

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 965**

51 Int. Cl.:

C07C 235/18	(2006.01)	A61K 31/5375	(2006.01)
C07D 241/04	(2006.01)	C07D 295/073	(2006.01)
A61K 31/165	(2006.01)	C07D 279/12	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	C07C 235/20	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 295/182	(2006.01)
C07C 231/02	(2006.01)	C07D 295/185	(2006.01)
C07C 235/22	(2006.01)	C07D 295/104	(2006.01)
C07D 295/108	(2006.01)	C07D 307/46	(2006.01)
A61K 31/495	(2006.01)		
A61K 31/4985	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2012 PCT/KR2012/007876**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013 WO13048164**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2012 E 12837558 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2760823**

54 Título: **Nuevos compuestos como inhibidores de HIF-1alfa y proceso de fabricación de los mismos**

30 Prioridad:

27.09.2011 KR 20110097355
26.09.2012 KR 20120107494

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

09.02.2018

73 Titular/es:

DONGGUK UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION (50.0%)
26, Pil-dong, 3-ga Jung-gu
Seoul 100-715, KR y
KOREA RESEARCH INSTITUTE OF BIOSCIENCE AND BIOTECHNOLOGY (50.0%)

72 Inventor/es:

LEE, KYEONG;
WON, MI-SUN;
KIM, HWAN-MOOK;
PARK, SONG-KYU;
LEE, KI-HO;
LEE, CHANG-WOO;
KIM, BO-KYUNG;
BAN, HYUN-SEUNG;
CHUNG, KYUNG-SOOK y RAVI, NAIK

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 653 965 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

Nuevos compuestos como inhibidores de HIF-1alfa y proceso de fabricación de los mismos

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos compuestos como inhibidores de HIF-1 α , a su proceso de fabricación, y a un uso farmacéutico que comprende los mismos como componente eficaz.

10 Antecedentes

A pesar de los extensos esfuerzos realizados durante décadas en todo el mundo, el cáncer sigue siendo una de las enfermedades más incurables. Recientemente, con grandes y brillantes avances en todo tipo de ciencias que comprenden la biología del cáncer y la química médica, se han desarrollado agentes contra el cáncer como Gleevec, que tienen mecanismos innovadores. Desde la finalización del Proyecto del Genoma Humano, se han descubierto nuevas moléculas que son los objetivos de los agentes anticancerígenos.

El HIF-1 (Factor Inducible de Hipoxia-1) es un factor de transcripción heterodimérico compuesto por dos subunidades: subunidad HIF-1 α , un dominio de descomposición dependiente del oxígeno; y la subunidad HIF-1 β , un dominio expresado constitutivamente [Cancer Metastasis Rev. 17, 187-195, 1998; Trends Mol. Med. 7, 345-350, 2001]. En concentraciones normales de oxígeno, la proteína HIF-1 α se hidroxila dependiendo del oxígeno en los restos de prolina 402 y 564, por lo que se ubiquitinará al interactuar con el supresor tumoral pVHL (von Hippel-Lindau) y se descompondrá por el proteasoma. En la hipoxia, sin embargo, estas reacciones consecutivas se inhiben, por lo que la proteína HIF-1 α se acumula y se transloca como un complejo dimérico asociado con la proteína HIF-1 β preexistente en el núcleo [Science 292, 468-472, 2001]. La expresión de HIF-1 β es relativamente constante, por lo tanto, la acción de HIF-1 depende principalmente de la estabilidad y regulación de la expresión de HIF-1 α . La estabilidad de HIF-1 α depende no solo de la presión parcial de oxígeno sino también de los factores implicados en una vía de detección de oxígeno, incluidos iones de metales de transición, quelantes de hierro y antioxidantes. Además, la proteína HIF-1 α puede acumularse independientemente de las concentraciones de oxígeno mediante la activación de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico, heregulina, factor de crecimiento similar a la insulina I, factor de crecimiento similar a la insulina II, etc., o de oncogenes, como el oncogén Her2 (Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano), etc. Cuando estos factores de crecimiento se unen a los respectivos receptores, la proteína HIF-1 α se sintetiza activando la vía de transducción de señales PI3K-AKT o MAPK, con el resultado de que la proteína HIF-1 α se acumula.

Dentro de un núcleo, el HIF-1 α /HIF-1 β se asocia con un HRE (Elemento sensible a la hipoxia, 5'-ACGTG-3') sobre el promotor de un gen objetivo para inducir la expresión del gen. Hay aproximadamente 60 genes que se sabe que están regulados por HIF-1, incluido un gen del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) [Nat. Rev. Cancer 2, 38-47, 2002; J. Biol. Chem. 278, 19575-19578, 2003; Nat. Med. 9, 677-684, 2003; Biochem. Pharmacol. 64, 993-998, 2002].

La hipoxia es común en el cáncer, en particular el cáncer sólido. Debido a que las células cancerosas sólidas se adaptan a un bajo nivel de oxígeno después de haber sido sometidas a diversas alteraciones genéticas, se vuelven más malignas y resistentes a los agentes anticancerígenos. De hecho, se sabe que la hipoxia juega un papel importante en el cáncer maligno en más del 70% de todos los tipos de cáncer [Nature 386, 403, 1997; Oncol. 28, 36-41, 2001, Nat. Med. 6, 1335, 2000; Cancer 97, 1573-1581, 2003].

El HIF-1 es una de las moléculas más importantes que regulan la adaptación de las células cancerosas a la hipoxia, y la cantidad de proteína HIF-1 α está estrechamente relacionada con el mal pronóstico de los pacientes con cáncer. Independientemente de que se atribuya a la hipoxia, o a la estimulación de factores de crecimiento o a la activación de oncogenes mencionadas anteriormente, o a la inactivación de supresores tumorales, como pVHL, las células cancerosas se activan, el HIF-1 α induce la expresión de varios genes que codifican, ejemplo, hexoquinasa 2, transportador de glucosa 1, eritropoyetina, IGF-2, endoglina, VEGF, MMP-2, uPAR, MDR1, etc., lo que da lugar a una mejora en la resistencia a la apoptosis, la angiogénesis, la proliferación celular y la invasividad, dando como resultado la transformación maligna de células cancerosas.

Además, se sabe que la sobreexpresión de HIF-1 aumentó la mortalidad del paciente a través de la estimulación del crecimiento tumoral y la resistencia a la quimioterapia y la radiación. Debido a que juega un papel fundamental en el crecimiento, la proliferación y la transformación maligna del cáncer, en particular, el cáncer sólido, el HIF-1 se ha convertido en un objetivo principal de muchos agentes anticancerígenos, y se ha llevado a cabo una investigación activa y extensa [Cancer Res. 62, 4316, 2002; Nat. Rev. Drug Discov. 2, 1, 2003; Nat. Rev. Cancer 3, 721-732, 2003].

Recientemente, un número significativo de agentes anticancerígenos preexistentes, como el taxol, la rafamicina y 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina), o el compuesto molecular pequeño YC-1 (3-(5'-hidroximetil-2'-furyl)-1-bencilindazol) están experimentando diversas demostraciones clínicas para su uso como inhibidores del HIF-1 α [Nat.

Rev. Drug Discov. 2, 1-9, 2003; Nat. Rev. Cancer 3, 721-732, 2003; JNCI 95, 516, 2003], y se están llevando a cabo activamente ensayos informadores basados en células para el cribado de inhibidores del HIF-1 α de nuevas estructuras aprovechando el HRE [Cancer Res. 65, 4918, 2005; Cancer Cell 6, 33, 2004; Cancer Res. 62, 4316, 2002]. Sin embargo, estos se encuentran en la etapa inicial del descubrimiento de fármacos.

5 El HIF-1 α se puede usar como un objetivo válido para nuevas terapias contra el cáncer. Los factores de angiogénesis que se derivan de un HIF-1 α activado en condiciones de hipoxia, como VEGF, están asociados con el progreso de la retinopatía diabética y la artritis reumatoide, así como el cáncer.

10 Además, los compuestos que inhiben un HIF-1 α activado por condiciones de hipoxia también se pueden usar como nuevos agentes terapéuticos para enfermedades que comprenden la retinopatía diabética y la artritis reumatoide [Pathol. En t. 55, 603-610, 2005].

15 El documento WO2008/004798; LEE, K. ET AL., J. MED. CHEM., Vol. 50, 2007, páginas 1675-1684; BOOVANAHALLI, S.K. ET AL., BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 17, 2007, páginas 6305-6310; y CHUNG, JY ET AL., ARCH. PHARM. RES., Vol. 32, n.º 3, 2009, páginas 317-323 desvelan ácido (ariloxiacetilamino) benzoico y análogos del ácido (ariloxiacetilamino)-isonicotínico/nicotínico como inhibidores del factor inducible por hipoxia (HIF)-1 alfa.

20 En consecuencia, los presentes inventores han preparado compuestos que inhiben la actividad del HIF-1 α y la angiogénesis de manera excelente, y tienen una alta seguridad in vivo. Por lo tanto, se desarrollan inhibidores del HIF-1 α , que tratan la enfermedad que comprende la retinopatía diabética y la artritis reumatoide que se derivan por un HIF-1 α activado.

25 Divulgación de la invención

Problema técnico

30 Por consiguiente, la presente invención está diseñada para proporcionar un nuevo compuesto que tiene actividad de inhibición contra el factor de transcripción HIF-1 α y el proceso de fabricación del mismo.

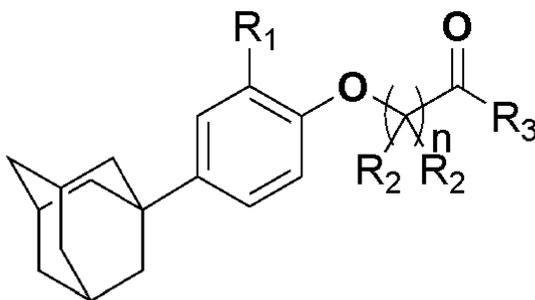
Otro objeto de la presente invención es proporcionar usos farmacéuticos de inhibidores del HIF-1 α que pueden ser útiles para tratar el cáncer, la retinopatía diabética y la artritis reumatoide al mostrar actividad inhibidora del HIF-1 α .

35 Sin embargo, los objetos técnicos a lograr en la presente invención no están limitados a los indicados anteriormente y otros objetos pueden ser claramente entendidos por los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción.

Solución al problema

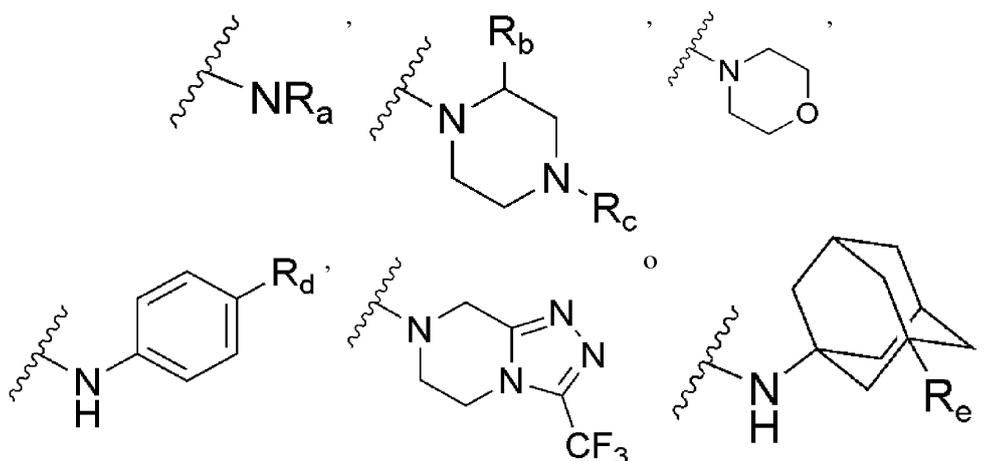
40 Para resolver el problema descrito anteriormente, la presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula I, sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

<Fórmula >I



45 en la que,
 R_1 representa hidrógeno, metilo, fluoro o cloro;
 R_2 representa hidrógeno o metilo;
 R_3 representa,

50



5 n representa 1, 2 o 3;

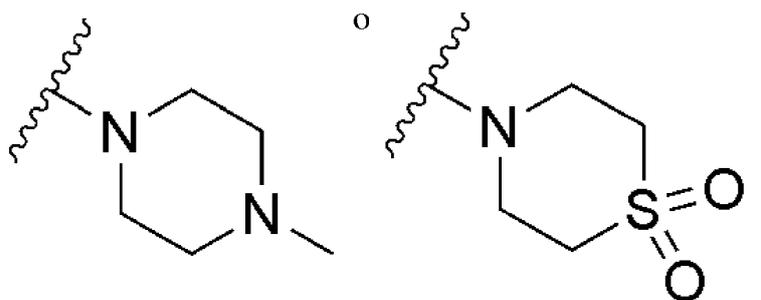
especialmente,

R_a representa dimetilo, ciclopropilo, N,N-dimetilaminoetilo o 2-furanilmetilo;

R_b representa hidrógeno, (S)-metilo o (R)-metilo;

R_c representa hidrógeno, metilo, isopropilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), 4-trifluorometilbencilo, hidroxietilo o propinilo;

R_d representa



10

R_e representa hidrógeno o hidroxilo.

