

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 185**

51 Int. Cl.:

C07C 311/29 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2013 PCT/KR2013/004913**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13191396**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2013 E 13806654 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2865664**

54 Título: **Compuesto novedoso que tiene capacidad para inhibir la enzima 11B-HSD1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, método de producción del mismo, y composición farmacéutica que contiene el mismo como principio activo**

30 Prioridad:

20.06.2012 KR 20120066333

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

31.01.2018

73 Titular/es:

**AHN-GOOK PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(33.3%)**

**993-75, Daerim-dong
Yeongdeungpo-guSeoul, 150-953, KR;
INCHEON UNIVERSITY INDUSTRY ACADEMIC
COOPERATION FOUNDATION (33.3%) y
BAMICHEM CO., LTD (33.3%)**

72 Inventor/es:

**HAN, CHEOL KYU;
AUH, JIN;
CHOI, NAM SONG;
HAN, CHANG KYUN;
KIM, TAE-JEONG;
PAE, KAMSA;
SHIN, YOUNG JUNE;
HAN, DONG-OH y
AHN, SOON KIL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 652 185 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

Compuesto novedoso que tiene capacidad para inhibir la enzima 11 β -HSD1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, método de producción del mismo, y composición farmacéutica que contiene el mismo como principio activo

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto novedoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para inhibir la actividad enzimática de 11 β -HSD1, un método de preparación del mismo, y una composición farmacéutica que comprende el mismo como principio activo.

2. Descripción de la técnica relacionada

10 El síndrome metabólico es una enfermedad en aumento particularmente en países avanzados, en Asia, y en países en desarrollo. Esta enfermedad se caracteriza por obesidad, diabetes de tipo II, hiperlipidemia, hipertensión, arteriosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria e insuficiencia renal crónica (C. T. Montague et al. (2000), Diabetes, 49,883-888).

15 El glucocorticoide (cortisol en ser humano y corticosterona en rata y ratón) que se une al receptor de glucocorticoide es una hormona esteroidea encontrada en casi cualquier vertebrado (Dallman MF, Strack AM, Akana SF et al. 1993; Front Neuroendocrinol 14, 303-347).

20 Esta hormona regula las expresiones de las enzimas hepáticas implicadas en la gluconeogénesis para liberar glicerol de adipocitos y aminoácido de músculo, produciendo el aumento del suplemento de sustratos. También se ha informado que el glucocorticoide desempeña una función importante en la diferenciación de precursores de adipocitos en adipocitos maduros que pueden almacenar triglicérido (Bujalska IJ et al. 1999; Endocrinology 140, 3188-3196). Esto implica que el glucocorticoide inducido por "estrés" está profundamente implicado en la enfermedad producida por obesidad abdominal, que es un factor de riesgo importante que causa diabetes de tipo II, hipertensión y enfermedad de las arterias coronarias (Bjorntorp P & Rosmond R 2000; Int. J. Obesity 24, S80-S85).

25 Se confirmó experimentalmente que la actividad de glucocorticoide podría ser controlada al nivel de tejido no solo por la secreción de cortisol, sino también por la interconversión intracelular entre cortisol activo y cortisol inactivo mediada por 11 β -HSD1 (11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1) y 11 β -HSD2 (11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2) (Sandeep TC & Walker BR 2001 Trends in Endocrinol & Metab. 12, 446-453).

30 El glucocorticoide y 11 β -HSD1 son conocidos como factores importantes para la diferenciación de adipocitos. El nivel de ARNm de 11 β -HSD1 es elevado en el tejido adiposo visceral de un paciente con obesidad, en comparación con aquél en el tejido subcutáneo. La expresión en exceso de 11 β -HSD1 en el tejido adiposo de un ratón transgénico está relacionada con la regulación por incremento de la corticosterona en el tejido adiposo, obesidad visceral, sensibilidad a la insulina, diabetes de tipo II, hiperlipidemia e hiperfagia (H. Masuzaki et al. (2001), Science, 294, 2166-2170). Así, puede decirse que 11 β -HSD1 participa principalmente en la obesidad visceral y el síndrome metabólico.

35 En este momento, la 11 β -HSD1 convierte el glucocorticoide inactivo en la forma activa, sugiriendo que desempeña una función importante en la activación del receptor de glucocorticoide en tejidos diana y en regular las concentraciones de glucocorticoide allí.

40 Se ha confirmado que el mecanismo anterior puede ser favorablemente usado para el tratamiento de diabetes y obesidad. Particularmente, se confirmó el efecto del tratamiento cuando se usó el agente antiulceroso carbenoxolona que puede inhibir tanto 11 β -HSD1 como 11 β -HSD2 para el tratamiento. Este tratamiento aumentó la sensibilidad a la insulina, y la 11 β -HSD1 suprimida redujo el nivel de cortisol intracelular, sugiriendo que podría controlarse el efecto de la insulina (Walker BR et al. 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159). La inhibición de 11 β -HSD1 en el ratón inactivado en 11 β -HSD1 debilitó la actividad de la enzima de gluconeogénesis para inducir glucocorticoide y redujo el nivel de glucosa en plasma que responde al estrés u obesidad (Kotelevtsev Y. et al., Proc Natl Acad Sci USA. 1997 Dec 23; 94(26):14924-14929), que indica que la inhibición de 11 β -HSD1 fue eficaz en reducir la glucosa en plasma y la glucosa hepática en diabetes de tipo II. La inhibición de 11 β -HSD1 no solo reduce los síntomas típicos relacionados con la diabetes, sino que tampoco conlleva ningún efecto secundario significativo.

50 En el transcurso del estudio usando el inhibidor no específico carbenoxolona, sin embargo, se observó un efecto secundario tal como aumento de la tensión arterial cuando se inhibió 11 β -HSD2. Así, es necesario desarrollar un inhibidor que tenga selectividad por 11 β -HSD1.

El desarrollo osteológico y la función ósea también están regulados por glucocorticoide. 11 β -HSD1 existe en osteoclastos y osteoblastos humanos. Cuando un voluntario sano se trató con carbenoxolona, el marcador de formación de hueso no mostró cambios, pero se redujo el marcador de resorción ósea (Cooper MS et al 2000; Bone

27, 375-381). La inhibición de la actividad de 11β-HSD1 en hueso puede usarse como un mecanismo protector en el tratamiento de osteoporosis.

Además, el glucocorticoide también participa en enfermedad ocular como glaucoma. Se sabe que 11β-HSD1 afecta la tensión intraocular en el ser humano, y así se espera que la inhibición de 11β-HSD1 alivie el aumento de tensión intraocular en relación con el glaucoma (Rauz S et al. 2001; Investigative Ophthalmology & Visual Science 42, 2037-2042).

Los documentos US 2009/176783 A1 y US 2009/192141 A1 desvelan inhibidores de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 y su uso en el tratamiento de diabetes de tipo 2 no dependiente de insulina, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos de los lípidos, síndrome metabólico, trastornos del sistema nervioso central, y enfermedades y afecciones que están relacionadas con el exceso de glucocorticoides.

En el transcurso del estudio para preparar compuestos que pueden inhibir selectivamente 11β-HSD1, los presentes inventores tuvieron éxito en sintetizar compuestos novedosos que mostraron excelente actividad para inhibir 11β-HSD1 y para tener efecto reductor de glucosa en plasma dependiente de la dosis, que se confirmó por estudio en animales *in vivo*. Los presentes inventores completaron la presente invención confirmando que los compuestos novedosos sintetizados por los inventores podrían ser eficientemente usados en el tratamiento de las siguientes enfermedades o afecciones; diabetes de tipo II no dependiente de insulina, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos de los lípidos, síndrome metabólico, y otras enfermedades mediadas por la excesiva actividad de glucocorticoide.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene actividad para inhibir la enzima 11β-HSD1.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un método de preparación de dicho compuesto.

También es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

Para lograr los objetivos anteriores, la presente invención proporciona:

[1] Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

(3) amida de ácido E-4-[1-((2-fluoro-bencenosulfonilamino)metil)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico;

(22) amida de ácido E-4-[1-((2-fluoro-N-metil-bencenosulfonilamino)metil)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico;

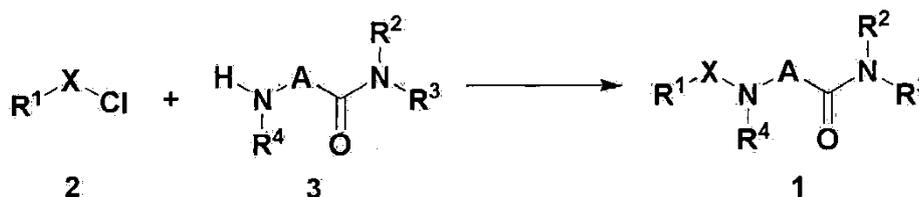
(71) amida de ácido E-4-[2-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-2-metilpropanamido]-adamantano-1-carboxílico;

(84) amida de ácido E-4-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-2-metilpropanamido]adamantano-1-carboxílico;

(113) E-[3-((5-carbamoiladamantan-2-il)carbamoil)fenil]-2-fluoro-3-cloro-bencenosulfonilamida de sodio; y

(119) amida de ácido E-4-[3-(3,5-dicloro-bencenosulfonilamino)-benzamido]-adamantano-1-carboxílico;

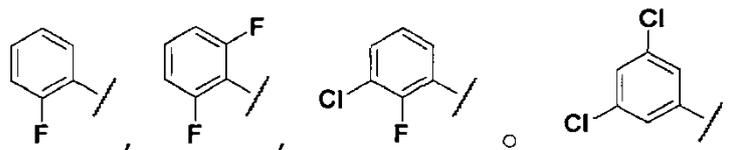
[2] Un método de preparación del compuesto de [1] que contiene la etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2 con el compuesto representado por la fórmula 3 en presencia de un disolvente orgánico para preparar el compuesto de fórmula 1:



(en la que

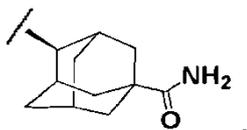
X es sulfonilo,

R¹ es



R² es -H,

R³ es



5

R⁴ es -H, -CH₃ o -Na,

A es



10

[3] Una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedad que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, como se presentó en [1] anteriormente, en la que la enfermedad es diabetes de tipo II no dependiente de insulina, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos de los lípidos o síndrome metabólico.

