofen-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-4-metiltiofen-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-metiltiofen-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-fluorofenil)furan-2-carboxamida,
 50 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-clorofenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-clorofenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3,4-difluorofenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-fluorofenil)furan-2-carboxamida,

- 5 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3,4-diclorofenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3,5-diclorofenil)furan-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-clorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metil-5-fenilpirrol-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-clorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-fluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-clorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-fluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida,
 10 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-feniltiofen-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(4-clorofenil)tiofen-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(3-clorofenil)tiofen-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-clorofenil)tiofen-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-5-(2-fluorofenil)tiofen-2-carboxamida,
 15 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-metoxipiridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-propoxipiridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-fenilmetoxipiridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]piridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-propoxiquinolin-2-carboxamida,
 20 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-metoxiquinolin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-etoxiquinolin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-propan-2-iloxiquinolin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-bencilmetoxiquinolin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-(2-metilpropoxi)quinolin-2-carboxamida,
 25 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-8-(ciclohexilmetoxi)quinolin-2-carboxamida,
 8-butan-2-iloxi-N-(5-carbamoil-2-adamantil)quinolin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(dimetilamino)piridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-piperidin-1-ilpiridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(dietilamino)piridin-2-carboxamida,
 30 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(propilamino)piridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)piridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(4-fenilpiperidin-1-il)piridin-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-metil-1-oxidopiridin-1-io-2-carboxamida,
 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-1-oxidoquinolin-1-io-2-carboxamida y
 35 N-(5-carbamoil-2-adamantil)-6-(dimetilamino)-1-oxidopiridin-1-io-2-carboxamida

10. Una composición farmacéutica, que comprende como un principio activo el compuesto, su racemato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 9.

40 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde comprende adicionalmente un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

45 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la composición se usa para el tratamiento o la prevención de una enfermedad provocada por la modulación anormal de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 o para inhibir la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.

50 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad provocada por la modulación anormal de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 es diabetes, artritis, obesidad, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome metabólico, hipertensión, hiperlipidemia o aterosclerosis.

55 14. El compuesto, su racemato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 9 para su uso en la inhibición de la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 o en la prevención o el tratamiento de una enfermedad provocada por la modulación anormal de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 como un principio activo.

15. El compuesto, su racemato o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad provocada por la modulación anormal de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 es diabetes, artritis, obesidad, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome metabólico, hipertensión, hiperlipidemia o aterosclerosis.