15 Los ejemplos preferidos del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la presente invención comprenden los siguientes:

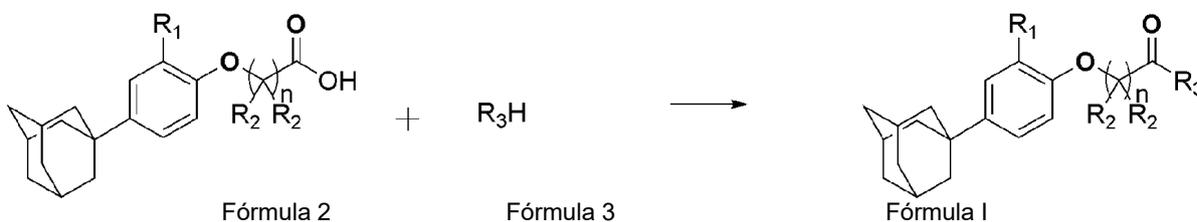
- 20 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (I-1);
- 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-ciclopropilacetamida (I-2);
- 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (I-3);
- 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (I-5);
- 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-morfolinoetanona (I-6);
- 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil) acetamida (I-7);
- 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) propan-1-ona (I-8);
- 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-morfolinopropan-1-ona (I-9);
- 25 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil) propanamida (I-10);
- 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) propan-1-ona (I-11);
- 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-morfolinopropan-1-ona (I-12);
- 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil) propanamida (I-13);
- 4-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) butan-1-ona (I-14);
- 30 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il) propan-1-ona (I-23);
- 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil)-2-metilpropanamida (I-24);
- 2-(4-(adamantan-1-il)-2-fluorfenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (I-25);
- 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(furan-2-ilmetil) acetamida (I-26);
- 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-(4-(trifluorometil) bencil) piperazin-1-il) etano (I-27);
- 35 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-isopropilpiperazin-1-il) etanona (I-28);
- 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (I-29);
- 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(piperazin-1-il) etanona (I-30);
- 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (I-31);
- 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-((S)-2-metilpiperazin-1-il) etanona (I-32);
- 40 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (I-33);
- 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-((R)-2-metilpiperazin-1-il) etanona (I-34);

2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-(2-hidroxi)etil) piperazin-1-il) etanona (I-35);
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-(prop-2-in-1-il) piperazin-1-il) etanona (I-36);
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil) acetamida (I-37);
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(4-(1,1-dioxidotiormorfolino) fenil) acetamida (I-38);
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo [4, 3-a] pirazin-7 (8H)-il) etanona (I-39);
 N-(adamantan-1-il)-2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetamida (I-40);
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(3-hidroxiadiantan-1-il) acetamida (I-41); y
 2-(4-(adamantan-1-il)-2-clorofenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (I-42).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden contener uno o más centros quirales reales o potenciales debido a la presencia de átomos de carbono asimétricos. La presencia de átomos de carbono asimétricos puede dar lugar a una serie de diastereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral. Por lo tanto, los compuestos según la presente invención incluyen todos dichos diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

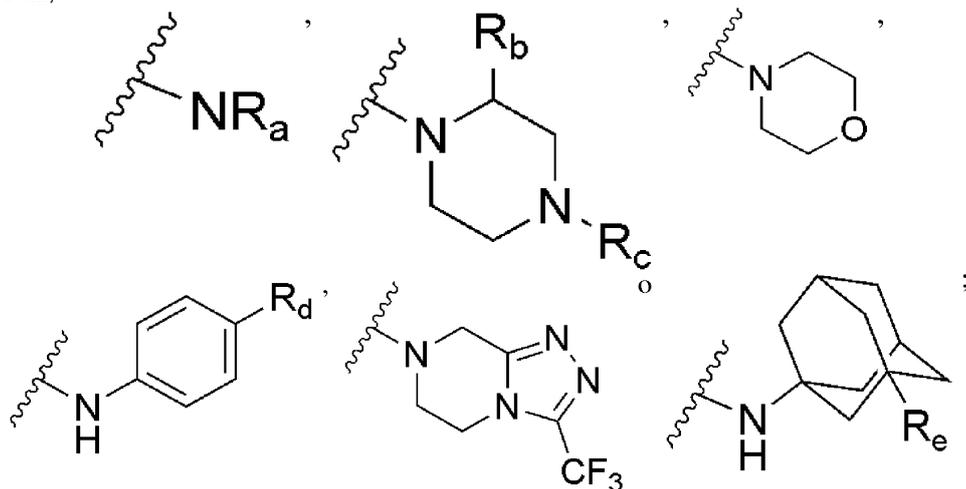
El compuesto de Fórmula I de acuerdo con la presente invención se puede preparar usando diversos métodos, y se puede preparar un ejemplo de la presente invención en el Esquema 1.

<Esquema 1>



R₁, R₂, R₃ y n se ilustran en el Esquema 1, son los mismos que los definidos en la Fórmula I. en la que,

R₁ representa hidrógeno, metilo, fluoro o cloro;
 R₂ representa hidrógeno o metilo;
 R₃ representa,

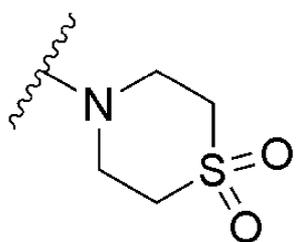


especialmente,

R_a representa dimetilo, ciclopropilo, N,N-dimetilaminoetilo o 2-furanilmetilo;

R_b representa hidrógeno, (S)-metilo o (R)-metilo;

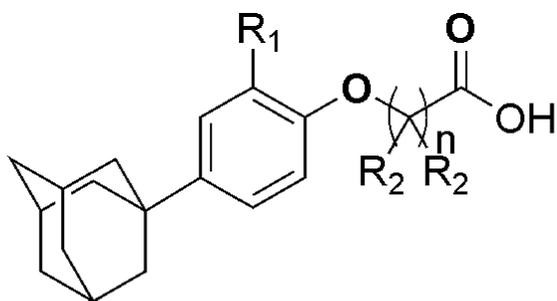
R_c representa metilo, isopropilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), 4-trifluorometilbencilo, hidroxi)etilo o propinilo;



R_e representa hidrógeno o hidroxilo;
n representa 1, 2 o 3.

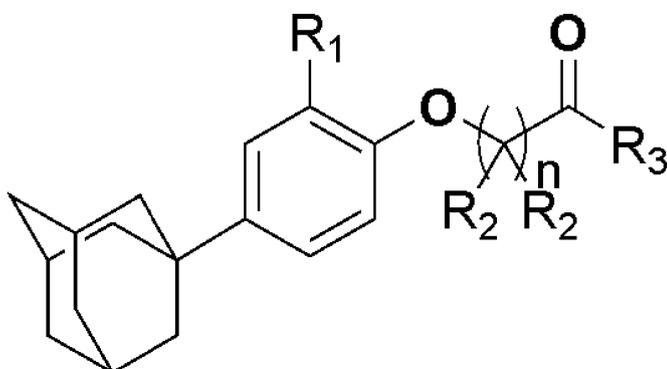
5 En detalle, el método de preparación de los compuestos de Fórmula I según la presente invención se puede preparar con un compuesto de Fórmula I que forma un compuesto de Fórmula 2 como sustancia de partida que reacciona con la Fórmula 3, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) mediante reacción de acoplamiento en dimetilformamida (DMF).

10 <Fórmula 2>



<Fórmula 3> R_3H

15 <Fórmula I>



R_1 , R_2 , R_3 y n son como se han definido en la Fórmula I.

20 Además, el compuesto de Fórmula 2 utilizado como sustancia de partida en la presente invención se puede preparar usando el Esquema 2.

En un ejemplo en la presente invención, el proceso para preparar los compuestos anteriores de fórmula 2 va seguido por las siguientes etapas:

25 Preparación de un compuesto de Fórmula 6 a partir de la Fórmula 4 que reacciona con la Fórmula 5 por sustitución (Etapa 1);

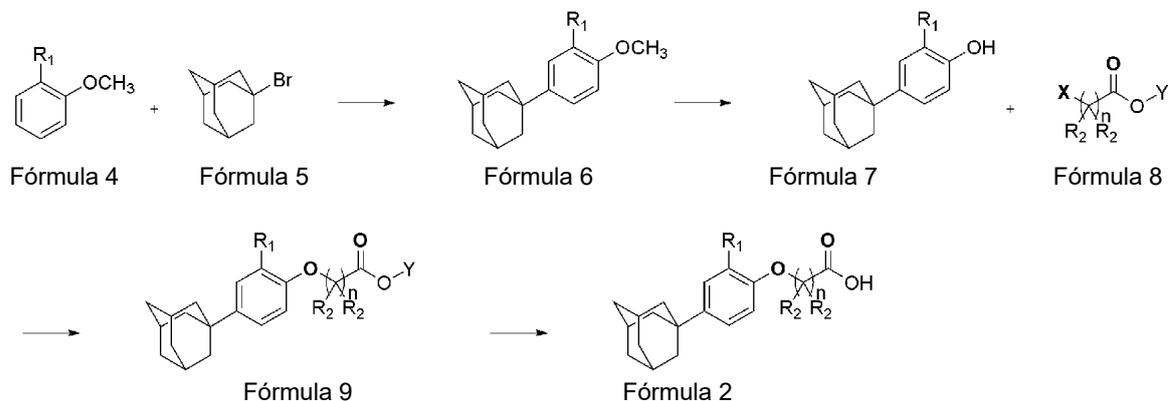
Preparación de un compuesto de Fórmula 7 a partir de la Fórmula 6 por desmetilación (Etapa 2);

30 Preparación de un compuesto de Fórmula 9 a partir de la Fórmula 7 que reacciona con la Fórmula 8 por alquilación (Etapa 3); y

Preparación de un compuesto de Fórmula 2 a partir de la Fórmula 9 por hidrólisis (Etapa 4).

35

<Esquema 2>

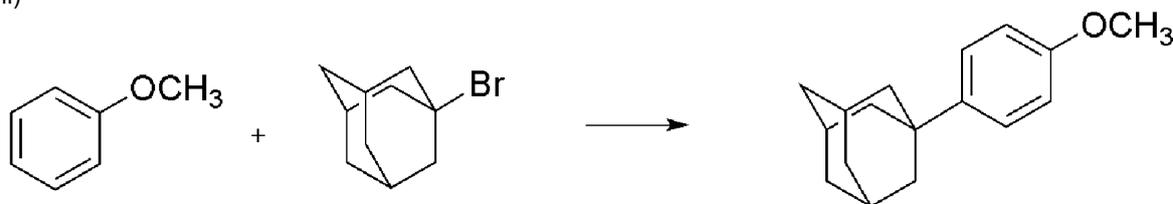


5

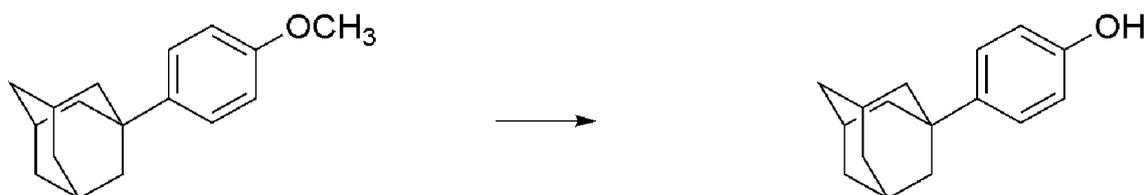
Cada etapa del método de preparación anterior se describe con más detalle a continuación.

10 i) El compuesto de Fórmula 6 se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula 4 por reacción de sustitución con el compuesto de Fórmula 5, carbonato de potasio y 10 % de paladio/carbón (Pd/C). Un ejemplo de la reacción anterior se ilustra a continuación.

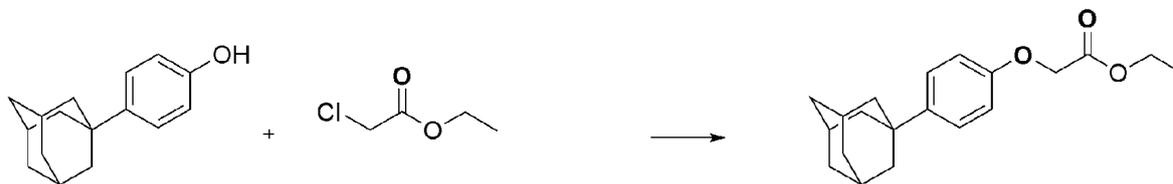
ii)



15 ii) El compuesto de Fórmula 7 se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula 6 por reacción de desmetilación con tribromuro de boro (BBr_3). Un ejemplo de la reacción anterior se ilustra a continuación.



20 iii) El compuesto de Fórmula 9 se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula 7 por reacción de alquilación con el compuesto de Fórmula 8 y carbonato de potasio anhidro en DMF a temperatura ambiente. Un ejemplo de la reacción anterior se ilustra a continuación.

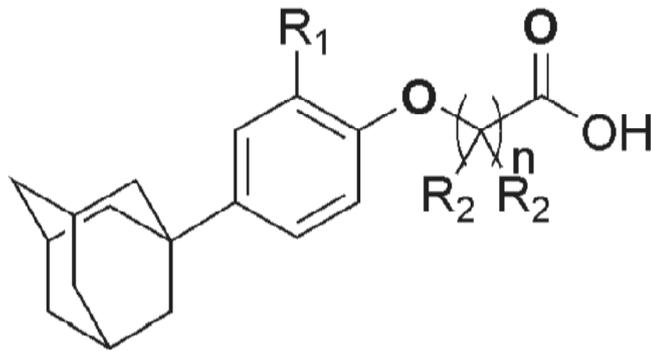


25 iv) El compuesto de fórmula 2 se puede preparar a partir del compuesto de fórmula 9 por reacción de hidrólisis con el compuesto hidroximetálico (por ejemplo hidróxido de litio monohidratado) en mezcla de tetrahidrofurano (THF) y H_2O . Un ejemplo de la reacción anterior se ilustra a continuación.