EFFECTO VENTAJOSO

15

Como se explicó anteriormente en este documento, los compuestos de la presente invención pueden ser eficientemente usados como agente terapéutico para el tratamiento de la enfermedad o afección mediada por la activación en exceso de 11 β -HSD1, tal como diabetes de tipo II no dependiente de insulina, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos de los lípidos, síndrome metabólico, y otras enfermedades mediadas por la excesiva actividad de glucocorticoide, inhibiendo selectivamente la actividad de 11 β -HSD1 (11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1).

20

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

En lo sucesivo, la presente invención se describe en detalle.

La presente invención proporciona un compuesto que tiene actividad para inhibir la enzima 11 β -HSD1 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que el compuesto de la presente invención está seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

25

(3) amida de ácido E-4-[1-((2-fluoro-bencenosulfonilamino)metil)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico;

(22) amida de ácido E-4-[1-((2-fluoro-N-metil-bencenosulfonilamino)metil)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico;

(71) amida de ácido E-4-[2-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-2-metilpropanamido]-adamantano-1-carboxílico;

30

(84) amida de ácido E-4-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-2-metilpropanamido]adamantano-1-carboxílico;

(113) E-[3-((5-carbamoiladamantan-2-il)carbamoil)fenil]-2-fluoro-3-cloro-bencenosulfonilamida de sodio; y

(119) amida de ácido E-4-[3-(3,5-dicloro-bencenosulfonilamino)-benzamido]-adamantano-1-carboxílico.

35

El compuesto de la presente invención puede usarse como una forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en la que la sal es preferentemente sal de adición de ácido formada por ácidos libres farmacéuticamente aceptables. En el presente documento, la sal farmacéuticamente aceptable indica cualquier sal de adición orgánica o inorgánica del compuesto de base que es relativamente no tóxica para un paciente y tiene actividad no perjudicial cuyo efecto secundario no puede reducir cualquier efecto positivo de dicho compuesto de base. La sal de adición de ácido en el presente documento puede obtenerse de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido brómico, ácido

nítrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y ácido fosfórico; o ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido metanosulfónico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido oxálico, ácido (D) o (L)-málico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido malónico. La sal en el presente documento incluye sal de metal alcalino (sal de sodio, sal de potasio) y sal de metal alcalinotérreo (sal de calcio, sal de magnesio). Por ejemplo, la sal de adición de ácido se ejemplifica por sal de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, etilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, metilato, metilsulfato, naftalato, 2-naftilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y de cinc. Entre ellas, se prefiere clorhidrato o trifluoroacetato.

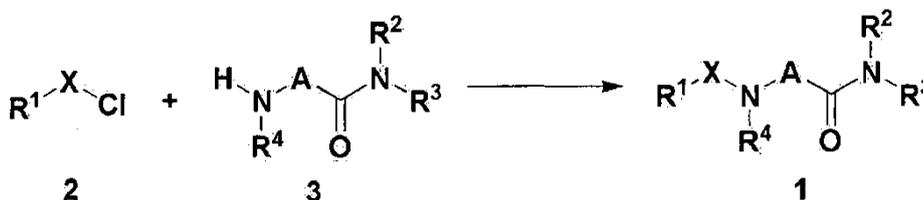
El compuesto de la presente invención no solo incluye las sales farmacéuticamente aceptables, sino que también incluye cualquier sal, isómeros, hidrato y solvato posible construidos a partir del mismo por el método convencional.

La sal de adición de ácido en la presente invención puede prepararse por el método convencional conocido para aquellos en la materia. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención se disuelve en un disolvente orgánico miscible en agua tal como acetona, metanol, etanol o acetonitrilo, al que se añade en exceso ácido orgánico o disolución acuosa de ácido de ácido inorgánico para inducir la precipitación o cristalización. Entonces, el disolvente o el exceso de ácido se evapora de la mezcla, seguido de secado de la mezcla dando la sal de adición o filtrado por aspiración de la sal precipitada dando el mismo.

Algunos compuestos de la presente invención contienen centro quiral o centro isomérico geométrico (isómeros E y Z). Se entiende que la presente invención incluye todos los isómeros ópticos, diaestereómeros e isómeros geométricos que tienen actividad para inhibir 11 β -HSD1.

La presente invención también proporciona un método de preparación del compuesto según [1] anterior, que contiene la etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2 con el compuesto representado por la fórmula 3 en presencia de un disolvente orgánico para preparar el compuesto de fórmula 1, como se representa en la siguiente fórmula de reacción 1.

[Fórmula de reacción 1]



En la fórmula de reacción 1,

R¹ - R⁴, X y A son como se definen en [2] anteriormente.

Los compuestos de fórmula 2 y fórmula 3 pueden ser los compuestos comerciales en el mercado o pueden ser sintetizados por aquellos de conocimiento en la materia, considerando los sustituyentes en ellos.

Particularmente, el compuesto de la presente invención puede ser fácilmente preparado haciendo reaccionar el compuesto de derivado de amina representado por la fórmula 3 con el derivado de haluro de sulfonilo representado por la fórmula 2 en presencia de un disolvente orgánico general como diclorometano con la adición de una cantidad apropiada de diisopropiletilamina. En este momento, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción pueden variar con la reactividad química del derivado de haluro de sulfonilo representado por la fórmula 2, pero se prefiere la reacción durante 1 - 24 horas a temperatura ambiente, pero no siempre se limita a esto.

Después de prepararse el compuesto de fórmula 1 por el método descrito anteriormente, se confirmó la estructura molecular del compuesto por espectroscopía infrarroja (IR), espectro de resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas (masa), cromatografía de líquidos, cristalografía de rayos X, polarimetría y la comparación de los datos estimados y los datos analizados en el compuesto representativo.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades producidas por la activación en exceso de la enzima 11 β -HSD1 que comprende el compuesto de la invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

Se confirmó que el compuesto de la invención tenía excelente actividad inhibitoria de 11 β -HSD1. Precisamente, la CI_{50} del compuesto, que era la concentración del compuesto para inhibir la actividad de 11 β -HSD1 el 50 %, era 0,02 - 6,2 nM.

5 Por tanto, como el compuesto de la presente invención tiene excelente actividad inhibitoria de 11 β -HSD1, puede ser eficientemente usado para la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por 11 β -HSD1 anormalmente activada, tal como diabetes de tipo II no dependiente de insulina, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos de los lípidos, síndrome metabólico, y otras enfermedades mediadas por la excesiva actividad de glucocorticoide.

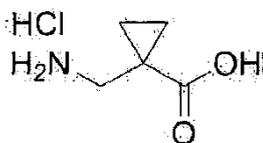
10 La composición farmacéutica de la presente invención que comprende el compuesto de la invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo puede administrarse por vía oral o por vía parenteral y usarse en formas generales de formulación farmacéutica, pero no siempre se limita a esto.

15 Las formulaciones para administración por vía oral se ejemplifican por comprimidos, píldoras, cápsulas duras/blandas, disoluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, gránulos y elixires. Estas formulaciones pueden incluir diluyentes (por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina) y lubricantes (por ejemplo, sílice, talco, estearato y su sal de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol), además del principio activo. Los comprimidos puede incluir aglutinantes tales como silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona, y si fuera necesario, agentes disgregantes tales como almidón, agarosa, ácido algínico o su sal de sodio o mezclas azeotrópicas y/o absorbentes, agentes colorantes, aromas y edulcorantes pueden ser adicionalmente incluidos en ellas.

20 La dosificación eficaz del compuesto de la presente invención puede determinarse según la edad, peso, sexo, método de administración, condición de salud y gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, la dosis para un adulto de 70 kg de peso corporal es 0,1 - 1.000 mg/día y preferentemente 1 - 500 mg/día. Esta administración puede realizarse una vez al día - varias veces al día según la decisión de un médico o un farmacéutico.

Realizaciones prácticas de la presente invención se muestran en los siguientes ejemplos.