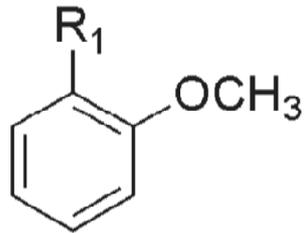


Fórmula 2-1

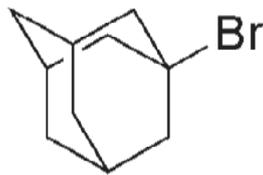
<Fórmula 2>



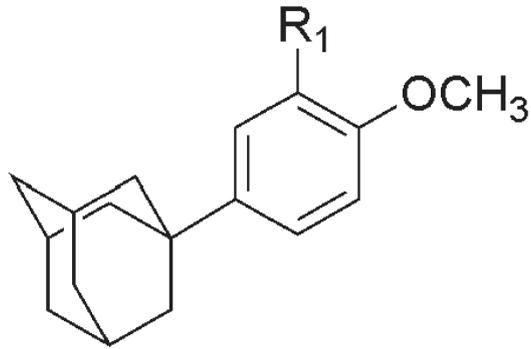
<Fórmula 4>



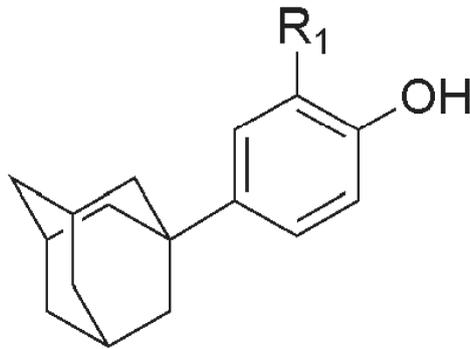
<Fórmula 5>



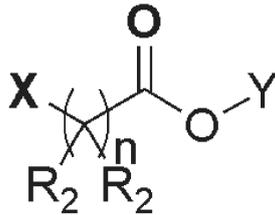
<Fórmula 6>



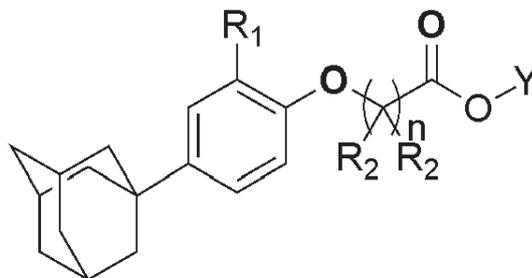
<Fórmula 7>



<Fórmula 8>



<Fórmula 9>



- 5 en la que, R_1 , R_2 y n son como se han definido en la Fórmula I;
 X representa cloro o bromo;
 Y representa metilo o etilo.

10 Además, la presente invención proporciona el derivado representado por la Fórmula I, y tal como se utiliza en la presente memoria las sales farmacéuticamente aceptables comprenden sales de adición de base, de adición de ácido y sales cuaternarias. Los compuestos de la presente invención que son ácidos pueden formar sales,

incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxidos de sodio y de potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, por ejemplo, hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas por ejemplo, N-metil-D-glucamina, tris (hidroximetil) aminometano colina, L-arginina, L-lisina, N-etilpiperidina, dibencilamina y similares. Los compuestos de fórmula I que son básicos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, por ejemplo, con hidrácidos halogenados tales como los ácidos clorhídrico o hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, por ejemplo, con los ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, succínico, trifluoroacético, metanosulfónico, p-toluensulfónico, benzoico, bencenosulfónico, glutámico, láctico y mandélico y similares.

La sal de adición de ácido se puede conseguir mediante el método habitual, por ejemplo, el compuesto de Fórmula I disuelto en solución de ácido en exceso se deposita en un disolvente orgánico compatible con agua tal como metanol, etanol, acetona o acetonitrilo.

Además, el compuesto de Fórmula I en la presente invención se puede preparar para sales metálicas farmacéuticamente aceptables con una base. En detalle, la sal de metal de alcalino o de metal alcalinotérreo se puede preparar mediante el método siguiente. Primero, el compuesto se disuelve en un exceso de hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo. A continuación, las sales no disueltas se filtran y los filtrados se secan después de la evaporación. Las sales metálicas farmacéuticamente adecuadas son las sales de sodio, potasio o calcio.

Los ejemplos preferidos de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I de acuerdo con la presente invención comprenden los siguientes:

- Cloruro de 4-(2-(4-adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-4);
- Yoduro de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io (I-15);
- Yoduro de 4-(2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) acetil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io (I-16);
- Yoduro de 2-(2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) acetamido)-N,N,N-trimetiletanaminio (I-17);
- Yoduro de 4-(3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) propanoil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io (I-18);
- Yoduro de 2-(3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) propanamido)-N,N,N-trimetiletanaminio (I-19);
- Yoduro de 4-(3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) propanoil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io (I-20);
- Yoduro de 2-(3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) propanamido)-N,N,N-trimetiletanamina (I-21);
- Yoduro de 4-(4-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) butanoil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io (I-22);
- Metanosulfonato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-43);
- 3-carboxi-2-(carboximetil)-2-hidroxiopropanoato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-44);
- (Z)-3-carboxiacrilato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-45);
- 4-metilbencenosulfonato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-46);
- (2R, 3R)-3-carboxi-2,3-dihidroxiopropanoato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-47);
- 3-carboxipropanoato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-48);
- Hidrogenosulfato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-49);
- Dihidrogenofosfato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-50);
- (E)-3-carboxiacrilato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-51); y
- Trifluoroacetato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-52).

Además, la presente invención se refiere a inhibidores del HIF-1 α que comprenden los compuestos de la Fórmula I anterior, sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos como componentes efectivos. Los compuestos de acuerdo con la presente invención que se desarrollan como agentes farmacéuticos comprenden los compuestos de Fórmula I, sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden considerar como una nueva prevención y/o tratamiento para el cáncer, la retinopatía diabética y la artritis reumatoide inhibiendo la expresión génica mediada por HIF-1 α . Por lo tanto, los compuestos según la presente invención exhiben actividad anticancerígena no mediante citotoxicidad no selectiva, sino a través de efectos inhibidores selectivos sobre la actividad del factor de transcripción, el HIF-1 α , que desempeña un papel fundamental en el crecimiento y la metástasis de células cancerosas.

Como se usa en este documento, la expresión "actividad inhibidora contra el HIF-1 α " de los compuestos según la presente invención pretende abarcar todos los efectos sobre la supresión de la transcripción del HRE (Elemento sensible a la hipoxia, 5'-ACGTG-3'), la acumulación de HIF-1 α y la expresión génica mediada por HIF-1 α .

Se examinaron los efectos de los compuestos de acuerdo con la presente invención sobre la activación de la transcripción de HRE mediada por HIF-1 α bajo hipoxia. Como resultado, los compuestos inhibieron potentemente la actividad transcripcional mediada por HIF-1 α . Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar como ingredientes activos de agentes anticancerosos, debido a los efectos inhibidores sobre la transcripción de HRE

mediada por HIF-1 α bajo hipoxia que suprime el crecimiento y la metástasis del cáncer mediante la regulación negativa de la expresión de oncogenes.

5 Los compuestos de acuerdo con la presente invención también inhibieron la expresión de proteínas HIF-1 α de una manera dependiente de la dosis sin efectos sobre la expresión de β -actina bajo hipoxia. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden mostrar actividad anticancerígena sin efectos secundarios graves, porque los compuestos suprimieron el crecimiento y la metástasis de células cancerosas inhibiendo específicamente la acumulación del HIF-1 α , en lugar de inducir la muerte celular inespecífica.

10 Además, los compuestos según la presente invención muestran una actividad inhibidora dependiente de la dosis frente a la expresión de los genes diana HIF-1 α implicados en el crecimiento y la metástasis del cáncer, incluido VEGFA (factor de crecimiento endotelial vascular A) que desempeña un papel importante en el crecimiento y metástasis del cáncer y EPO (eritropoyetina) que promueve la generación de eritrocitos. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden usar como ingredientes activos para el tratamiento del
15 cáncer, debido a la expresión disminuida de varios genes diana del HIF-1 α tales como VEGFA y EPO que contribuyen al crecimiento y metástasis del cáncer.

Por lo tanto, los compuestos según la presente invención pueden inhibir eficazmente la actividad del HIF-1 α y son aplicables a la prevención y/o tratamiento de diversos cánceres que comprenden cáncer de intestino grueso, cáncer
20 hepático, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer de perianal, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, cáncer de uréter, carcinoma de células renales, cáncer de pelvis renal y tumores del sistema nervioso central.

25 Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención son terapéuticamente eficaces para la retinopatía diabética o la artritis reumatoide por actividad inhibidora contra el HIF-1 α . El término anterior "actividad inhibidora contra el HIF-1 α " abarca todos los efectos sobre la supresión de la transcripción del HRE (Elemento sensible a la hipoxia, 5'-ACGTG-3'), la acumulación del HIF-1 α y la expresión génica mediada por HIF-1 α . Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden inhibir selectivamente la expresión de VEGFA en hipoxia sin influenciar la expresión del gen de control GAPDH. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles como componentes eficaces para la prevención y/o el tratamiento de la retinopatía diabética o la artritis reumatoide, porque los genes de VEGFA pueden expresarse mediante HIF-1 α
30 bajo hipoxia.

35 La presente invención también proporciona inhibidores del HIF-1 α que comprenden los compuestos de Fórmula I, sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos como componentes efectivos. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o el tratamiento del cáncer, la retinopatía diabética o la artritis reumatoide que comprende los inhibidores del HIF-1 α anteriores.

40 Adicionalmente se describe un método para prevenir y/o tratar el cáncer, la retinopatía diabética o la artritis reumatoide en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende el HIF-1 α anterior al sujeto. La dosificación efectiva de la composición de la presente invención puede ser determinada por los expertos en la materia de acuerdo con el peso y el estado de un paciente,
45 la gravedad de la enfermedad, la formulación del fármaco, la ruta de administración y el tiempo. La dosificación anterior no puede limitar el alcance de la invención de ninguna manera. Además, la composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar a mamíferos que comprenden seres humanos, pero no se limita a ellos.

50 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden formular en formas de dosificación orales o no orales. Los ejemplos de formas de dosificación oral incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas duras/blandas, líquidos, suspensiones, emulsiones, jarabes, gránulos, elixires, etc. Estas formas incluyen diluyentes (por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina), y/o lubricantes (por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sus sales de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol) además de los componentes efectivos. Los comprimidos incluyen aglutinantes tales como silicato de magnesio y aluminio, pasta de
55 almidón, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona, y opcionalmente desintegrantes. Dependiendo de los casos, se puede usar almidón, agar, ácido algínico o su sal sódica, una mezcla en ebullición, y/o absorbentes, colorantes, agentes aromatizantes y edulcorantes.

60 Además, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden administrar por vías no orales. Para esto, la composición se puede formular en inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares o intratorácicas. Con el fin de obtener dichas formas de dosificación no orales, los compuestos de acuerdo con la presente invención se mezclan con un estabilizador o un tampón en agua para producir una solución o una suspensión que luego se envasa en unidades de ampolla o vial. Además, la composición anterior puede contener un conservante, un estabilizador, un agente humectable, un emulsionante, un agente auxiliar, tal como una sal osmótica
65 que controla la presión y un tampón, y/u otros materiales terapéuticamente eficaces. Se pueden mezclar, granular o revestir según los métodos generales.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar una vez al día o en dosis divididas a mamíferos, incluidos seres humanos, a una dosis de 0,1 a 500 mg/kg (peso corporal) al día, y preferentemente a una dosis de 0,5 a 100 mg/kg (peso corporal), por vía oral o no oral.

- 5 La composición farmacéutica de la presente invención se puede usar sola o en combinación con cirugía, radioterapia, tratamiento hormonal, quimioterapia o un regulador de respuesta biológica.

Efectos ventajosos de la invención

- 10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que inhiben la actividad del HIF-1 α , a sus métodos de preparación, y a inhibidores del HIF-1 α que comprenden los compuestos anteriores como componentes efectivos.

- 15 Los compuestos inhibidores del HIF-1 α , de acuerdo con la presente invención pueden ser nuevas opciones terapéuticas para desarrollar el tratamiento para diversos cánceres sólidos tales como cánceres de colon, hígado, estómago y mama. Además, los compuestos se pueden usar como tratamiento de la retinopatía diabética y artritis reumatoide agravadas por la regulación positiva de la expresión génica de VEGFA mediada por HIF-1 α bajo hipoxia.

Breve descripción de los dibujos

- 20 La Figura 1 muestra la actividad inhibidora de los compuestos según la presente invención frente a la expresión del HIF-1 α .

La Figura 2 muestra los resultados del ensayo CAM (membrana corioalantoide del embrión de pollo) de los compuestos preparados en la presente invención.

- 25 Mejor modo para llevar a cabo la invención

La presente invención se describirá más en particular mediante ejemplos, pero la presente invención no está limitada en absoluto por estos ejemplos.

- 30 <Ejemplo 1> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (I-1)

A una suspensión de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acético (0,2 g, 0,69 mmol), dimetilamina (0,031 g, 0,69 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida HCl (EDCI) (0,16 g, 0,83 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (0,11 g, 0,83 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,106 ml, 1,74 mmol) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó posteriormente con hidróxido sódico acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N,N-dimetilacetamida como un sólido blanco (0,198 g, 90,3 % de rendimiento).

- 40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,23 (2H, d, H aromático), 6,82 (2H, d, H aromático), 4,73 (2H, s, OCH₂), 2,98 (3H, s, CH₃), 2,83 (3H, s, CH₃), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 2> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-ciclopropilacetamida (I-2)

- 45 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acético (0,2 g, 0,69 mmol) y ciclopropilamina (0,039 g, 0,69 mmol) según el ejemplo 1, que dio 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-ciclopropilacetamida como un sólido blanco (0,198 g, 87,4 % de rendimiento).

- 50 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,07 (1H, s, (C=O)NH), 7,25 (2H, d, H aromático), 6,85 (2H, d, H aromático), 4,38 (2H, s, OCH₂), 2,67 (1H, m, ciclopropilo), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo), 0,61 (2H, m, ciclopropilo), 0,48 (2H, m, ciclopropilo).

<Ejemplo 3> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-piperazin-1-il) etanona (I-3)

- 55 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acético (2,0 g, 6,98 mmol) y 1-metilpiperazina (0,69 g, 6,98 mmol) según el ejemplo 1, que dio 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona como un sólido blanco (2,4 g, 93,3 % de rendimiento).

- 60 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,23 (2H, d, H aromático), 6,82 (2H, d, H aromático), 4,74 (2H, s, OCH₂CO), 3,40 (4H, m, piperazina), 2,74 (4H, m, piperazina), 2,17 (3H, s, CH₃), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 4> Cloruro de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-ilo (I-4)

- 65 Una suspensión de 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (0,4 g, 1,08 mmol), preparada a partir del ejemplo 3, y solución de HCl 1,0 M en dietil éter (0,047 g, 1,30 mmol) en éter dietílico (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y se secó al vacío para proporcionar un

cloruro de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io como un sólido blanco cristalino (0,43 g, 97,9 % rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,24 (2H, d, H aromático), 6,86 (2H, d, H aromático), 4,82 (2H, s, OCH₂CO), 4,20 (2H, m, piperazina), 3,38 (3H, m, piperazina), 3,05 (3H, m, piperazina), 2,77 (3H, s, CH₃), 2,04 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 5> 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (I-5)

Etapa 1: 1-(4-Metoxi-3-metilfenil) adamantano

A una solución de 1-bromoadamantano (3,25 g, 15,25 mmol) y carbonato de potasio (1,05 g, 7,62 mmol) en 1-metoxi-2-metilbenceno (10 ml) se le añadió el 10 % en peso de Pd/C (2,22 g) y se agitó a 150 °C bajo nitrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-(4-metoxi-3-metilfenil) adamantano como un sólido blanco (4,9 g, 82,3 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,15 (2H, m, H aromático), 6,78 (1H, d, H aromático), 3,81 (3H, s, OCH₃), 2,23 (3H, s, CH₃) 2,08 (3H, s, H adamantilo), 1,90 (6H, m, H adamantilo), 1,76 (6H, m, H adamantilo).

Etapa 2: 4-(adamantan-1-il)-2-metilfenol

Se disolvió 1-(4-metoxi-3-metilfenil) adamantano en diclorometano (90 ml) y se enfrió a -10 °C. Se añadió tribromuro de boro (BBr₃) (1,97 g, 8,31 mmol) lentamente a -10 °C bajo nitrógeno y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura hasta 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 4-(adamantan-1-il)-2-metilfenol como un sólido blanco (1,58 g, rendimiento del 100 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,07 (2H, s, H aromático), 6,72 (1H, d, H aromático), 4,52 (1H, s, OH), 2,25 (3H, s, CH₃) 2,08 (3H, s, H adamantilo), 1,88 (6H, m, H adamantilo), 1,76 (6H, m, H adamantilo).

Etapa 3: Acetato de 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) etilo

A una solución de 4-(adamantan-1-il)-2-metilfenol (2,0 g, 8,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (3,63 g, 23,29 mmol) y cloroacetato de etilo (1,29 g, 10,51 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice para dar acetato de 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) etilo como un sólido blanco (2,6 g, 95,9 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,06 (2H, m, H aromático), 6,72 (1H, m, H aromático), 4,73 (2H, s, OCH₂CO), 4,15 (2H, q, OCH₂CH₃), 2,18 (3H, q, CH₃), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,81 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo), 1,2 (3H, t, CH₃).

Etapa 4: Ácido 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) acético

A una solución de acetato de 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) etilo (1,1 g, 3,50 mmol) en H₂O/THF (1 ml/1,20 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (0,29 g, 7,00 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se ajustó a una solución ácida con HCl acuoso 1 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar ácido 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) acético como un sólido blanco (0,54 g, 96,7 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 12,91 (1H, s ancho, COOH), 7,13 (1H, s, H aromático), 7,05 (1H, m, H aromático), 6,70 (1H, d, H aromático), 4,63 (2H, s, OCH₂CO), 2,17 (3H, s, CH₃), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,90 (6H, m, H adamantilo), 1,76 (6H, m, H adamantilo).

Etapa 5: 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) acético (0,2 g, 0,66 mmol) y 1-metilpiperazina (0,06 g, 0,66 mmol) según el ejemplo 1, que dio 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona como un sólido blanco (0,23 g, 90,5 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,12 (1H, m, H aromático), 7,05 (1H, m, H aromático), 6,74 (1H, m, H aromático), 4,74 (2H, s, OCH₂), 3,45 (4H, m, piperazina), 2,28 (4H, m, piperazina), 2,17 (6H, s, (CH₃)₂), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 6> 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-morfolinoetanona (I-6)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) acético (0,2 g, 0,66 mmol), preparado a partir de la etapa 4 del ejemplo 5, y morfolina (0,058 g, 0,66 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio

2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-morfolinoetanona como un sólido blanco (0,228 g, 92,7 % de rendimiento).
RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,12 (1H, s, H aromático), 7,04 (1H, m, H aromático), 6,76 (1H, d, H aromático), 4,77 (2H, t, OCH₂CH₂), 3,58 (4H, m, morfolina), 3,45 (4H, m, morfolina), 2,17 (3H, s, CH₃), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 7> 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil) acetamida (I-7)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) acético (0,2 g, 0,66 mmol), preparado a partir de la etapa 4 del ejemplo 5, y N,N-dimetiletano-1,2-diamina (0,058 g, 0,66 mmol) según el ejemplo 1, a la que se administró 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil) acetamida como un sólido blanco (0,22 g, 89,4 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,73 (1H, t, (C=O)NH), 7,14 (1H, s, H aromático), 7,06 (1H, m, H aromático), 6,75 (1H, d, H aromático), 4,43 (2H, t, OCH₂CH₂), 3,22 (2H, m, NHCH₂CH₂), 2,50 (2H, m, NHCH₂CH₂), 2,30 (2H, t, OCH₂CH₂), 2,21 (3H, s, CH₃), 2,13 (6H, s, (CH₃)₂), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 8> 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) propan-1-ona (I-8)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) propanoico (0,2 g, 0,66 mmol) y 1-metilpiperazina (0,06 g, 0,66 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) propan-1-ona como un sólido blanco (0,24 g, 94,4 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,24 (2H, m, H aromático), 6,84 (2H, d, H aromático), 4,18 (2H, t, OCH₂CH₂), 3,85 (4H, m, piperazina), 3,39 (4H, m, piperazina), 3,16 (6H, s, (CH₃)₂), 2,86 (2H, t, CH₂CH₂), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 9> 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-morfolinopropan-1-ona (I-9)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) propanoico (0,2 g, 0,66 mmol) y morfolina (0,058 g, 0,66 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-morfolinopropan-1-ona como un sólido blanco (0,23 g, 93,4 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,24 (2H, d, H aromático), 6,84 (2H, d, H aromático), 4,16 (2H, t, OCH₂CH₂), 3,55 (4H, m, morfolina), 3,46 (4H, m, morfolina), 2,79 (2H, m, OCH₂CH₂), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 10> 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil) propanamida (I-10)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) propanoico (0,2 g, 0,66 mmol) y N,N-dimetiletano-1,2-diamina (0,058 g, 0,66 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil) propanamida como un sólido blanco (0,225 g, 91,4 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,88 (1H, t, (C=O)NH), 7,24 (2H, d, H aromático), 6,83 (2H, d, H aromático), 4,12 (2H, t, OCH₂CH₂), 3,14 (2H, m, NHCH₂CH₂), 2,5 (2H, m, NHCH₂CH₂), 2,28 (2H, t, OCH₂CH₂), 2,14 (6H, s, (CH₃)₂), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 11> 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) propan-1-ona (I-11)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) propanoico (0,2 g, 0,63 mmol) y 1-metilpiperazina (0,063 g, 0,63 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) propan-1-ona como un sólido blanco (0,236 g, 93,6 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,08 (2H, m, H aromático), 6,84 (1H, d, H aromático), 4,15 (2H, t, OCH₂CH₂), 3,47 (4H, m, piperazina), 2,78 (2H, t, CH₂CH₂), 2,78 (1H, m, CH₂CH₂), 2,28 (4H, m, piperazina), 2,17 (3H, s, CH₃), 2,10 (3H, s, CH₃), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 12> 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-morfolinopropan-1-ona (I-12)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) propanoico (0,2 g, 0,63 mmol) y morfolina (0,055 g, 0,63 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-morfolinopropan-1-ona como un sólido blanco (0,22 g, 90,5 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 Hz) δ 7,10 (1H, s, H aromático), 7,07 (1H, d, H aromático), 6,84 (1H, d, H aromático), 4,16 (2H, t, OCH₂CH₂), 3,55 (4H, m, morfolina), 3,46 (4H, m, morfolina), 2,79 (2H, m, OCH₂CH₂), 2,09 (3H, s, CH₃), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 13> 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil) propanamida (I-13)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) propanoico (0,2 g, 0,63 mmol) y N,N-dimetiletano-1,2-diamina (0,056 g, 0,63 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil) propanamida como un sólido blanco (0,228 g, 93,4 % de rendimiento)
 5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,88 (1H, t, (C=O)NH), 7,08 (2H, t, H aromático), 6,83 (1H, d, H aromático), 4,12 (2H, t, OCH₂CH₂), 3,16 (2H, m, NHCH₂CH₂), 2,5 (2H, m, NHCH₂CH₂), 2,28 (2H, t, OCH₂CH₂), 2,13 (6H, s, (CH₃)₂), 2,09 (3H, s, CH₃), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

10 <Ejemplo 14> 4-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) butan-1-ona (I-14)

Etapa 1: Butanoato de 4-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) etilo

15 A una solución de 4-(4-(adamantan-1-il) fenol (2,0 g, 8,76 mmol) en N,N-dimetilformamida se le añadió carbonato de potasio (3,63 g, 26,29 mmol) y 4-bromobutanoato de etilo (1,29 g, 10,51 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido en bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar butanoato de 4-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) etilo como un sólido blanco (2,7 g, 90 % rendimiento).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,23 (2H, d, H aromático), 6,83 (2H, d, H aromático), 4,06 (2H, q, CH₂CH₃), 3,94 (2H, t, (CH₂)₃), 2,43 (2H, t, (CH₂)₃), 2,08 (3H, s, H adamantilo), 1,92 (2H, m, (CH₂)₃), 1,88 (6H, m, H adamantilo), 1,76 (6H, m, H adamantilo), 1,17 (3H, m, CH₃).

25 Etapa 2: Ácido 4-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) butanoico

A una solución de 4-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) butanoato de etilo (1,1 g, 3,50 mmol) en H₂O/THF (1 ml/1,20 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,14 g, 7,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se ajustó a una solución ácida con HCl acuoso 1 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar ácido 4-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) butanoico como un sólido blanco (0,98 g, 97,12 % rendimiento).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 12,11 (1H, s ancho, COOH), 7,23 (2H, d, H aromático), 6,83 (2H, d, H aromático), 3,93 (2H, t, (CH₂)₃), 2,36 (2H, t, (CH₂)₃), 2,03 (3H, s, H adamantilo), 1,91 (2H, m, (CH₂)₃), 1,81 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

35 Etapa 3: 4-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) butan-1-ona (I-14)

40 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) butanoico (0,2 g, 0,63 mmol) y 1-metilpiperazina (0,063 g, 0,63 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio 4-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) butan-1-ona como un sólido blanco (0,223 g, 95,0 % de rendimiento).

45 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,23 (2H, d, H aromático), 6,83 (2H, d, H aromático), 3,94 (2H, t, OCH₂(CH₂)₂), 3,42 (4H, m, piperazina), 2,43 (2H, m, CH₂(CH₂)₂), 2,22 (4H, m, piperazina), 2,15 (3H, s, CH₃), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,90 (2H, m, CH₂(CH₂)₂), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 15> Yoduro de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io (I-15)

50 Una suspensión de 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (0,2 g, 0,50 mmol), preparada a partir del ejemplo 3, y yoduro de metilo (0,286 g, 2,01 mmol) en éter dietílico (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y se secó en un horno al vacío a 50 °C para proporcionar yoduro de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io como un blanco sólido (0,27 g, 97,5 % de rendimiento).

55 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 Hz) δ 7,24 (2H, d, H aromático), 6,85 (2H, d, H aromático), 4,74 (1H, s, OCH₂ CO), 3,82 (1H, s, OCH₂CO), 3,43 (4H, m, piperazina), 3,16 (3H, s, CH₃), 2,27 (4H, m, piperazina), 2,17 (3H, s, CH₃), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 16> Yoduro de 4-(2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) acetil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io (I-16)

60 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (0,2 g, 0,50 mmol), preparada a partir del ejemplo 5, de acuerdo con el ejemplo 15, que dio yoduro de 4-(2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) acetil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io como un sólido blanco (0,268 g, 97,8 % de rendimiento).

65 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,12 (1H, m, H aromático), 7,05 (1H, m, H aromático), 6,74 (1H, d, H aromático), 4,84 (1H, s, OCH₂), 4,74 (1H, s, OCH₂), 3,83 (2H, m, piperazina), 3,40 (4H, m, piperazina), 3,17 (3H, s, CH₃), 2,25 (2H, m, piperazina), 2,17 (6H, d, (CH₃)₂), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 17> Yoduro de 2-(2-(4-adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) acetamido)-N,N,N-trimetiletanaminio (I-17)

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil) acetamida (0,2 g, 0,50 mmol), preparada a partir del ejemplo 7, según el ejemplo 15, que dio yoduro de 2-(2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) acetamido)-N,N,N-trimetiletanoaminio como un sólido blanco (0,27 g, 97,8 % rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,16 (1H, t, (C=O)NH), 7,15 (1H, s, H aromático), 7,06 (1H, m, H aromático), 6,75 (1H, d, H aromático), 4,50 (2H, t, OCH₂CH₂), 3,57 (2H, m, NHCH₂CH₂), 3,40 (2H, t, NHCH₂CH₂), 3,07 (6H, s, (CH₃)₂), 2,50 (2H, t, OCH₂)CH₂), 2,23 (3H, s, CH₃), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 18> 4- yoduro de 4-(3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) propanoil-1,1-dimetilpiperazin-1-io (I-18)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) propan-1-ona (0,2 g, 0,50 mmol), preparado a partir del ejemplo 8, de acuerdo con el ejemplo 15, que dio yoduro de 4-(3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) propanoil-1,1-dimetilpiperazin-1-io como un sólido blanco (0,266 g, 97,0 % de rendimiento).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,24 (2H, m, H aromático), 6,84 (2H, d, H aromático), 4,15 (2H, t, OCH₂CH₂), 3,45 (4H, m, piperazina), 2,77 (2H, t, CH₂CH₂), 2,28 (4H, m, piperazina), 2,17 (3H, s, CH₃), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 19> Yoduro de 2-(3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) propanamido)-N,N,N-trimetiletanaminio (I-19)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil) propanamida (0,2 g, 0,50 mmol), preparada a partir del ejemplo 10, de acuerdo con el ejemplo 15, que dio yoduro de 2-(3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) propanamido)-N,N,N-trimetiletanoaminio como un sólido blanco (0,265 g, 96,0 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,32 (1H, t, (C=O)NH), 7,24 (2H, d, H aromático), 6,83 (2H, d, H aromático), 4,15 (2H, t, OCH₂CH₂), 3,51 (2H, m, NHCH₂CH₂), 3,37 (2H, m, NHCH₂CH₂), 3,09 (9H, s, (CH₃)₃), 2,55 (2H, t, OCH₂CH₂), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 20> Yoduro de 4-(3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) propanoil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io (I-20)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) propan-1-ona (0,2 g, 0,50 mmol), preparado a partir del ejemplo 11, según el ejemplo 15, que dio yoduro de 4-(3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) propanoil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io como un sólido blanco (0,261 g, 96,3 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,08 (2H, m, H aromático), 6,84 (1H, d, H aromático), 4,16 (2H, t, OCH₂CH₂), 3,84 (2H, m, piperazina), 3,46 (4H, m, piperazina), 3,37 (1H, m, CH₂CH₂), 2,78 (1H, m, CH₂CH₂), 3,15 (3H, s, CH₃), 2,28 (2H, m, piperazina), 2,10 (3H, s, (CH₃)₂), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 21> Yoduro de 2-(3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) propanamido)-N,N,N-trimetiletanoaminodio (I-21)