Ejemplo de preparación 1: Preparación de clorhidrato de ácido 1-(aminometil)-ciclopropilacético

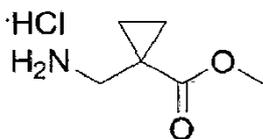


25 Se disolvieron 200 mg (1,75 mmoles) de ácido 1-ciano-1-ciclopropilacético en 10 ml de metanol, a la que se añadieron 40 mg (20 % en peso) de óxido de platino. Se cargaron 0,3 ml de disolución concentrada de ácido clorhídrico a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en corriente de hidrógeno. Tras completarse la reacción, la mezcla se filtró para eliminar el óxido de platino. El disolvente se evaporó a presión reducida dando 256 mg de clorhidrato de ácido 1-(aminometil)-ciclopropilacético (rendimiento: 97 %).

30

RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 3,13 (s, 2H), 1,36-1,38 (m, 2H), 1,16-1,18 (m, 2H)

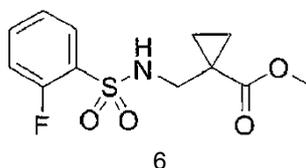
Ejemplo de preparación 2: Preparación de clorhidrato de éster metílico de ácido 1-(aminometil)-ciclopropilcarboxílico



35 Se disolvieron 273 mg (1,8 mmoles) del clorhidrato de ácido 1-(aminometil)-ciclopropilacético preparado en el Ejemplo de preparación 1 en 6 ml de metanol, al que se añadieron 0,26 ml (3,6 mmoles) de cloruro de tionilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida dando 291 mg de clorhidrato de éster metílico de ácido 1-(aminometil)-ciclopropilcarboxílico (rendimiento: 98 %).

RMN 1H (400 MHz, D $_2$ O) δ 3,60 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 1,28-1,31 (m, 2H), 0,97-0,99 (m, 2H)

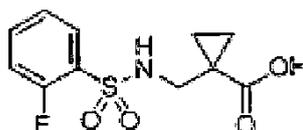
40 Ejemplo de preparación 3: Preparación de éster metílico de ácido 1-[(2-fluoro-bencenosulfonilamino)metil]-ciclopropilcarboxílico



Se disolvieron 150 (0,91 mmoles) mg del clorhidrato del éster metílico de ácido 1-(aminometil)-ciclopropilcarboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 2 en 3 ml de cloruro de metileno, al que se añadieron 0,25 ml de TEA, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron 194 mg (1,0 mmol) de cloruro de 2-fluorosulfonilo al reactante, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, seguido de evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente de reacción. El residuo se disolvió en 5 ml de agua, seguido de extracción con 310 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó a presión reducida, seguido de cromatografía en columna dando 215 mg de éster metílico de ácido 1-[(2-fluoro-bencenosulfonilamino)metil]-ciclopropilcarboxílico (rendimiento: 83 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86-7,92 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,20-7,32 (m, 2H), 5,67 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,64-3,72 (m, 3H), 3,14-3,21 (m, 2H), 1,17-1,21 (m, 2H), 0,84-0,91 (m, 2H)

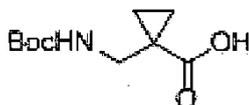
Ejemplo de preparación 4: Preparación de ácido 1-[(2-fluoro-bencenosulfonilamino)metil]-ciclopropilcarboxílico



Se disolvieron 215 mg (0,75 mmoles) del éster metílico de ácido 1-[(2-fluoro-bencenosulfonilamino)metil]-ciclopropilcarboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 3 en 7,5 ml del disolvente mixto de agua destilada y THF (1:2), al que se añadieron 94 mg (2,25 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras completarse la reacción, el disolvente de reacción se eliminó mediante evaporación a presión reducida y el residuo se acidificó con HCl 1 N para tener pH 3, seguido de extracción con 320 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de evaporación a presión reducida dando 200 mg de ácido 1-[(2-fluoro-bencenosulfonilamino)metil]-ciclopropilcarboxílico (rendimiento: 98 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85-7,90 (m, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 6,98-7,31 (m, 2H), 5,90 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,15-3,17 (m, 2H), 1,29-1,32 (m, 2H), 0,93-0,97 (m, 2H)

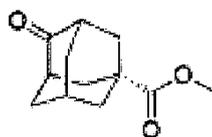
Ejemplo de preparación 5: Preparación de ácido 1-[(t-butoxicarbonilamino)metil]ciclopropilacético



Se disolvieron 256 mg (1,69 mmoles) del clorhidrato de ácido 1-(aminometil)-ciclopropilacético preparado en el Ejemplo de preparación 1 en 3 ml de cloruro de metileno, al que se añadieron 0,26 ml (1,86 mmoles) de TEA, seguido de agitación durante 10 minutos. Se eliminó el cloruro de metileno mediante evaporación a presión reducida. El reactante se disolvió en 2 ml de NaOH 1,0 N y 6 ml de 1,4-dioxano, y entonces se añadieron 443 mg (2,0 mmoles) de Boc₂O a la misma. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, se eliminó el 1,4-dioxano mediante evaporación a presión reducida. El residuo se acidificó con HCl 1 N para tener pH 3, seguido de extracción con 320 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de evaporación a presión reducida dando 345 mg de ácido 1-[(t-butoxicarbonilamino)metil]ciclopropilacético (rendimiento: 95 %).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 1,51 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,13-1,16 (m, 2H), 0,89-0,91 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 6: Preparación de éster metílico de ácido 4-oxo-adamantano-1-carboxílico



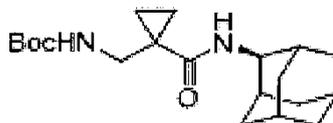
Se calentó disolución al 30 % de ácido sulfúrico fumante a 60 °C, a la que se añadió lentamente 1 g (6,02 mmoles) de 5-hidroxi-2-adamantanona disuelta en 6 ml de ácido fórmico al 99 % durante 1 hora. Después de añadir lentamente 6 ml de ácido fórmico al 99 % durante 1 hora, la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La disolución de reacción se añadió lentamente a 50 ml de metanol enfriado a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, la disolución de reacción se evaporó a presión reducida. Se añadieron 15 g de hielo y 50 ml de cloruro de metileno a la misma, seguido de extracción con cloruro de metileno dos veces. Después de lavar con salmuera, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de evaporación a presión reducida dando 1,09 g de éster metílico de ácido 4-oxo-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 87 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,69 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,98-2,24 (m, 11H)

Ejemplo de preparación 7: Preparación de éster metílico de ácido 4-amino-adamantano-1-carboxílico

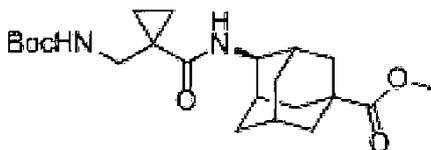
Se disolvieron 1,09 g (5,234 mmoles) del éster metílico de ácido 4-oxo-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 6 y 0,5 g de tamices moleculares de 4 Å en 9,3 ml de amoniaco metanólico (7 N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de enfriamiento a 0 °C. Se añadió lentamente NaBH₄ a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Los materiales flotantes generados en ella se eliminaron filtrando. El disolvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de cloruro de metileno, seguido de acidación con 10 % de ácido cítrico. Entonces, el reactante se neutralizó con disolución de NaHCO₃, seguido de lavado con salmuera. El reactante se extrajo dos veces con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de evaporación a presión reducida dando 800 mg de éster metílico de ácido 4-amino-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 73 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,67 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 1,48-2,02 (m, 13H)

Ejemplo de preparación 8: Preparación de [(1-(adamantan-2-ilcarbamoil)ciclopropil)metil]carbamato de t-butilo

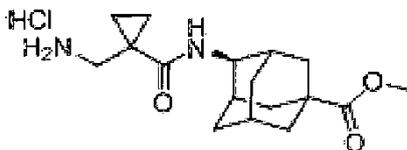
Se disolvieron 33 mg (0,15 mmoles) del ácido 1-[(t-butoxicarbonilamino)metil]ciclopropilacético preparado en el Ejemplo de preparación 5 y 32 mg (0,17 mmoles) de clorhidrato de 2-adamantanoamina en 1,5 ml de cloruro de metileno, al que se añadieron 44 mg (0,17 mmoles) de BOP-Cl. También se añadieron 0,04 ml (0,31 mmoles) de TEA a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, seguido de evaporación a presión reducida para eliminar el cloruro de metileno. El residuo se disolvió en 5 ml de agua, seguido de extracción con 310 ml de cloruro de metileno. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó a presión reducida, seguido de cromatografía en columna dando 34 mg de [(1-(adamantan-2-ilcarbamoil)ciclopropil)metil]carbamato de t-butilo (rendimiento: 64 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (s a, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,49-2,05 (m, 14 H), 1,44 (s, 9H), 1,23-1,26 (m, 2H), 0,60-0,66 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 9: Preparación de éster metílico de ácido 4-[1-(t-butoxicarbonilamino)metil-ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico

Se disolvieron 391 mg (1,82 mmoles) del ácido 1-[(t-butoxicarbonilamino)metil]ciclopropilacético preparado en el Ejemplo de preparación 5 y 492 mg (2,00 mmoles) del éster metílico de ácido 4-amino-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 7 en 6,0 ml de cloruro de metileno, al que se añadieron 525 mg (2,00 mmoles) de BOP-Cl. También se añadieron 0,5 ml (3,64 mmoles) de TEA a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, seguido de evaporación a presión reducida para eliminar el cloruro de metileno. El residuo se disolvió en 10 ml de agua, seguido de extracción con 320 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó a presión reducida, seguido de cromatografía en columna dando 400 mg de éster metílico de ácido 4-[1-(t-butoxicarbonilamino)metil-ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 54 %).

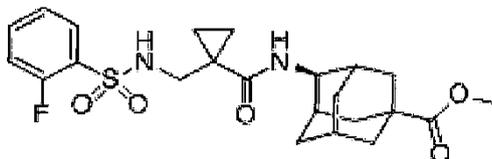
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (s a, 1H), 4,87 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,37 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,94-2,05 (m, 9H), 1,89 (s, 2H), 1,54 (s, J = 12,4 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,25-1,28 (m, 2H), 0,63-0,65 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 10: Preparación de clorhidrato de éster metílico de ácido 4-[1-(aminometil)ciclopropanilcarboxamido]-adamantano-1-carboxílico

5 Se disolvieron 4,0 g (9,8 mmoles) del éster metílico de ácido 4-[1-(t-butoxicarbonilamino)metilciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 9 en 33 ml de acetato de etilo, al que se añadieron 25 ml de disolución de HCl 4 M-1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la reacción, el disolvente de reacción se eliminó mediante evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en 50 ml de acetato de etileno y se filtró el compuesto sólido precipitado. Como resultado, se obtuvieron 3,2 g de clorhidrato de éster metílico de ácido 4-[1-

10 (aminometil)ciclopropanilcarboxamido]-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 92 %).

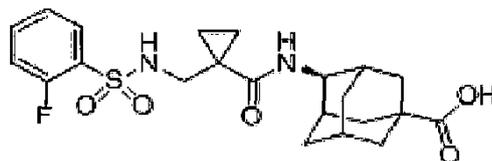
RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 3,90 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,08 (s, 2H), 1,90-2,05 (m, 11H), 1,55 (s, J = 12,4 Hz, 2H), 1,35-1,38 (s, 2H), 1,05-1,11 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 11: Preparación de éster metílico de ácido 4-[1-((2-fluorobencenosulfonilamino)metil)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico

15 Se disolvió 1,0 g (3,2 mmoles) del clorhidrato de éster metílico de ácido 4-[1-(aminometil)ciclopropanilcarboxamido]-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 10 en 10 ml de cloruro de metileno, al que se añadieron 0,8 ml de TEA, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron 624 mg (3,2 mmoles) de cloruro de 2-fluorosulfonilo a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente de reacción se eliminó mediante evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml de agua, seguido de extracción con 350 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó a presión reducida, seguido de cromatografía en columna dando 1,5 g de éster metílico de ácido 4-[1-((2-fluorobencenosulfonilamino)metil)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 99 %).

20

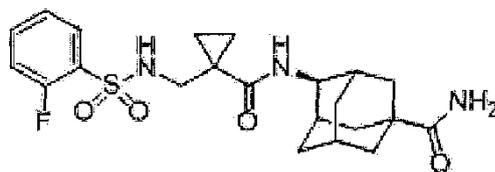
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (dt, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,59-7,64(m, 1H), 7,32 (dt, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 6,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,28 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,12 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,91-2,05 (m, 11H), 1,47 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,21-1,23 (m, 2H), 0,67-0,70 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 12: Preparación de ácido 4-[1-((2-fluorobencenosulfonilamino)metil)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico

30 Se disolvieron 1,5 g (3,23 mmoles) del éster metílico de ácido 4-[1-((2-fluorobencenosulfonilamino)metil)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 11 en 20 ml de disolución mixta de THF/etanol (1:1), a la que se añadieron 8,0 ml de disolución 2 N de NaOH, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El residuo se acidificó con HCl 1 N, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de evaporación a presión reducida dando 1,44 g de ácido 4-[1-((2-fluorobencenosulfonilamino)metil)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 99 %).

35

40 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (dt, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 4,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,16 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,98-2,03 (m, 7H), 1,94 (s, 2H), 1,60 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,13-1,16 (m, 2H), 0,69-0,72 (m, 2H)

Ejemplo 3: Preparación de amida de ácido E-4-[1-((2-fluoro-bencenosulfonilamino)metil)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico

5 Se disolvieron 1,44 g (3,20 mmoles) del ácido 4-[1-((2-fluoro-bencenosulfonilamino)metil)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 12 en 107 ml de cloruro de metileno, a la que se añadieron 533 mg (3,84 mmoles) de HOBT y 736 mg (3,84 mmoles) de EDCI. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadieron 107 ml de amoníaco al 35 % a la misma. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Tras completarse la reacción, la extracción se realizó con cloruro de metileno. Después de lavar con salmuera, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de

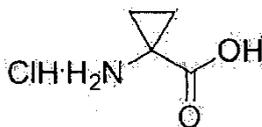
10 cromatografía en columna dando 1,09 g de amida de E-4-[1-((2-fluoro-bencenosulfonilamino)metil)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 76 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88-7,92 (m, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,24 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,61 (s a, 1H), 5,45 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 5,33 (s a, 1H), 4,06 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,91-2,09 (m, 11H), 1,63 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,22-1,24 (m, 2H), 0,67-0,69 (m, 2H)

15 El compuesto del Ejemplo 22 se preparó por el método de preparación descrito en el Ejemplo 3.

[Tabla 1]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Datos de RMN
22	Amida de ácido E-4-[1-((2-fluoro-N-metil-bencenosulfonilamino)metil)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) d 7,86-7,90 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 6,05 (s a, 1H), 6,83 (s a, 1H), 4,10 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,90 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,90-2,12 (m, 11H), 1,61 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,36-1,38 (m, 2H), 0,57-0,60 (m, 2H)

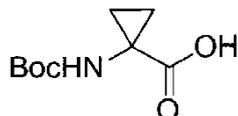
Ejemplo de preparación 13: Preparación de clorhidrato de ácido 1-aminociclopropilacético

20 Después de reducir la presión en el recipiente de reacción, el recipiente se llenó con gas nitrógeno, al que se cargaron 6,8 ml de NH₃ 7 N en MeOH. Se disolvió 1,0 g (6,30 mmoles) de dimetilciclopropano-1,1-dicarboxilato en 63 ml de MeOH, que también se cargó en el recipiente de reacción. Si todavía quedaba material de partida, el gas NH₃ podría proporcionar burbujeo durante 15 minutos. Tras completarse la reacción, el disolvente de reacción se eliminó mediante evaporación a presión reducida y el compuesto sólido precipitado se filtró y se lavó con metanol a

25 0 °C, seguido de secado a vacío. El producto de reacción obtenido se disolvió en 5 ml de 7,4 % de NaOH/H₂O, seguido de agitación a 40 °C durante 20 minutos. Entonces, la temperatura se redujo hasta temperatura ambiente (Reactante A). Se agitaron 7 ml de 12,3 % de NaOCl y 2 ml de 30 % de NaOH/H₂O juntos a temperatura ambiente durante 1 hora (Reactante B). Estos reactantes A y B se mezclaron y se agitaron a 80 °C durante 4 minutos. Después de reducir la temperatura de la misma, se añadieron 4 ml de ácido clorhídrico lentamente a la misma

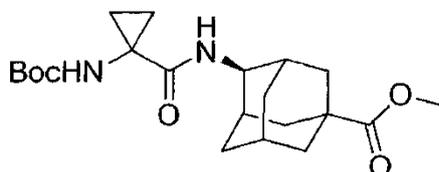
30 cuidadosamente para no aumentar la temperatura por encima de 60 °C. El disolvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida y el reactante se disolvió en etanol. Se filtró el compuesto sólido precipitado. La disolución restante se evaporó a presión reducida y entonces se disolvió en acetona caliente. El compuesto sólido generado se filtró y se secó dando 0,5 g de clorhidrato de ácido 1-aminociclopropilacético (rendimiento: 58 %).

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 1,40-1,43 (m, 2H), 1,22-1,25 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 14: Preparación de ácido 1-(t-butoxicarbonilamino)ciclopropilacético

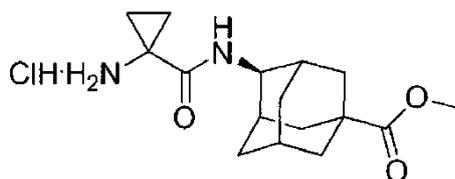
5 Se disolvieron 4,18 g (30,37 mmoles) del clorhidrato de ácido 1-aminociclopropilacético preparado en el Ejemplo de preparación 13 en 61 ml de cloruro de metileno, a la que se añadieron 4,7 ml (33,40 mmoles) de TEA. La mezcla se agitó durante 10 minutos y entonces se evaporó el cloruro de metileno a presión reducida. El reactante se disolvió en 36,5 ml de disolución 1 N de NaOH y 101 ml de 1,4-dioxano, a la que se añadieron 8,4 ml (36,44 mmoles) de Boc₂O. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y entonces se evaporó el 1,4-dioxano a presión reducida. El residuo se acidificó con HCl 1 N para tener pH 3, seguido de extracción con 3100 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de evaporación a presión reducida dando 3,59 g de ácido 1-(t-butoxicarbonilamino)ciclopropilacético (rendimiento: 59 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 1,51 (s, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,44 (s, 4H)

Ejemplo de preparación 15: Preparación de éster metílico de ácido 4-[1-(t-butoxicarbonilamino)-ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico