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil) propanamida (0,2 g, 0,50 mmol), preparada a partir del ejemplo 13, de acuerdo con el ejemplo 15, que dio yoduro de 2-(3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) propanamido)-N,N,N-trimetil-etano como un sólido blanco (0,269 g, 98,5 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,31 (1H, t, (C=O)NH), 7,08 (2H, t, H aromático), 6,83 (1H, d, H aromático), 4,15 (2H, t, OCH₂CH₂), 3,51 (2H, m, NHCH₂CH₂), 3,36 (2H, m, NHCH₂CH₂), 3,09 (9H, s, (CH₃)₃), 2,57 (2H, t, OCH₂CH₂), 2,09 (3H, s, CH₃), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 22> Yoduro de 4-(4-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) butanoil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io (I-22)

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) butan-1-ona (0,2 g, 0,50 mmol), preparado a partir del ejemplo 14, de acuerdo con el ejemplo 15, que dio yoduro de 4-(4-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) butanoil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io como un sólido blanco (0,265 g, 97,7 % rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,23 (2H, d, H aromático), 6,83 (2H, d, H aromático), 3,95 (2H, t, OCH₂(CH₂)₂), 3,80 (4H, m, piperazina), 3,36 (4H, m, piperazina), 3,14 (6H, s, (CH₃)₂), 2,53 (2H, m, CH₂(CH₂)₂), 2,04 (2H, m, CH₂(CH₂)₂), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 23> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il) propan-1-ona (I-23)

Etapas 1: 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-2-metilpropanoato de metilo

A una solución de 4-(adamantan-1-il) fenol (0,8 g, 3,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añadió carbonato de potasio anhidro (1,45 g, 10,51 mmol) y 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (1,15 g, 7,0 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con

bicarbonato sódico acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-2-metilpropanoato de metilo en forma de un aceite incoloro (1,1 g, 94,1 % de rendimiento).

5 RMN ¹H (MeOH-d₄, 500 MHz) δ 7,21 (2H, d, H aromático), 6,75 (2H, d, H aromático), 3,73 (3H, s, OCH₃), 2,05 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,88 (6H, m, H adamantilo), 1,77 (6H, m, H adamantilo), 1,52 (6H, s, (CH₃)₂).

Etapa 2: Ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-2-metilpropanoico

10 A una solución de 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-2-metilpropanoato de metilo (1,0 g, 3,00 mmol), preparado a partir de la etapa 1, en H₂O/THF (1: 1,20 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (0,51 g, 12,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se ajustó a una solución ácida con HCl acuoso 1 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-2-metilpropanoico como un sólido blanco (0,92 g, 96,1 % de rendimiento).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 12,94 (1H, s ancho, COOH), 7,23 (2H, d, H aromático), 6,74 (2H, d, H aromático), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,81 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo), 1,47 (6H, s, (CH₃)₂).

20 Etapa 3: 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il) propan-1-ona

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-2-metilpropanoico (0,2 g, 0,63 mmol) y 1-metilpiperazina (0,063 g, 0,63 mmol) según el ejemplo 1, que dio 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il) propan-1-ona como un sólido blanco (0,236 g, 93,7 % de rendimiento).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,23 (2H, d, H aromático), 6,71 (2H, d, H aromático), 3,71 (2H, s ancho, piperazina), 3,47 (2H, s ancho, piperazina), 2,13 (2H, s ancho, piperazina), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,99 (3H, s, CH₃), 1,83 (2H, s ancho, piperazina), 1,81 (6H, m, H adamantilo), 1,68 (6H, m, H adamantilo), 1,47 (6H, s, (CH₃)₂).

<Ejemplo 24> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil)-2-metilpropanamida (I-24)

30 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-2-metilpropanoico (0,2 g, 0,63 mmol), preparado a partir de la etapa 2 del ejemplo 23, y N,N-dimetiletano-1,2-diamina (0,056 g, 0,63 mmol) según el ejemplo 1, que dio 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil)-2-metilpropanamida como un sólido blanco (0,228 g, 93,4 % de rendimiento).

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,83 (1H, t, (C=O)NH), 7,23 (2H, d, H aromático), 6,83 (2H, d, H aromático), 4,08 (2H, m, NHCH₂CH₂), 2,26 (2H, t, NHCH₂CH₂), 2,12 (6H, s, (CH₃)₂), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo), 1,47 (6H, s, (CH₃)₂).

<Ejemplo 25> 2-(4-(adamantan-1-il)-2-fluorofenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (I-25)

40 Etapa 1: 1-(3-Fluoro-4-metoxifenil) adamantano

El compuesto del título se preparó a partir de 1-fluoro-2-metoxibenceno (10 ml) y 1-bromoadamantano (3,25 g, 15,25 mmol) de acuerdo con la etapa 1 del ejemplo 5, que dio 1-(3-fluoro-4-metoxifenil) adamantano (5,05 g, 83,3 % de rendimiento).

45 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,25 (2H, m, H aromático), 6,78 (1H, d, H aromático), 3,82 (3H, s, OCH₃), 2,03 (3H, s, H adamantilo), 1,80 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

Etapa 2: 4-(adamantan-1-il)-2-fluorofenol

50 El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-4-metoxifenil) adamantano (3,0 g, 11,52 mmol) de acuerdo con la etapa 2 del ejemplo 5, que dio 4-(adamantan-1-il)-2-fluorofenol (2,80 g, 99 % de rendimiento).

55 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 9,50 (1H, s ancho, COOH), 7,02 (2H, m, H aromático), 6,85 (1H, m, H aromático), 2,02 (3H, s, H adamantilo), 1,78 (6H, m, H adamantilo), 1,70 (6H, m, H adamantilo).

Etapa 3: 2-(4-(adamantan-1-il)-2-fluorofenoxi) acetato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(adamantan-1-il)-2-fluorofenol (2,0 g, 8,11 mmol), preparado a partir de la etapa 2, de acuerdo con la etapa 3 del ejemplo 5, que dio 2-(4-(adamantan-1-il)-2-fluorofenoxi) acetato de etilo (2,54 g, 94,8 % de rendimiento).

60 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,06 (2H, m, H aromático), 6,98 (1H, m, H aromático), 4,81 (2H, s, OCH₂CO), 4,15 (2H, q, OCH₂CH₃), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,81 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo), 1,20 (3H, t, CH₃).

65

Etapa 4: Ácido 2-(4-(adamantan-1-il)-2-fluorofenoxi) acético

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(adamantan-1-il)-2-fluorofenoxi) acetato de etilo (1,1 g, 3,30 mmol), preparado a partir de la etapa 3, de acuerdo con la etapa 4 del ejemplo 5, que dio ácido 2-(4-(adamantan-1-il)-2-fluorofenoxi) acético (0,92 g, 91,3 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 13,05 (1H, s ancho, COOH), 7,18 (1H, m, H aromático), 7,04 (1H, m, H aromático), 6,96 (1H, m, H aromático), 4,71 (2H, s, OCH₂CO), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,81 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

Etapa 5: 2-(4-(adamantan-1-il)-2-fluorofenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (I-25)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il)-2-fluorofenoxi) acético (0,15 g, 0,49 mmol), preparado a partir de la etapa 4, y 1-metilpiperazina (0,049 g, 0,49 mmol) según el ejemplo 1, que dio 2-(4-(adamantan-1-il)-2-fluorofenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona como un sólido blanco (0,173 g, 91,3 % de rendimiento)

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,14 (1H, m, H aromático), 7,04 (1H, d, H aromático), 6,96 (1H, m, H aromático), 4,86 (2H, s, OCH₂CO), 3,43 (4H, m, piperazina), 2,25 (4H, m, piperazina), 2,18 (3H, s, CH₃), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,81 (6H, m, H adamantilo), 1,70 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 26> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(furan-2-ilmetil) acetamida (I-26)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acético (0,3 g, 1,04 mmol) y furan-2-ilmetanamina (0,101 g, 1,04 mmol) según el ejemplo 1, que dio 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(furan-2-ilmetil) acetamida como un sólido blanco (0,346 g, 90,8 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,52 (1H, t, (C=O)NH), 7,55 (1H, s, H aromático), 7,25 (2H, d, H aromático), 6,88 (2H, d, H aromático), 6,37 (1H, m, H aromático), 6,18 (1H, m, H aromático), 4,47 (2H, s, OCH₂ CO), 4,32 (2H, s, CH₂), 2,04 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 27> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-(4-(trifluorometil) bencil) piperazin-1-il) etano (I-27)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acético (0,3 g, 1,04 mmol) y 1-(4-(trifluorometil) bencil) piperazina (0,255 g, 1,04 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-(4-(trifluorometil) bencil) piperazin-1-il) etanona como un sólido blanco (0,501 g, 93,3 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,70 (2H, d, H aromático), 7,55 (2H, d, H aromático), 7,23 (2H, d, H aromático), 6,82 (2H, d, H aromático), 4,74 (2H, s, OCH₂CH₂), 3,60 (2H, s, CH₂), 3,46 (4H, m, piperazina), 2,38 (4H, m, piperazina), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,71 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 28> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-isopropilpiperazin-1-il) etanona (I-28)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acético (0,23 g, 0,80 mmol) y 1-isopropilpiperazina (0,102 g, 0,80 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-isopropilpiperazin-1-il) etanona como un sólido blanco (0,298 g, 93,7 % de rendimiento).

RMN ¹H (MeOH-d₄, 500 MHz) δ 7,18 (2H, d, H aromático), 6,78 (2H, d, H aromático), 4,65 (2H, s, OCH₂ CO), 3,50 (4H, m, piperazina), 2,61 (1H, m, CH), 2,44 (4H, m, piperazina), 1,96 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,80 (6H, m, H adamantilo), 1,69 (6H, m, H adamantilo), 0,96 (6H, d, CH₃).

<Ejemplo 29> 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (I-29)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acético (0,28 g, 0,97 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,182 g, 0,97 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (0,399 g, 90,0 % de rendimiento).

RMN ¹H (MeOH-d₄, 500 MHz) δ 7,18 (2H, d, H aromático), 6,79 (2H, d, H aromático), 4,67 (2H, s, OCH₂CO), 3,47 (4H, m, piperazina), 3,35 (4H, m, piperazina), 1,96 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,80 (6H, m, H adamantilo), 1,69 (6H, m, H adamantilo), 1,36 (9H, s, (CH₃)₃).

<Ejemplo 30> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(piperazin-1-il) etanona (I-30)

A una solución de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, 0,42 mmol), preparada a partir del ejemplo 29, en diclorometano (1,5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,15 g, 1,69 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(piperazin-1-il) etanona como un sólido blanco (0,11 g, 94,8 % de rendimiento).

RMN ¹H (MeOH-d₄, 500 MHz) δ 7,18 (2H, d, H aromático), 6,79 (2H, d, H aromático), 4,66 (2H, s, OCH₂CO), 3,52 (4H, m, piperazina), 2,80 (4H, m, piperazina), 1,96 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,80 (6H, m, H adamantilo), 1,69 (6H, m, H adamantilo).

5 <Ejemplo 31> 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (I-31)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acético (0,2 g, 0,69 mmol) y 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,139 g, 0,69 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo como un sólido blanco (0,298 g,

10 91,2 % de rendimiento).
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,30 (2H, d, H aromático), 6,89 (2H, d, H aromático), 4,84 (2H, s, OCH₂ CO), 4,54 (1H, m, piperazina), 4,12 (2H, m, piperazina), 3,90 (2H, m, piperazina), 2,98 (2H, m, piperazina), 2,48 (3H, d, CH₃), 2,14 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,89 (6H, m, H adamantilo), 1,78 (6H, m, H adamantilo), 1,47 (9H, s, (CH₃)₃).

15 <Ejemplo 32> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-((S)-2-metilpiperazin-1-il) etanona (I-32)

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,18 g, 0,38 mmol), preparado a partir del ejemplo 31, según el ejemplo 30, que dio 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-((S)-2-metilpiperazin-1-il) etanona como un sólido blanco (0,132 g, 93,6 % de rendimiento).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,32 (2H, d, H aromático), 6,91 (2H, d, H aromático), 4,88 (2H, s, OCH₂ CO), 4,30 (2H, m, piperazina), 3,50 (2H, m, piperazina), 3,34 (2H, m, piperazina), 3,25 (1H, m, piperazina), 2,56 (3H, d, CH₃), 2,10 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,89 (6H, m, H adamantilo), 1,78 (6H, m, H adamantilo).

25 <Ejemplo 33> 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (I-33)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acético (0,2 g, 0,69 mmol) y 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,139 g, 0,69 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como un sólido blanco (0,297 g,

30 91,0 % de rendimiento).
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,30 (2H, d, H aromático), 6,89 (2H, d, H aromático), 4,84 (2H, s, OCH₂CO), 4,54 (1H, m, piperazina), 4,12 (2H, m, piperazina), 3,90 (2H, m, piperazina), 2,98 (2H, m, piperazina), 2,48 (3H, d, CH₃), 2,14 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,89 (6H, m, H adamantilo), 1,78 (6H, m, H adamantilo), 1,47 (9H, s, (CH₃)₃).