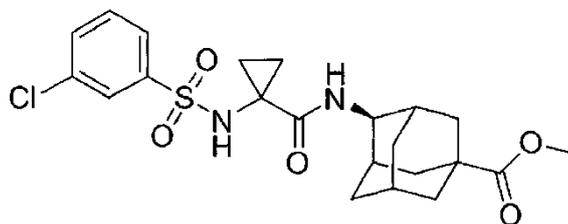
15 Se disolvieron 3,59 g (17,85 mmoles) del ácido 1-(t-butoxicarbonilamino)ciclopropilacético preparado en el Ejemplo de preparación 14 y 4,83 g (19,64 mmoles) del éster metílico de ácido 4-amino-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 7 en 60 ml de cloruro de metileno, a la que se añadieron 5,15 g (19,64 mmoles) de BOP-Cl. También se añadieron 4,98 ml (35,70 mmoles) de TEA a la misma. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se evaporó el cloruro de metileno a presión reducida. El residuo se disolvió en 50 ml de agua, seguido de extracción con 3100 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó a presión reducida, seguido de cromatografía en columna dando 4,95 g de éster metílico de ácido 4-[1-(t-butoxicarbonilamino)-ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 71 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (s a, 1H), 5,10 (s a, 1H), 4,00 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,90-2,05 (m, 9H), 1,80 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,60 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,53-1,56 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). 0,98-1,01 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 16: Preparación de clorhidrato de éster metílico de ácido 4-(1-aminociclopropanilcarboxamido)-adamantano-1-carboxílico

30 Se disolvieron 4,95 g (14,42 mmoles) del éster metílico de ácido 4-[1-(t-butoxicarbonilamino)-ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 15 en 48 ml de acetato de etilo, a la que se añadieron 36 ml de HCl 4 M-1,4-dioxano, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la reacción, el disolvente de reacción se eliminó mediante evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en 50 ml de acetato de etileno y se filtró el compuesto sólido precipitado. Como resultado, se obtuvieron 4,1 g de clorhidrato de éster metílico de ácido 4-(1-aminociclopropanilcarboxamido)-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 86 %).

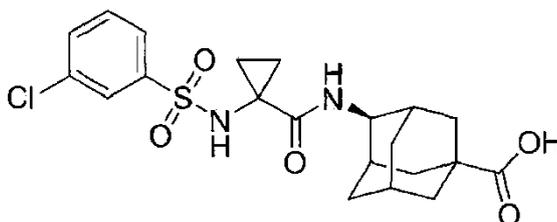
35 RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 3,79 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,08 (s, 2H), 1,86-1,95 (m, 7H), 1,71 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,40-1,46 (m, 4H), 1,30-1,33 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 17: Preparación de éster metílico de ácido 4-[1-(3-cloro-bencenosulfonilamino)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico

5 Se disolvieron 200 mg (0,61 mmoles) del clorhidrato de éster metílico de ácido 4-(1-aminociclopropanilcarboxamido)-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 16 en 2 ml de cloruro de metileno, a la que se añadieron 0,17 ml de TEA, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron 142 mg (0,67 mmoles) de cloruro de 2-clorosulfonilo al reactante, que entonces se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente de reacción se eliminó mediante evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 ml de agua, seguido de extracción con 330 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó a presión reducida, seguido de cromatografía en columna dando 108 g de éster metílico de ácido 4-[1-(3-cloro-bencenosulfonilamino)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 38 %).

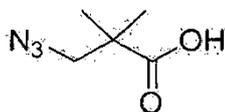
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,89-2,05 (m, 10H), 1,64 (s, 1H), 1,59 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,44-1,48 (m, 2H), 0,82-0,85 (m, 2H)

15 Ejemplo de preparación 18: Preparación de ácido 4-[1-(3-cloro-bencenosulfonilamino)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico



20 Se disolvieron 100 mg (0,21 mmoles) del éster metílico de ácido 4-[1-(3-cloro-bencenosulfonilamino)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 17 en 1,5 ml de disolución mixta de THF/etanol, a la que se añadieron 1,5 ml de disolución 2 N de NaOH, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El residuo se acidificó con HCl 1 N, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de evaporación a presión reducida dando 96 mg de ácido 4-[1-(3-cloro-bencenosulfonilamino)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 98 %).

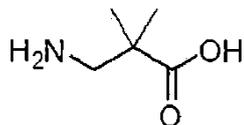
25 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,98 (s, 1H), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,75-2,01 (m, 11H), 1,47 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,16-1,19 (m, 2H), 0,88-0,91 (m, 11H)

Ejemplo de preparación 19: Preparación de ácido 3-azido-2,2-dimetilpropanoico

30 Se disolvió 1 g (7,32 mmoles) de ácido 3-cloro-2,2-dimetilpropanoico en 15,0 ml de agua, a la que se añadieron 4,8 g (73,22 mmoles) de NaN₃, seguido de agitación durante 18 horas con reflujo a alta temperatura. La mezcla de reacción se acidificó con HCl conc. para tener pH 3, seguido de extracción con 320 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de evaporación a presión reducida dando 1 g de ácido 3-azido-2,2-dimetilpropanoico (rendimiento: 95 %).

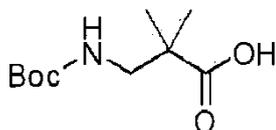
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,48 (s, 2H), 1,31 (s, 6H)

35

Ejemplo de preparación 20: Preparación de ácido 3-amino-2,2-dimetilpropanoico

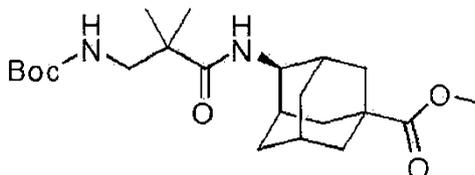
5 Se disolvió 1 g (6,99 mmoles) del ácido 3-azido-2,2-dimetilpropanoico preparado en el Ejemplo de preparación 19 en 100 ml de MeOH, a la que se añadieron 695 mg de 10 % de Pd/C, seguido de agitación durante 3 horas en presencia de hidrógeno. Se añadieron 100 ml de agua a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 30 minutos. La mezcla se filtró usando filtro de Celite y la disolución resultante se evaporó a presión reducida dando 753 mg de ácido 3-amino-2,2-dimetilpropanoico (rendimiento: 92 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,65 (s, 2H), 1,30 (s, 2H), 1,01 (s, 6H)

Ejemplo de preparación 21: Preparación de ácido 3-(t-butoxicarbonilamino)-2,2-dimetilpropanoico

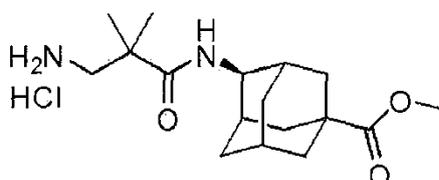
10 Se disolvieron 256 mg (2,22 mmoles) del ácido 3-amino-2,2-dimetilpropanoico preparado en el Ejemplo de preparación 20 en 2,0 ml de agua y 3,0 ml de t-BuOH, a la que se añadieron 4,0 ml de disolución 1,0 N de NaOH y 725 mg (3,32 mmoles) de Boc₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, seguido de evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se acidificó con HCl 1 N para tener pH 3, seguido de extracción con 320 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de evaporación a presión reducida dando 305 mg de ácido 3-(t-butoxicarbonilamino)-2,2-dimetilpropanoico (rendimiento: 63 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,25 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,18 (s, 6H)

Ejemplo de preparación 22: Preparación de éster metílico de ácido 4-(3-(t-butoxicarbonil)amido)-2,2-dimetilpropanamido)adamantano-1-carboxílico

25 Se disolvieron 305 mg (1,40 mmoles) del ácido 3-(t-butoxicarbonilamino)-2,2-dimetilpropanoico preparado en el Ejemplo de preparación 21 y 379 mg (1,54 mmoles) del éster metílico de ácido 4-amino-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 7 en 5,0 ml de cloruro de metileno, a la que se añadieron 323 mg (1,38 mmoles) de EDCI y 227 mg (1,68 mmoles) de HOBt. También se añadieron 0,6 ml (4,21 mmoles) de TEA a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, seguido de evaporación a presión reducida para eliminar el cloruro de metileno. El residuo se disolvió en 10 ml de agua, seguido de extracción con 320 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó a presión reducida, seguido de cromatografía en columna dando 466 mg de éster metílico de ácido 4-(3-(t-butoxicarbonil)amido)-2,2-dimetilpropanamido)adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 95 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,11 (s a, 1H), 5,12 (s a, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,24 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,05-1,74 (m, 10H), 1,63 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,21 (s, 6H)

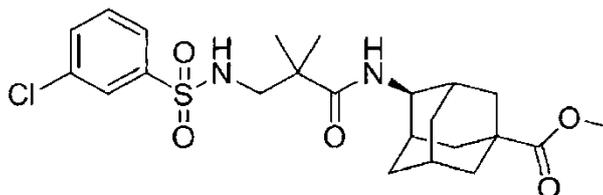
Ejemplo de preparación 23: Preparación de clorhidrato de éster metílico de ácido 4-(3-amido-2,2-dimetilpropanamido)adamantano-1-carboxílico

35

Se disolvieron 466 mg (1,33 mmoles) del éster metílico de ácido 4-(3-(t-butoxicarbonil)amido)-2,2-dimetilpropanamido)adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 22 en 6 ml de acetato de etilo, a la que se añadieron 3,32 ml de disolución de HCl 4 M-1,4-dioxano, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras completarse la reacción, el disolvente de reacción se eliminó mediante evaporación a presión reducida dando 422 mg de clorhidrato de éster metílico de ácido 4-(3-amido-2,2-dimetilpropanamido)adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 92 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (s a, 2H), 5,98 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,04-1,91 (m, 9H), 1,66 (s, 4H), 1,39 (s, 6H)

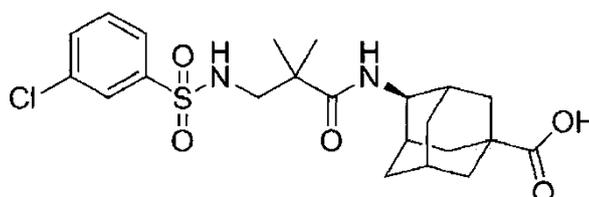
Ejemplo de preparación 24: Preparación de éster metílico de ácido 4-(3-(3-cloro-bencenosulfonilamino)-2,2-dimetilpropanamido)adamantano-1-carboxílico



Se disolvieron 80 mg (0,23 mmoles) del clorhidrato de éster metílico de ácido 4-(3-amido-2,2-dimetilpropanamido)adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 23 en 1 ml de cloruro de metileno, a la que se añadieron 0,1 ml de TEA, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron 59 mg (0,28 mmoles) de cloruro de 3-clorosulfonilo al reactante, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de reacción se eliminó mediante evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml de agua, seguido de extracción con 350 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó a presión reducida, seguido de cromatografía en columna dando 101 g de éster metílico de ácido 4-(3-(3-cloro-bencenosulfonilamino)-2,2-dimetilpropanamido)adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 91 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,57 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,95 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,99 (s, 8H), 1,85 (s, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,26 (s, 6H)

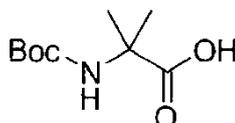
Ejemplo de preparación 25: Preparación de ácido 4-(3-(3-cloro-bencenosulfonilamino)-2,2-dimetilpropanamido)adamantano-1-carboxílico



Se disolvieron 100 mg (0,21 mmoles) del éster metílico de ácido 4-(3-(3-cloro-bencenosulfonilamino)-2,2-dimetilpropanamido)adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 24 en 1,0 ml de disolución mixta de THF/etanol (1:1), a la que se añadió 1,0 ml de disolución 2 N de NaOH, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El reactante se acidificó con HCl 1 N, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de evaporación a presión reducida dando 98 mg de ácido 4-(3-(3-cloro-bencenosulfonilamino)-2,2-dimetilpropanamido)adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 99 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,00 (m, 2H), 3,92 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,00 (s, 7H), 1,93 (s, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,26 (s, 6H)

Ejemplo de preparación 26: Preparación de ácido 2-(t-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico

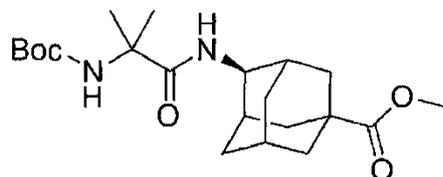


Se disolvieron 200 mg (1,94 mmoles) de ácido 2-amino-2-metilpropanoico en 8,0 ml de disolución 1,0 N de NaOH y 8,0 ml de disolución de 1,4-dioxano, a la que se añadieron 846 mg (3,88 mmoles) de Boc₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y entonces se eliminó el 1,4-dioxano mediante evaporación a presión reducida. El residuo se acidificó con HCl 1 N para tener pH 3, y seguido de extracción con 320 ml de acetato de etilo.

El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de evaporación a presión reducida dando 315 mg de ácido 2-(t-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (rendimiento: 80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,07 (s a, 1H), 1,54 (s, 6H), 1,45 (s, 9H)

5 Ejemplo de preparación 27: Preparación de éster metílico de ácido 4-(2-((t-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)adamantano-1-carboxílico

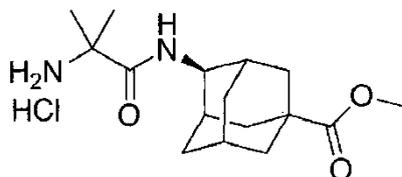


10 Se disolvieron 380 mg (1,87 mmoles) del ácido 2-(t-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico preparado en el Ejemplo de preparación 26 y 505 mg (2,06 mmoles) del éster metílico de ácido 4-amino-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 7 en 10,0 ml de cloruro de metileno, a la que se añadieron 430 mg (2,24 mmoles) de EDCI y 303 mg (2,24 mmoles) de HOBt. También se añadieron 0,8 ml (5,61 mmoles) de TEA a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, seguido de evaporación a presión reducida para eliminar el cloruro de metileno. El residuo se disolvió en 10 ml de agua, seguido de extracción con 320 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó a presión reducida, seguido de cromatografía en columna dando 580 mg de éster metílico de ácido 4-(2-((t-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 92 %).

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30 (s, 1H), 4,84 (s a, 1H), 3,98 (s a, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,02-1,44 (m, 28H)

Ejemplo de preparación 28: Preparación de clorhidrato de éster metílico de ácido 4-(2-amino-2-metilpropanamido)adamantano-1-carboxílico

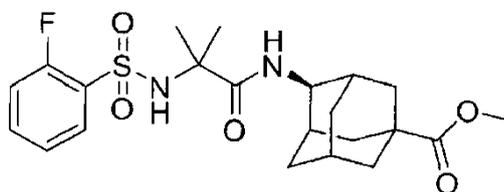


20 Se disolvieron 580 mg (1,72 mmoles) del éster metílico de ácido 4-(2-((t-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 27 en 6 ml de acetato de etilo, a la que se añadieron 4,31 ml de HCl 4 M-1,4-dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras completarse la reacción, el disolvente de reacción se eliminó mediante evaporación a presión reducida dando 495 mg de clorhidrato de éster metílico de ácido 4-(2-amino-2-metilpropanamido)adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 87 %).

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s a, 2H), 6,48 (s a, 1H), 4,01 (s a, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,09-1,60 (m, 19H)

Ejemplo de preparación 29: Preparación de éster metílico de ácido 4-[2-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-2-metilpropanamido]-adamantano-1-carboxílico

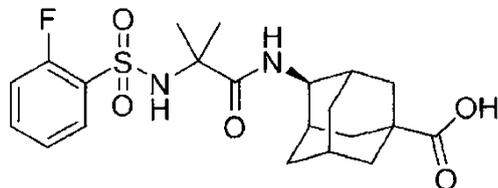


30 Se disolvieron 100 mg (0,3 mmoles) del clorhidrato de éster metílico de ácido 4-(2-amino-2-metilpropanamido)adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 28 en 1 ml de cloruro de metileno, a la que se añadieron 0,13 ml de TEA, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron 70 mg (0,36 mmoles) de cloruro de 3-clorosulfonilo al reactante, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente de reacción se eliminó mediante evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml de agua, seguido de extracción con 350 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó a presión reducida, seguido de cromatografía en columna dando 107 g de éster metílico de ácido 4-[2-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-2-metilpropanamido]-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 78 %).

35

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (td, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,03 (m, 7H), 1,88 (m, 4H), 1,62 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,39 (s, 6H)

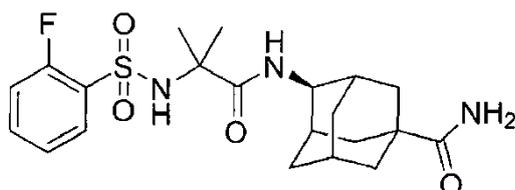
Ejemplo de preparación 30: Preparación de ácido 4-[2-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-2-metilpropanamido]-adamantano-1-carboxílico



5 Se disolvieron 105 mg (0,23 mmoles) del éster metílico de ácido 4-[2-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-2-metilpropanamido]-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 29 en 1,0 ml de disolución mixta de THF/etanol (1:1), a la que se añadió 1,0 ml de disolución 2 N de NaOH, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El reactante se acidificó con HCl 1 N, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de evaporación a presión reducida dando 100 mg de ácido 4-[2-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-2-metilpropanamido]-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 99 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (td, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,05 (m, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,88 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,45 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,39 (s, 6H)

15 Ejemplo 71: Preparación de amida de ácido E-4-[2-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-2-metilpropanamido]-adamantano-1-carboxílico



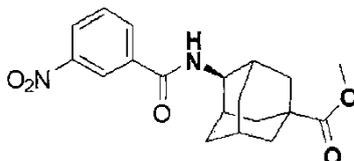
20 Se disolvieron 100 mg (0,23 mmoles) del ácido 4-[2-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-2-metilpropanamido]-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 30 en 7,0 ml de cloruro de metileno, a la que se añadieron 34 mg (0,25 mmoles) de HOBt y 48 mg (0,25 mmoles) de EDCI. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y entonces se añadieron 7,0 ml de 35 % de amoníaco-agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Tras completarse la reacción, la extracción se realizó con cloruro de metileno. Después de lavar con salmuera, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de cromatografía en columna dando 15 mg de amida de ácido 4-[2-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-2-metilpropanamido]-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 15 %).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (td, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 6,0 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (m, 4H), 1,89 (m, 4H), 1,63 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,39 (s, 6H)

El compuesto del Ejemplo 84 se preparó por el método de preparación descrito en el Ejemplo 71.