35 <Ejemplo 34> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-((R)-2-metilpiperazin-1-il) etanona (I-34)

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,18 g, 0,38 mmol), preparado a partir del ejemplo 33, según el ejemplo 30, que dio 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-((R)-2-metilpiperazin-1-il) etanona como un sólido blanco (0,129 g, 91,4 % de rendimiento).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,32 (2H, d, H aromático), 6,91 (2H, d, H aromático), 4,88 (2H, s, OCH₂CO), 4,30 (2H, m, piperazina), 3,50 (2H, m, piperazina), 3,34 (2H, m, piperazina), 3,25 (1H, m, piperazina), 2,56 (3H, d, CH₃), 2,10 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,89 (6H, m, H adamantilo), 1,78 (6H, m, H adamantilo).

45 <Ejemplo 35> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il) etanona (I-35)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acético (0,15 g, 0,52 mmol) y 2-(piperazin-1-il) etanol (0,068 g, 0,52 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il) etanona como un sólido blanco (0,187 g, 90,3 % de rendimiento).

50 RMN ¹H (MeOH-d₄, 500 MHz) δ 7,17 (2H, d, H aromático), 6,78 (2H, d, H aromático), 4,65 (2H, s, OCH₂CO), 3,58 (2H, t, CH₂), 3,51 (4H, m, piperazina), 2,45 (4H, m, piperazina), 2,41 (2H, t, CH₂), 1,96 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,80 (6H, m, H adamantilo), 1,69 (6H, m, H adamantilo).

55 <Ejemplo 36> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-(prop-2-in-1-il) piperazin-1-il) etanona (I-36)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acético (0,13 g, 0,45 mmol) y 1-(prop-2-in-1-il) piperazina (0,056 g, 0,45 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio 2-(4-(adamantan-2-il) fenoxi)-1-(4-(prop-2-in-1-il) piperazin-1-il) etanona como un sólido blanco (0,158 g, 89,3 % de rendimiento).

60 RMN ¹H (MeOH-d₄, 500 MHz) δ 7,17 (2H, d, H aromático), 6,78 (2H, d, H aromático), 4,66 (2H, s, OCH₂CO), 3,52 (4H, m, piperazina), 3,21 (2H, s, CH₂), 2,56 (1H, m, CH), 2,45 (4H, m, piperazina), 1,96 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,80 (6H, m, H adamantilo), 1,69 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 37> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil) acetamida (I-37)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acético (0,2 g, 0,69 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il) anilina (0,133 g, 0,69 mmol) de acuerdo al ejemplo 1, que dio 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil) acetamida como un sólido blanco (0,30 g, 93,4 % rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,79 (1H, s, (C=O)NH), 7,45 (2H, d, H aromático), 7,25 (2H, d, H aromático), 6,88 (4H, m, H aromático), 4,58 (2H, s, OCH₂CO), 3,04 (4H, m, piperazina), 2,48 (4H, m, piperazina), 2,19 (3H, s, CH₃), 2,01 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,80 (6H, m, H adamantilo), 1,69 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 38> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(4-(1,1-dioxidotiormorfolino) fenil) acetamida (I-38)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acético (0,2 g, 0,69 mmol) y 1,1-dióxido de 4-(4-aminofenil) tiormorfolina (0,158 g, 0,69 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(4-(1,1-dioxidotiormorfolino) fenil) acetamida como un sólido blanco (0,31 g, 89,8 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,94 (1H, s, (C=O)NH), 7,58 (2H, d, H aromático), 7,34 (2H, d, H aromático), 7,05 (2H, d, H aromático), 6,98 (2H, d, H aromático), 4,67 (2H, s, OCH₂CO), 3,77 (4H, m, tiormorfolina), 3,18 (4H, m, tiormorfolina), 2,04 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,88 (6H, m, H adamantilo), 1,74 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 39> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo [4,3-a] pirazin-7 (8H)-il) etanona (I-39)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acético (0,08 g, 0,27 mmol) y 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2, 4] triazolo [4,3-a] pirazina (0,053 g, 0,27 mmol) según el ejemplo 1, que dio 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo [4,3-a] pirazin-7 (8H)-il) etanona como un sólido blanco (0,10 g, 78,1 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,28 (2H, d, H aromático), 6,88 (2H, d, H aromático), 5,17 (2H, m, pirazina), 4,78 (2H, s, OCH₂CO), 4,12 (4H, m, pirazina), 2,08 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,86 (6H, m, H adamantilo), 1,74 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 40> N-(adamantan-1-il)-2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetamida (I-40)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acético (0,2 g, 0,69 mmol) y adamantan-1-amina (0,105 g, 0,69 mmol) según el ejemplo 1, que dio N-(adamantan-1-il)-2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetamida como un sólido blanco (0,27 g, 92,1 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,24 (2H, d, H aromático), 6,81 (2H, d, H aromático), 4,32 (2H, s, OCH₂CO), 2,03 (6H, s ancho, H adamantilo), 1,93 (3H, m, H adamantilo), 1,80 (6H, m, H adamantilo), 1,70 (9H, m, H adamantilo), 1,60 (6H, m, H adamantilo)

<Ejemplo 41> 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(3-hidroxiadimantan-1-il) acetamida (I-41)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acético (0,2 g, 0,69 mmol) e hidrato de 3-aminoadamantan-1-ol (0,129 g, 0,69 mmol) según el ejemplo 1, que dio 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(3-hidroxiadimantan-1-il) acetamida como un sólido blanco (0,275 g, 90,4 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,33 (1H, s, (C=O)NH), 7,23 (2H, d, H aromático), 6,82 (2H, d, H aromático), 4,49 (1H, s, OH), 4,32 (2H, s, OCH₂CO), 2,11 (2H, s ancho, H adamantilo), 2,06 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,80 (12H, m, H adamantilo), 1,73 (6H, m, H adamantilo), 1,50 (5H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 42> 2-(4-(adamantan-1-il)-2-clorofenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (I-42)

Etapa 1: 1-(3-cloro-4-metoxifenil) adamantano

El compuesto del título se preparó a partir de 1-cloro-2-metoxibenceno (10 ml) y 1-bromoadamantano (3,25 g, 15,25 mmol) de acuerdo con la etapa 1 del ejemplo 5, que dio 1-(3-cloro-4-metoxifenil) adamantano (3,52 g, 84,4 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,35 (1H, d, H aromático), 7,18 (1H, m, H aromático), 6,87 (1H, d, H aromático), 3,87 (3H, s, OCH₃), 2,08 (3H, a, H adamantilo), 1,86 (6H, m, H adamantilo), 1,74 (6H, m, H adamantilo).

Etapa 2: 4-(adamantan-1-il)-2-clorofenol

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-4-metoxifenil) adamantano (3,0 g, 10,83 mmol) de acuerdo con la etapa 2 del ejemplo 5, que dio 4-(adamantan-1-il)-2-clorofenol (2,70 g, 95,2 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,27 (1H, d, H aromático), 7,16 (1H, m, H aromático), 6,95 (1H, d, H aromático), 5,35 (1H, s ancho, OH), 2,08 (3H, s, H adamantilo), 1,85 (6H, m, H adamantilo), 1,76 (6H, m, H adamantilo).

Etapa 3: 2-(4-(adamantan-1-il)-2-clorofenoxi) acetato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(adamantan-1-il)-2-clorofenol (2,0 g, 7,61 mmol) de acuerdo con la etapa 3 del ejemplo 5, que dio 2-(4-(adamantan-1-il)-2-clorofenoxi) acetato de etilo (2,52 g, 95,4 % de rendimiento).

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,35 (1H, d, H aromático), 7,15 (1H, m, H aromático), 6,80 (1H, d, H aromático), 4,68 (2H, s, OCH₂CO), 4,26 (2H, q, OCH₂CH₃), 2,04 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,85 (6H, m, H adamantilo), 1,75 (6H, m, H adamantilo), 1,29 (3H, t, CH₃).

Etapa 4: Ácido 2-(4-(adamantan-1-il)-2-clorofenoxi) acético

10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(adamantan-1-il)-2-clorofenoxi) acetato de etilo (1,1 g, 3,15 mmol), preparado a partir de la etapa 3, de acuerdo con la etapa 4 del ejemplo 5, que dio ácido 2-(4-(adamantan-1-il)-2-clorofenoxi) acético (0,92 g, 91,4 % de rendimiento).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,41 (1H, d, H aromático), 7,30 (1H, m, H aromático), 6,99 (1H, d, H aromático), 4,81 (2H, s, OCH₂CO), 2,10 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,87 (6H, m, H adamantilo), 1,78 (6H, m, H adamantilo).

Etapa 5: 2-(4-(adamantan-1-il)-2-clorofenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (I-42)

20 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-(adamantan-1-il)-2-clorofenoxi) acético (0,2 g, 0,62 mmol), preparado a partir de la etapa 4, y 1-metilpiperazina (0,062 g, 0,62 mmol) de acuerdo con el ejemplo 1, que dio 2-(4-(adamantan-1-il)-2-clorofenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona como un sólido blanco (0,231 g, 92,0 % de rendimiento)

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,39 (1H, d, H aromático), 7,28 (1H, m, H aromático), 6,99 (1H, d, H aromático), 4,95 (2H, s, OCH₂CO), 3,51 (4H, m, piperazina), 2,35 (4H, m, piperazina), 2,24 (3H, s, CH₃), 2,03 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,81 (6H, m, H adamantilo), 1,70 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 43> Metanosulfonato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-43)

30 A una solución de 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (1,0 g, 2,7 mmol), preparada a partir del ejemplo 3, en acetona (2 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (0,18 ml, 2,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se secó al vacío para proporcionar metanosulfonato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io como un sólido blanco cristalino (1,1 g, 87 % rendimiento).

35 RMN ¹H (MeOH-d₄, 400 MHz) δ 7,28 (2H, d, H aromático), 6,91 (2H, d, H aromático), 4,82 (2H, s, OCH₂CO), 4,64 (1H, d, piperazina), 4,24 (1H, d, piperazina), 3,54 (3H, m, piperazina), 3,10 (3H, m, piperazina), 2,94 (3H, s, CH₃S), 2,71 (3H, s, CH₃), 2,06 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,89 (6H, m, H adamantilo), 1,80 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 44> 3-carboxi-2-(carboximetil)-2-hidroxiopropanoato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-44)

40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (1,0 g, 2,7 mmol), preparada a partir del ejemplo 3, y ácido cítrico (0,52 g, 2,7 mmol) de acuerdo con el ejemplo 43, que dio 3-carboxi-2-(carboximetil)-2-hidroxiopropanoato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io como un sólido cristalino blanco (1,43 g, 94 % de rendimiento).

45 RMN ¹H (MeOH-d₄, 400 MHz) δ 7,27 (2H, d, H aromático), 6,90 (2H, d, H aromático), 4,79 (2H, s, OCH₂CO), 3,85 (4H, s ancho, piperazina), 3,11 (4H, d, piperazina), 2,85 (2H, d, CH₂), 2,76 (3H, s, CH₃), 2,73 (2H, d, CH₂), 2,06 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,89 (6H, m, H adamantilo), 1,79 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 45> (Z)-3-carboxiacrilato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-45)

50 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (1,0 g, 2,7 mmol), preparada a partir del ejemplo 3, y ácido maleico (0,31 g, 2,7 mmol) de acuerdo con el ejemplo 43, que dio (Z)-3-carboxiacrilato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io como un sólido blanco cristalino (1,01 g, 77 % de rendimiento).

55 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,25 (2H, d, H aromático), 6,86 (2H, d, H aromático), 6,06 (2H, s, CH=CH), 4,82 (2H, s, OCH₂CO), 3,68 (4H, s ancho, piperazina), 3,15 (4H, d, piperazina), 2,77 (3H, s, CH₃), 2,06 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,72 (6H, m, H adamantilo).

<Ejemplo 46> 4-metilbencenosulfonato de 4-(3-(4-(adamantan-1-il)fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-46)

60 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (1,0 g, 2,7 mmol), preparada a partir del ejemplo 3, y ácido p-toluenosulfónico (0,52 g, 2,7 mmol) según el ejemplo 43, que dio 4-metilbencenosulfonato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io como un sólido blanco cristalino (1,2 g, 82 % de rendimiento).

65 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,69 (1H, s ancho, COOH), 7,49 (2H, d, H aromático), 7,24 (2H, d, H aromático), 7,12 (2H, d, H aromático), 6,86 (2H, d, H aromático), 4,83 (2H, s, OCH₂CO), 4,39 (1H, s ancho, piperazina), 4,05

(1H, s ancho, piperazina), 3,40 (3H, d, piperazina), 3,05 (3H, d, piperazina), 2,83 (3H, s, CH₃), 2,29 (3H, s, PhCH₃), 2,04 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,72 (6H, m, H adamantilo).

5 <Ejemplo 47> (2R,3R)-3-carboxi-2,3-dihidroxiopropanoato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-47)

10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (1,0 g, 2,7 mmol), preparada a partir del ejemplo 3, y ácido L-(+)-tartárico (0,41 g, 2,7 mmol) según el ejemplo 43, que dio (2R,3R)-3-carboxi-2,3-dihidroxiopropanoato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io como un sólido blanco cristalino (1,2 g, 85 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,24 (2H, d, H aromático), 6,84 (2H, d, H aromático), 4,78 (2H, s, OCH₂CO), 4,25 (2H, s, OHCHCHOH), 3,54 (4H, s, piperazina), 2,60 (4H, d, piperazina), 2,38 (3H, s, CH₃), 2,04 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,72 (6H, m, H adamantilo).

15 <Ejemplo 48> 3-carboxipropanoato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-48)

20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (1,0 g, 2,7 mmol), preparada a partir del ejemplo 3, y ácido succínico (0,41 g, 2,7 mmol) según el ejemplo 43, que dio 3-carboxipropanoato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io como un blanco cristalino sólido (0,95 g, 72 % de rendimiento).

RMN ¹H (MeOH-d₄, 400 MHz) δ 7,28 (2H, d, H aromático), 6,89 (2H, d, H aromático), 4,77 (2H, s, OCH₂CO), 3,68 (4H, d, piperazina), 2,69 (4H, d, piperazina), 2,54 (4H, s, CH₂CH₂), 2,45 (3H, s, CH₃), 2,06 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,89 (6H, m, H adamantilo), 1,80 (6H, m, H adamantilo).

25 <Ejemplo 49> Hidrogenosulfato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-49)

30 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (1,0 g, 2,7 mmol), preparada a partir del ejemplo 3, y ácido sulfúrico (0,15 ml, 2,7 mmol) de acuerdo con el ejemplo 43, que dio hidrogenosulfato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io como un sólido blanco cristalino (1,07 g, 85 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,25 (2H, d, H aromático), 6,87 (2H, d, H aromático), 4,84 (2H, s, OCH₂CO), 4,45 (1H, s ancho, piperazina), 3,95 (1H, s ancho, piperazina), 3,30 (6H, s ancho, piperazina), 2,84 (3H, s, CH₃), 2,04 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,72 (6H, m, H adamantilo).

35 <Ejemplo 50> Dihidrogenofosfato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-50)

40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (1,0 g, 2,7 mmol), preparada a partir del ejemplo 3, y ácido fosfórico (0,19 ml, 2,7 mmol) según el ejemplo 43, que dio dihidrogenofosfato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io como un sólido blanco cristalino (0,95 g, 75 % de rendimiento).

RMN ¹H (MeOH-d₄, 400 MHz) δ 7,28 (2H, d, H aromático), 6,90 (2H, d, H aromático), 4,80 (2H, s, OCH₂CO), 3,92 (4H, s ancho, piperazina), 3,22 (4H, d, piperazina), 2,83 (3H, s, CH₃), 2,06 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,89 (6H, m, H adamantilo), 1,79 (6H, m, H adamantilo).

45 <Ejemplo 51> (E)-3-carboxiacrilato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-51)

50 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (1,0 g, 2,7 mmol), preparada a partir del ejemplo 3, y ácido fumárico (0,41 g, 2,7 mmol) según el ejemplo 43, que dio (E)-3-carboxiacrilato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io como un sólido blanco cristalino (1,14 g, 87 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,24 (2H, d, H aromático), 6,87 (2H, d, H aromático), 6,12 (2H, s, CH=CH), 4,82 (2H, s, OCH₂CO), 3,65 (4H, s ancho, piperazina), 3,18 (4H, d, piperazina), 2,78 (3H, s, CH₃), 2,05 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,82 (6H, m, H adamantilo), 1,72 (6H, m, H adamantilo).

55 <Ejemplo 52> 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io (I-52)

60 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona (1,0 g, 2,7 mmol), preparada a partir del ejemplo 3, y ácido trifluoroacético (0,31 g, 2,7 mmol) de acuerdo con el ejemplo 43, que dio 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io como un sólido blanco cristalino (1,22 g, 93 % de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,25 (2H, d, H aromático), 6,86 (2H, d, H aromático), 4,83 (2H, s, OCH₂CO), 3,67 (4H, s ancho, piperazina), 3,28 (4H, d, piperazina), 2,88 (3H, s, CH₃), 2,06 (3H, s ancho, H adamantilo), 1,84 (6H, m, H adamantilo), 1,74 (6H, m, H adamantilo).

65

<EXPERIMENTO 1> Ensayo de inhibición de la actividad transcripcional mediada por HIF-1 α (ensayo informador de HRE)

5 Este ensayo se realizó para determinar si los compuestos de acuerdo con la presente invención exhibían la actividad anticancerígena o no. Los compuestos pueden desarrollarse como fármacos anticancerosos, porque los compuestos que inhiben la actividad transcripcional del HRE mediada por HIF-1 α inducida por hipoxia pueden suprimir el crecimiento y la metástasis del cáncer.

10 Los efectos inhibidores de los compuestos de acuerdo con la presente invención, de la Fórmula I-1 a la I-42, sobre la actividad transcripcional mediada por HIF-1 α se evaluaron usando este ensayo. El vector pGL3-HRE-luciferasa se construyó de la siguiente manera. Se insertaron seis copias de HRE (Elemento sensible a la hipoxia, 5'-ACGTG-3') de genes de VEGF humanos en el sitio de clonación múltiple de un vector pGL3-básico (Promega). Se usó un gen de luciferasa como gen informador.

15 En detalle, se sembraron células de cáncer de colon humano HCT116 (ATCC # CCL-247) en placas de cultivo celular de 48 pocillos. Las células se cotransfectaron con 25 ng de vectores de control Renilla y vectores pGL3-HRE-luciferasa utilizando reactivo Polyfect al día siguiente. Después de 24 horas de incubación, las células se incubaron durante 4 horas más con medio de cultivo celular reemplazado. Las células se trataron con diversas concentraciones (0, 1, 3, 5, 10, y 20 μ M) de los compuestos anteriores de acuerdo con la presente invención y se incubaron durante 20 12 horas en condiciones de hipoxia (1 % de O₂, 94 % de N₂, y 5 % de CO₂). El ensayo de la luciferasa se realizó usando un sistema de ensayo informador de luciferasa doble (Promega). Después de la preparación del lisado celular con tampón RIPA, se determinó la actividad de la luciferasa inducida en condiciones hipóxicas para examinar los efectos inhibidores de los compuestos de acuerdo con la presente invención, de la Fórmula I-1 a I-42, sobre la actividad transcripcional mediada por HIF-1 α . Los resultados se asignan a cuatro intervalos de actividad y esas 25 asignaciones se presentan en la Tabla 1.

Actividad inhibitoria contra el HIF-1 α (10 μ M): A (76~100 %), B (51~75 %), C (26~50 %), D (1~25 %)

Tabla 1

30

[Tabla 1]

Inhibición de la actividad transcripcional de HRE mediada por HIF-1 α			
Compuesto	Actividad inhibitoria contra el HIF-1 α (10 μ M)	Compuesto	Actividad inhibitoria contra el HIF-1 α (10 μ M)
I-1	B	I-22	B
I-2	A	I-23	A
I-3	A	I-24	A
I-4	A	I-25	B
I-5	A	I-26	A
I-6	A	I-27	A
I-7	B	I-28	B
I-8	B	I-29	B
I-9	A	I-30	A
I-10	C	I-31	A
I-11	A	I-32	A
I-12	A	I-33	A
I-13	B	I-34	B
I-14	B	I-35	C
I-15	C	I-36	B
I-16	B	I-37	D
I-17	C	I-38	B
I-18	C	I-39	C
I-19	C	I-40	D
I-20	A	I-41	A
I-21	C	I-42	B

35 Como se muestra en la Tabla 1 anterior, los efectos de los compuestos de acuerdo con la presente invención sobre la actividad transcripcional del HRE mediada por HIF-1 α se determinaron bajo hipoxia. Los resultados indican que los compuestos según la presente invención muestran actividad inhibitoria frente a la transcripción de HRE. En particular, 32 compuestos de 42 compuestos evaluados exhibieron más del 50 % de actividad inhibitoria del HIF-1 α , y 18 compuestos mostraron actividad inhibitoria del HIF-1 α más del 75 % entre los 32 compuestos.

40 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden usar como componentes eficaces para el tratamiento del cáncer, porque los compuestos que inhiben la actividad transcripcional del HRE mediada por HIF-1 α pueden suprimir el crecimiento y la metástasis del cáncer. Además, estos compuestos

que muestran actividad antiangiogénica se pueden considerar componentes eficaces para desarrollar el tratamiento de la retinopatía diabética y la artritis reumatoide.

<EXPERIMENTO2> Estudios in vitro para la inhibición de la acumulación del HIF-1 α inducida por la hipoxia

La inhibición de la acumulación del HIF-1 α por los compuestos de acuerdo con la presente invención se determinó en células de cáncer de colon humano HCT116. En particular, se utilizó el análisis de transferencia de Western para identificar los compuestos, I-3, I-6, I-8, I-16, I-19, I-22~I-24 e I-27~I-36, que inhibió la acumulación del HIF-1 α bajo hipoxia.

Primero, se cultivaron en placas células de cáncer de colon humano HCT116 (ATCC # CCL-247) a una concentración de 2×10^5 células/ml. Después de 24 horas, las células se incubaron en condiciones de hipoxia (1 % de O₂, 94 % de N₂, y 5 % de CO₂, expresados como 1 % de O₂ en la Figura 1) durante 4 horas para inducir la acumulación del HIF-1 α . Las células se trataron con los compuestos a diversas concentraciones (0, 3, 10, 20 y 30 μ M) durante 12 horas bajo hipoxia. Las células se cosecharon y se lisaron en tampón RIPA para obtener extractos nucleares. Se utilizaron células cultivadas al 20 % de O₂ (normoxia) como grupos de control para comparar la expresión génica mediada por HIF-1 α en cada condición. Se separaron 30 μ g de los extractos nucleares por muestra por SDS-PAGE (electroforesis en gel de dodecilsulfato de sodio-poliacrilamida), y luego se transfirieron a membranas de PVDF (membrana de fluoruro de polivinilideno). Después de usar sondas en las membranas con anticuerpos HIF-1 α (R&D System), se detectaron proteínas HIF-1 α con anticuerpos secundarios conjugados con HRP (Amersham-Pharmacia). Se usó GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) como control interno para la carga en el análisis de transferencia Western. Los resultados se muestran en la Figura 1. La Figura 1 muestra la potencia de los compuestos según la presente invención que inhiben la acumulación del HIF-1 α .

Como se muestra en la Figura 1, los compuestos de acuerdo con la presente invención, I-3, I-6, I-8, I-16, I-19, I-22~I-24 e I-27~I-36, no afectaron a los niveles de expresión de GAPDH, pero promovieron la degradación del HIF-1 α . En particular, los compuestos, I-3, I-8, I-16, I-19, I-22 e I-28~I-30, tenían efectos inhibidores significativos sobre la acumulación del HIF-1 α .

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos según la presente invención se pueden considerar como componentes eficaces para desarrollar un nuevo agente anticancerígeno, porque los compuestos inhiben la acumulación del HIF-1 α que forma cáncer maligno. Además, estos compuestos que inhiben la angiogénesis se pueden usar como componentes eficaces para el tratamiento de la retinopatía diabética y la artritis reumatoide.

<EXPERIMENTO 3> Ensayo CAM

El ensayo CAM (membrana corioalantoide embrionaria de pollo) se realizó como un modelo in vivo para determinar si los compuestos de acuerdo con la presente invención, I-3, I-6, I-19 e I-22, tenían efectos anti-angiogénicos o no. Como controles negativos se usaron grupos tratados con DMSO.

De acuerdo con la presente invención, el ensayo CAM se realizó de la siguiente manera.

Los huevos fertilizados se incubaron periódicamente rodándolos a 37 °C con el 50 % de humedad durante 2-3 días. Cuando se irguieron los huevos, se extrajeron aproximadamente 3 ml de albúmina del borde afilado de los huevos con una jeringa. El orificio de los huevos se selló con una cinta adhesiva para evitar la sequedad y la contaminación, y el orificio de los huevos se puso abajo y se incubó durante 2 a 3 días. Después de perforar un orificio con un diámetro de 1,5 cm en la parte redonda de los huevos, se extrajo cuidadosamente la membrana opaca. Los compuestos (10-20 μ g) de acuerdo con la presente invención se colocaron y extendieron igualmente sobre el cubreobjetos thermanox para secar, y luego el orificio en la parte redonda de los huevos se puso en la parte superior de los huevos fertilizados que crecían los vasos. Los huevos fueron examinados bajo el microscopio de disección y los resultados se dan en la Figura 2, después de cubrir el agujero con un cubreobjetos para protegerlo de la contaminación durante 2 días.

Como se muestra en la Figura 2, se realizó el ensayo CAM para evaluar los compuestos preparados en la presente invención, I-3, I-6, I-19 e I-22. Mientras que muchos vasos se cultivaron en grupos de control negativo tratados con vehículo, DMSO, los compuestos de acuerdo con la presente invención inhibieron la formación de vasos.

Como resultado anterior, los compuestos de acuerdo con la presente invención que muestran actividad antiangiogénica se pueden considerar componentes eficaces para desarrollar un nuevo tratamiento del cáncer, la retinopatía diabética y la artritis reumatoide.

<EJEMPLO 4> Actividad anticancerígena in vivo de compuestos por administración oral

Se midió la actividad anticancerígena in vivo de los compuestos de acuerdo con la presente invención, I-3, I-6, I-8, I-16, I-19, I-22, I-23 e I-24, en ratones para evaluar la eficacia in vivo mediante administración oral. Específicamente,

los ratones sin pelo se dividieron en grupos de prueba y grupos de control, cada uno compuesto por 4 ratones. La eficacia in vivo se evaluó midiendo el peso corporal, el volumen tumoral y el peso tumoral.

5 Se criaron ratones hembra sin pelo de 6 semanas de edad (BALB/c nu/nu, Charles River) en salas de cría libres de gérmenes mantenidas a temperatura y humedad constantes. Después los ratones sin pelo se anestesiaron, se implantaron células de cáncer de colon HCT116 a un recuento de 4×10^7 células/ratón en el recto en ratones BALB/c nu/nu y después las incisiones se cerraron con clips quirúrgicos. El tamaño del tumor se midió con un calibre. Cuando el tamaño del tumor trasplantado alcanzó los 50~60 mm³, se administraron los compuestos anteriores de acuerdo con la presente invención. Más detalladamente, después de que los compuestos anteriores en los grupos de prueba se disolvieron a una concentración de 20 mg/kg en un disolvente que contenía un 80 % de solución salina fisiológica, 10 % de DMAC (dimetilacetamida) y 10 % de Tween 80 (en lo sucesivo, "Disolvente A"), se administraron 15 kg/ml de compuestos disueltos por vía oral una vez al día. Los ratones en los grupos de control se trataron con 15 kg/ml de Disolvente A solo una vez al día.