30 [Tabla 4]

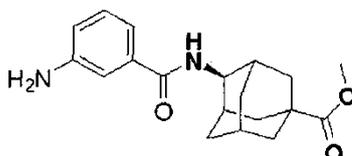
Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Datos de RMN
84	Amida de ácido E-4-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-2-metilpropanamido]adamantano-1-carboxílico		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,58-7,51 (m, 1H), 7,06 (t, 2H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,98 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,09-1,86 (m, 8H), 1,65 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H)

Ejemplo de preparación 31: Preparación de éster metílico de ácido 4-(3-nitro-benzamido)-adamantano-1-carboxílico

5 Se disolvieron 33 mg (0,2 mmoles) de ácido 3-nitrobenzoico y 50 mg (0,2 mmoles) de éster metílico de ácido 4-amino-adamantano-1-carboxílico en 5,0 ml de cloruro de metileno, a la que se añadieron 60 mg (0,3 mmoles) de EDC y 40 mg (0,3 mmoles) de HOBt. También se añadieron 0,3 ml de TEA a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, seguido de evaporación a presión reducida para eliminar el cloruro de metileno. El residuo se disolvió en 10 ml de agua, seguido de extracción con 320 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó a presión reducida, seguido de cromatografía en columna dando 70 mg de éster metílico de ácido 4-(3-nitro-benzamido)-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 97 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,37-8,35 (m, 1H), 8,16-8,14 (m, 1H) 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,27-4,26 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,21 (s, 2H), 2,12-2,03 (m, 5H), 1,96 (s, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 2H).

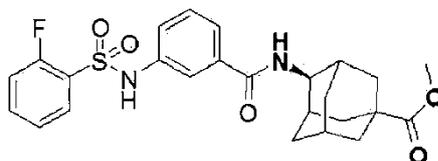
15 Ejemplo de preparación 32: Preparación de éster metílico de ácido 4-(3-amino-benzamido)-adamantano-1-carboxílico



20 Se disolvieron 30 mg (0,08 mmoles) del éster metílico de ácido 4-(3-nitro-benzamido)-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 31 en 10 ml de metanol, a la que se añadieron 3 mg de Pd/C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en presencia de hidrógeno, que entonces se filtró. Se eliminó el metanol mediante evaporación a presión reducida. El compuesto obtenido pasó a la siguiente reacción sin purificación.

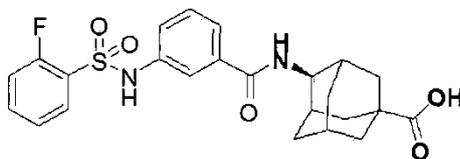
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 6,84-6,81 (m, 1H), 6,36-6,35 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,18-1,85 (m, 9H), 1,88-1,85 (m, 2H) 1,69-1,61 (m, 2H).

25 Ejemplo de preparación 33: Preparación de éster metílico de ácido 4-[3-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-benzamido]-adamantano-1-carboxílico

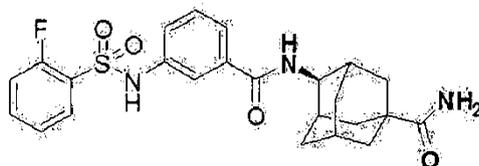


30 Se disolvieron 30 mg (0,09 mmoles) del éster metílico de ácido 4-(3-amino-benzamido)-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 32 en 5,0 ml de cloruro de metileno, a la que se añadieron 14 mg (0,18 mmoles) de piridina. También se añadieron 20 mg (0,11 mmoles) de cloruro de 2-fluoro-bencenosulfonilo a la misma. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, seguido de evaporación a presión reducida para eliminar el cloruro de metileno. El residuo se disolvió en 10 ml de agua, seguido de extracción con 320 ml de acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó a presión reducida, seguido de cromatografía en columna dando 30 mg de éster metílico de ácido 4-[3-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-benzamido]-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 70 %).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (s, 1H), 7,60-7,46 (m, 3H), 7,22-7,09 (m, 2H) 7,01 (s, 1H), 6,33-6,28 (m, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,14-1,93 (m 9H), 1,78-1,65 (m, 4H).

Ejemplo de preparación 34: Preparación de ácido 4-[3-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-benzamido]-adamantano-1-carboxílico

- 5 Se disolvieron 30 mg (0,06 mmoles) del éster metílico de ácido 4-[3-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-benzamido]-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 33 en 1,0 ml de metanol y 1,0 ml de agua, a la que se añadieron 24 mg (0,6 mmoles) de hidróxido sódico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, seguido de evaporación a presión reducida para eliminar metanol. El residuo se acidificó con HCl 1 N, seguido de extracción con 320 ml de cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de evaporación a presión reducida. El compuesto obtenido pasó a la siguiente reacción sin purificación.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85-7,80 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 -7,45 (m, 1H) 7,35-7,21 (m, 4H), 7,11 (s, 1H), 6,30 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 2,20-2,00 (m 9H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 2H).

Ejemplo de preparación 91: Preparación de amida de ácido E-4-[3-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-benzamido]-adamantano-1-carboxílico

- 15 Se disolvieron 15 mg (0. 03 mmoles) del ácido 4-[3-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-benzamido]-adamantano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo de preparación 34 en 5,0 ml de cloruro de metileno, a la que se añadieron 9 mg (0,045 mmoles) de EDC y 6 mg (0,045 mmoles) de HOBT. Entonces, también se añadieron amoníaco-agua a la misma. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, seguido de evaporación a presión reducida para eliminar el cloruro de metileno. El residuo se disolvió en 10 ml de agua, seguido de extracción con 320 ml de cloruro de metileno. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó a presión reducida, seguido de cromatografía en columna dando 6 mg de amida de ácido 4-[3-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-benzamido]-adamantano-1-carboxílico (rendimiento: 43 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,50 (s, 1H) 7,46-7,32 (m, 2H), 7,28-7,12 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,17-1,94 (m, 9H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,69-1,66 (m, 2H).
- 25 Los compuestos del Ejemplo 113 y Ejemplo 119 se prepararon por el método de preparación descrito en el Ejemplo de preparación 91.

[Tabla 5]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	Datos de RMN
113	E-sodio[3-((5-carbamoyladamantan-2-il)carbamoyl)fenil]-2-fluoro-3-cloro-bencenosulfonilamida		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) d 7,69-7,65 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,03 (s a, 1H), 6,97-6,92 (m, 3H), 6,73 (s a, 1H), 3,90 (s a, 1H) 2,09-2,01 (m, 4H), 1,99-1,73 (m, 7H), 1,43-1,40 (m, 2H)
119	Amida de ácido E-4-[3-(3,5-dicloro-bencenosulfonilamino)-benzamido]-adamantano-1-carboxílico		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) d 7,89 (s, 2H), 7,70(s, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,14 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,06 (d, J = 27,6 Hz, 7H), 1,91 (s 3H), 1,43 (d, J = 11,6 Hz, 3H)

Ejemplo experimental 1: Examen del efecto inhibitor de 11 β -HSD1

Para investigar la actividad inhibitoria de 11 β -HSD1 de los compuestos preparados en los ejemplos de la presente invención, se realizó el siguiente experimento.

- 5 Se midió la actividad inhibitoria de 11 β -HSD1 derivada de fracciones de microsomas usando el ensayo de HTRF (62CO2PEB, Cisbio). Se añadieron diferentes concentraciones de compuestos a placas de 96 pocillos, seguido de la adición de tampón TE (tampón Tris 20 mM y EDTA 5 mM, pH 6,0) que contenía NADPH 200 μ M (N1630, Sigma) y cortisona 160 nM (C2755, Sigma). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de fracciones de microsomas humanos (M0317, Sigma), y se dejaron incubar durante 2 h a 37 °C. Entonces se añadieron criptato de europio (Eu³⁺) y cortisol conjugado con XL665 a cada pocillo y se incubaron durante 2 h adicionales a temperatura ambiente.
- 10 La concentración de cortisol se calculó usando una curva de calibración. Los valores de CI₅₀ se calcularon a partir de curvas de respuesta a dosis usando el software GraphPad Prism. Se obtuvo la CI₅₀ del compuesto de ejemplo para 11 β -HSD1. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

[Tabla 7]

Ejemplo	CI ₅₀ humana (nM)	Ejemplo	CI ₅₀ humana (nM)
3	6,2	22	0,02
71	0,6	84	0,36
91 (Ejemplo de prep.)	-	113	2,7
119	0,9		

- 15 Como se muestra en la Tabla 7, la CI₅₀ de los compuestos de ejemplo para 11 β -HSD1 fue 0,02 - 6,2 nM, que indica que los compuestos tenían una actividad inhibitoria significativa de 11 β -HSD1. En particular, la CI₅₀ de aquellos compuestos preparados en los Ejemplos 22, 71, 84 y 119 fueron todas inferiores a 1,0 nM, que indica que tuvieron una excelente actividad inhibitoria de 11 β -HSD1.

- 20 Por tanto, el compuesto de la presente invención puede ser eficientemente usado para la prevención o el tratamiento de enfermedades producidas por la activación anormal de 11 β -HSD1 tales como diabetes de tipo II no dependiente de insulina, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos de los lípidos, síndrome metabólico, y otras enfermedades mediadas por la excesiva actividad de glucocorticoide.

Ejemplo experimental 2: Estudio *in vivo* del efecto reductor sobre glucosa en plasma en el modelo de ratón KKAy

- 25 Se investigó *in vivo* el efecto inhibitor sobre la glucosa en plasma de los compuestos preparados en los ejemplos de la presente invención y mostró una excelente actividad de 11 β -HSD1.

<2-1> Estudio *in vivo*

- 30 Se introdujo el gen Ay en ratones KK para inducir obesidad severa e hiperglucemia. Los ratones macho KKAy (9 semanas de edad, Dae Han Bio Link, Corea) que tienen obesidad severa e hiperglucemia así preparados se administraron por vía oral con los compuestos preparados en los Ejemplos 3, 22, 71, 84, 113 y 119 a las concentraciones de 50 mg/kg y 100 mg/kg. Después de ayunar 4 horas, se midieron los niveles de glucosa e insulina en plasma. La prueba continuó durante 3 semanas.

<2-2> Efecto reductor de la glucosa en plasma

- 35 Se administraron ratones KKAy por vía oral con los compuestos preparados en los Ejemplos 3, 22, 71 y 113 a la concentración de 100 mg/kg durante 3 semanas. A partir de aquí, se midió el nivel de glucosa en plasma después de ayunar. Como resultado, el efecto reductor de la glucosa en plasma fue aproximadamente del 9 % en el grupo tratado con el compuesto del Ejemplo 3. En el grupo tratado con el compuesto del Ejemplo 22, el nivel de glucosa en plasma disminuyó aproximadamente el 32 %. En los grupos tratados con los compuestos de los Ejemplos 71 y 113, el efecto reductor de la glucosa en plasma fue respectivamente del 27 % y 28 %.

- 40 En el grupo tratado con el compuesto del Ejemplo 84 a la concentración de 50 mg/kg, el efecto reductor de la glucosa en plasma fue del 19 %. En el grupo tratado con el compuesto del Ejemplo 119 a la concentración de 50 mg/kg, el efecto reductor de la glucosa en plasma fue del 47 %. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

[Tabla 8]

Efecto reductor de la glucosa en plasma						
	Ejemplo 3	Ejemplo 22	Ejemplo 71	Ejemplo 84	Ejemplo 113	Ejemplo 119
100 mg/kg	9 %	32 %	27 %		28 %	
50 mg/kg				19 %		47 %

<2-3> Efecto reductor de la insulina en plasma

5 Se administraron ratones KKAy por vía oral con los compuestos preparados en los Ejemplos 22, 71 y 113 a la concentración de 100 mg/kg durante 3 semanas. A partir de aquí, se midió el nivel de insulina en plasma después de ayunar. Como resultado, el efecto reductor de la insulina en plasma fue aproximadamente del 53 % en el grupo tratado con el compuesto del Ejemplo 22. En los grupos tratados con los compuestos de los Ejemplos 71 y 113, el efecto reductor de la insulina en plasma fue respectivamente del 40 % y 60 %.

10 En el grupo tratado con el compuesto del Ejemplo 84 a la concentración de 50 mg/kg, el efecto reductor de la insulina en plasma fue del 43 %. En el grupo tratado con el compuesto del Ejemplo 119 a la concentración de 50 mg/kg, el efecto reductor de la insulina en plasma fue del 52 %. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

[Tabla 9]

Efecto reductor de la insulina en plasma					
	Ejemplo 22	Ejemplo 71	Ejemplo 84	Ejemplo 113	Ejemplo 119
100 mg/kg	53 %	40 %		60 %	
50 mg/kg			43 %		52 %

15 Como se muestra en la Tabla 8 y Tabla 9, cuando los ratones KKAy se trataron con los compuestos preparados en los Ejemplos 3, 22, 71, 84, 113 y 119 a la concentración de ya sea 100 mg/kg o 50 mg/kg, se redujeron significativamente los niveles de glucosa en plasma e insulina en plasma. Estos resultados sugieren que los compuestos tienen un excelente efecto antidiabético.

20 Por tanto, el compuesto de la presente invención puede ser eficientemente usado para la prevención o el tratamiento de enfermedades producidas por la activación anormal de 11 β -HSD1 tales como diabetes de tipo II no dependiente de insulina, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos de los lípidos, síndrome metabólico, y otras enfermedades mediadas por la excesiva actividad de glucocorticoide.

El compuesto de la presente invención puede formularse en diversas formas según el fin de uso. Lo siguiente son los ejemplos de formulaciones que comprenden el compuesto de la presente invención como principio activo, pero éstos no pueden limitar la presente invención a éstos.

25 Ejemplo de fabricación 1: Preparación de polvos

El compuesto de la invención	2 g
Lactosa	1 g

Se prepararon polvos mezclando todos los componentes anteriores, que se envasaron en envases herméticos según el método convencional para preparar polvos.

Ejemplo de fabricación 2: Preparación de comprimidos

El compuesto de la invención	100 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Estearato de magnesio	2 mg

Se prepararon comprimidos mezclando todos los componentes anteriores por el método convencional para preparar comprimidos.

Ejemplo de fabricación 3: Preparación de cápsulas

El compuesto de la invención	100 mg
Almidón de maíz	100 mg
Lactosa	100 mg
Estearato de magnesio	2 mg

5 Se prepararon cápsulas mezclando todos los componentes anteriores, que se envasaron en cápsulas de gelatina según el método convencional para preparar cápsulas.

Ejemplo de fabricación 4: Preparación de disoluciones inyectables

El compuesto de la invención	100 mg
Manitol	180 mg
Na ₂ HPO ₄ • 2H ₂ O	26 mg
Agua destilada	2974 mg

Se prepararon disoluciones inyectables mezclando todos los componentes anteriores por el método convencional para preparar disoluciones inyectables.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

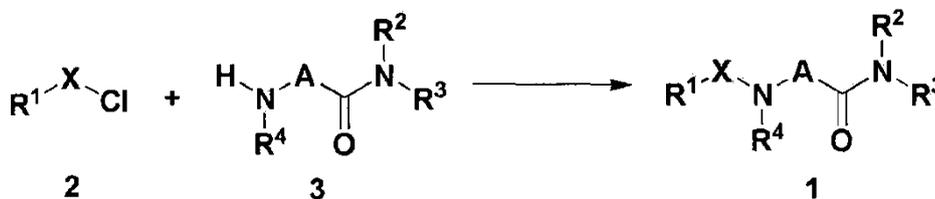
- 10 Como el compuesto de la presente invención inhibe selectivamente la actividad de 11β-HSD1 (11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1), el compuesto de la invención puede ser eficientemente usado como agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades producidas por la activación en exceso de 11β-HSD1 tales como diabetes de tipo II no dependiente de insulina, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos de los lípidos, síndrome metabólico, y otras enfermedades o afección mediada por la excesiva actividad de glucocorticoide.
- 15 Aquellos expertos en la materia apreciarán que las concepciones y realizaciones específicas desveladas en la anterior realización pueden ser fácilmente utilizadas como base para el diseño de realizaciones

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

- 5 (3) amida de ácido E-4-[1-((2-fluoro-bencenosulfonilamino)metil)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico;
- (22) amida de ácido E-4-[1-((2-fluoro-N-metil-bencenosulfonilamino)metil)ciclopropanocarboxamido]-adamantano-1-carboxílico;
- (71) amida de ácido E-4-[2-(2-fluoro-bencenosulfonilamino)-2-metilpropanamido]-adamantano-1-carboxílico;
- (84) amida de ácido E-4-[2-(2,6-difluoro-bencenosulfonilamino)-2-metilpropanamido]adamantano-1-carboxílico;
- 10 (113) E-[3-((5-carbamoiladamantan-2-il)carbamoil)fenil]-2-fluoro-3-cloro-bencenosulfonilamida de sodio; y
- (119) amida de ácido E-4-[3-(3,5-dicloro-bencenosulfonilamino)-benzamido]-adamantano-1-carboxílico.

2. Un método de preparación del compuesto de la reivindicación 1 que contiene la etapa de hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula 2 con el compuesto representado por la fórmula 3 en presencia de un disolvente orgánico para preparar el compuesto de fórmula 1:

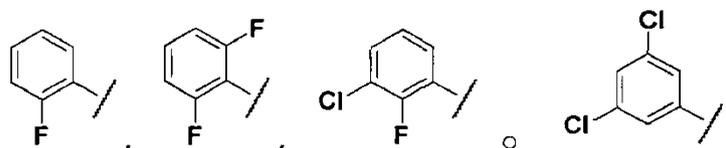


15

(en la que,

X es sulfonilo,

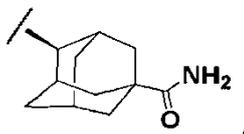
R¹ es



20

R² es -H,

R³ es



R⁴ es -H, -CH₃ o -Na,

A es



25

3. Una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedad que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, según la reivindicación 1, en la que la enfermedad es diabetes de tipo II no dependiente de insulina, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos de los lípidos o síndrome metabólico.