15 Se midieron el volumen tumoral y el peso corporal para identificar la actividad anticancerígena in vivo de los compuestos de acuerdo con la presente invención mediante administración oral repetida. El volumen tumoral y la inhibición del crecimiento tumoral (TGI) en la Tabla 2 se calcularon de acuerdo con la siguiente Figura Matemática 1 y Figura Matemática 2, respectivamente. La inhibición del crecimiento tumoral se convirtió a un porcentaje en la Tabla 2.

20 [Figura Matemática 1]

$$\text{Volumen del tumor (mm}^3\text{)} = (\text{Longitud del eje largo, mm}) \times (\text{Longitud del eje corto, mm})^2 \times 0,5$$

25 [Figura Matemática 2]

$$\text{Inhibición del crecimiento tumoral (\%)} = [(\text{Volumen tumoral (grupos de control)} - \text{Volumen tumoral (grupos de prueba)}) / \text{Volumen tumoral (grupos de control)}] \times 100$$

30 Tabla 2

[Tabla 2]

Actividad anticancerígena in vivo de compuestos por administración oral									
Grupo (n = 4)	Dosis (mg/kg)	Volumen tumoral (mm ³)							Peso del tumor (mg)
		TGI (%)							
		día 0	3	5	7	10	12	14	14
Control de vehículos	0	0,0 ± 0,0	34,0 ± 5,6	92,3 ± 7,2	174,6 ± 38,6	260,7 ± 47,6	448,6 ± 48,4	666,0 ± 6,3	2370,6 ± 205,7
I-3	20	0,0 ± 0,0	31,6 ± 5,0	74,8 ± 1,7	133,7 ± 14,8	237,0 ± 24,9	371,4 ± 36,2	587,8 ± 8,4	2074,2 ± 373,8
			33,2 %	35,0 %	36,0 %	41,6 %	44,1 %	49,2 %	51,5 %
I-6	20	0,0 ± 0,0	25,5 ± 7,5	70,1 ± 9,7	128,4 ± 14,0	186,6 ± 15,2	322,5 ± 19,6	476,9 ± 8,1	1703,3 ± 252,2
			25,0 %	24,1 %	26,5 %	28,4 %	28,1 %	28,4 %	28,1 %
I-8	20	0,0 ± 0,0	24,6 ± 5,1	65,5 ± 9,0	122,2 ± 7,9	184,3 ± 10,0	319,7 ± 22,0	471,1 ± 9,0	1634,6 ± 357,2
			27,6 %	29,0 %	30,0 %	29,3 %	28,7 %	29,3 %	31,0 %
I-16	20	0,0 ± 0,0	24,2 ± 6,1	66,7 ± 4,2	125,8 ± 13,6	185,7 ± 20,2	320,4 ± 33,9	471,8 ± 6,0	1655,7 ± 288,4
			28,6 %	27,8 %	27,9 %	28,8 %	28,6 %	29,2 %	30,2 %
I-19	20	0,0 ± 0,0	22,4 ± 5,6	58,8 ± 1,3	110,4 ± 11,2	162,3 ± 10,1	278,8 ± 35,0	404,7 ± 7,6	1392,4 ± 153,0
			34,1 %	36,4 %	36,8 %	37,7 %	37,8 %	39,2 %	41,3 %
I-22	20	0,0 ± 0,0	20,4 ± 1,1	54,7 ± 2,8	98,9 ± 4,8	143,1 ± 6,2	246,4 ± 10,8	347,6 ± 1,8	1197,3 ± 156,3
			39,8 %	40,8 %	43,4 %	45,1 %	45,1 %	47,8 %	49,5 %
I-23	20	0,0 ± 0,0	40,9 ± 8,2	98,0 ± 3,9	182,4 ± 19,9	352,7 ± 53,6	577,3 ± 74,1	987,6 ± 43,7	3659,9 ± 434,8
			13,5 %	14,8 %	12,7 %	13,1 %	13,1 %	14,6 %	14,5 %
I-24	20	0,0 ± 0,0	38,1 ± 6,4	93,8 ± 1,0	176,8 ± 27,6	341,7 ± 58,8	569,1 ± 72,4	990,1 ± 40,3	3685,5 ± 357,5
			19,5 %	18,4 %	15,4 %	15,8 %	14,3 %	14,4 %	13,9 %

De acuerdo con los resultados de TGI en la Tabla 2, los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención, I-3, I-19 e I-22, mostraron efectos inhibidores significativos sobre el crecimiento tumoral.

Además, durante 14 días no se mostraron efectos secundarios graves y cambios estadísticamente significativos del peso corporal en todos los ratones tratados con compuestos, en comparación con los grupos de control tratados con vehículo.

5 Tabla 3

[Tabla 3]

Cambio de peso corporal durante 14 días de tratamiento (%)								
Grupo (n = 4)	Dosis (mg/kg)	Días después del tratamiento						
		día 0	3	5	7	10	12	14
Control de vehículo	0	100,0 ± 0,0	101,1 ± 2,1	101,1 ± 2,5	101,0 ± 3,5	100,3 ± 4,8	99,3 ± 3,9	97,9 ± 2,8
I-3	20	100,0 ± 0,0	103,2 ± 2,8	104,7 ± 3,0	105,1 ± 2,8	104,6 ± 2,7	103,1 ± 2,7	103,7 ± 4,0
I-6	20	100,0 ± 0,0	103,4 ± 0,6	103,6 ± 2,6	103,8 ± 3,3	105,0 ± 3,1	103,8 ± 2,9	102,4 ± 3,0
I-8	20	100,0 ± 0,0	102,2 ± 2,8	103,4 ± 2,8	102,6 ± 2,2	102,9 ± 1,5	101,9 ± 1,0	101,7 ± 2,6
I-16	20	100,0 ± 0,0	104,1 ± 1,6	104,2 ± 2,8	104,3 ± 1,9	105,8 ± 4,2	103,2 ± 3,6	102,3 ± 3,7
I-19	20	100,0 ± 0,0	104,0 ± 1,6	104,7 ± 3,1	104,6 ± 4,0	105,1 ± 4,3	103,4 ± 3,5	102,2 ± 3,8
I-22	20	100,0 ± 0,0	104,1 ± 3,5	104,1 ± 4,6	104,1 ± 3,3	105,6 ± 5,1	103,8 ± 3,6	102,7 ± 4,1
I-23	20	100,0 ± 0,0	100,8 ± 1,1	101,0 ± 1,6	100,9 ± 0,7	101,9 ± 1,1	101,6 ± 1,3	102,0 ± 2,0
I-24	20	100,0 ± 0,0	103,5 ± 3,0	104,0 ± 3,6	103,6 ± 3,6	105,0 ± 4,0	104,9 ± 4,1	106,5 ± 4,5

10 A partir de los resultados de los ejemplos 1, 2, 3 y 4 anteriores, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser marcadamente eficaces para desarrollar una composición farmacéutica anticancerosa, debido a la excelente actividad inhibidora del HIF-1 α sin toxicidad severa. Además, los compuestos se pueden usar para desarrollar un nuevo tratamiento tanto de la retinopatía diabética como de la artritis reumatoide.

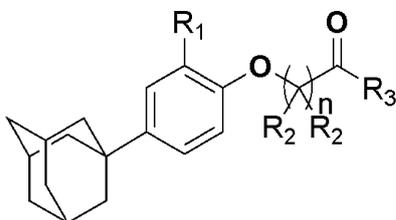
Aplicabilidad industrial

15 Los compuestos, inhibidores del HIF-1 α , de acuerdo con la presente invención pueden ser nuevas opciones terapéuticas para desarrollar tratamiento para diversos cánceres sólidos tales como cánceres de colon, hígado, estómago y mama. Además, los compuestos se pueden usar como tratamiento de la retinopatía diabética y artritis reumatoide agravadas por la regulación positiva de la expresión génica de VEGFA mediada por HIF-1 α bajo hipoxia.

REIVINDICACIONES

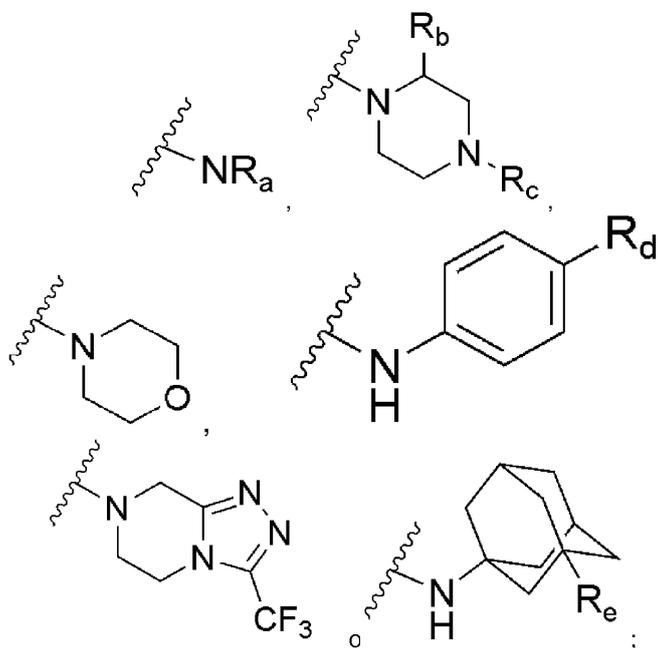
1. Un compuesto representado por la Fórmula I, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

5 Fórmula I

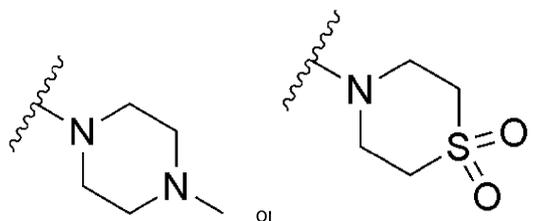


en la que,

10 R₁ representa hidrógeno, metilo, fluoro o cloro;
R₂ representa hidrógeno o metilo;
R₃ representa,



15 R_a representa dimetilo, ciclopropilo, N,N-dimetilaminoetilo o 2-furanilmetilo;
R_b representa hidrógeno, (S)-metilo o (R)-metilo;
R_c representa hidrógeno, metilo, isopropilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), 4-trifluorometilbencilo, hidroxietilo o propinilo;
20 R_d representa



25 R_e representa hidrógeno o hidroxilo;
n representa 1, 2 o 3.

2. El compuesto representado por la Fórmula I de la reivindicación 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto representado por la Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

30 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N,N-dimetilacetamida;
2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-ciclopropilacetamida;
2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona;

- 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona;
 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-morfolinoetanona;
 2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil) acetamida;
 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) propan-1-ona;
 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-morfolinopropan-1-ona;
 3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil) propanamida;
 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) propan-1-ona;
 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-1-morfolinopropan-1-ona;
 3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil) propanamida;
 4-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) butan-1-ona;
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-2-metil-1-(4-metilpiperazin-1-il) propan-1-ona;
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(2-(dimetilamino) etil)-2-metilpropanamida;
 2-(4-(adamantan-1-il)-2-fluorofenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona;
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(furan-2-ilmetil) acetamida;
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-(4-(trifluorometil) bencil) piperazin-1-il) etanona;
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-isopropilpiperazin-1-il) etanona;
 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(piperazin-1-il) etanona;
 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo;
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-((S)-2-metilpiperazin-1-il) etanona;
 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo;
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-((R)-2-metilpiperazin-1-il) etanona;
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il) etanona;
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(4-(prop-2-in-1-il) piperazin-1-il) etanona;
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil) acetamida;
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(4-(1,1-dioxidotiomorfolino) fenil) acetamida;
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-1-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4] triazolo [4,3-a] pirazin-7 (8H)-il) etanona;
 N-(adamantan-1-il)-2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetamida;
 2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi)-N-(3-hidroxiadimantan-1-il) acetamida; y
 2-(4-(adamantan-1-il)-2-clorofenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il) etanona.

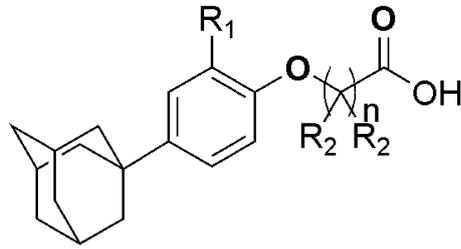
3. El compuesto representado por la Fórmula I, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

- Cloruro de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io;
 Yoduro de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io;
 Yoduro de 4-(2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) acetil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io;
 Yoduro de 2-(2-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) acetamido)-N,N,N-trimetiletanaminio;
 Yoduro de 4-(3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) propanoil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io;
 Yoduro de 2-(3-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) propanamido)-N,N,N-trimetiletanaminio;
 Yoduro de 4-(3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) propanoil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io;
 Yoduro de 2-(3-(4-(adamantan-1-il)-2-metilfenoxi) propanamido)-N,N,N-trimetiletanaminio;
 Yoduro de 4-(4-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) butanoil)-1,1-dimetilpiperazin-1-io;
 Metanosulfonato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io;
 3-carboxi-2-(carboximetil)-2-hidroxiopropanoato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io;
 (Z)-3-carboxiacrilato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io;
 4-metilbencenosulfonato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io;
 (2R, 3R)-3-carboxi-2,3-dihidroxiopropanoato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io;
 3-carboxipropanoato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io;
 hidrogenosulfato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io;
 dihidrogenofosfato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io;
 (E)-3-carboxiacrilato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io; y
 trifluoroacetato de 4-(2-(4-(adamantan-1-il) fenoxi) acetil)-1-metilpiperazin-1-io.

4. Un método para preparar un compuesto de Fórmula I que comprende una etapa en la cual un compuesto de Fórmula 2 como sustancia de partida reacciona con un compuesto de Fórmula 3,

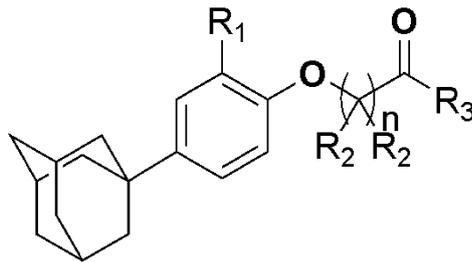
- 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI),
 hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y
 N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) mediante reacción de acoplamiento en dimetilformamida (DMF).

Fórmula 2



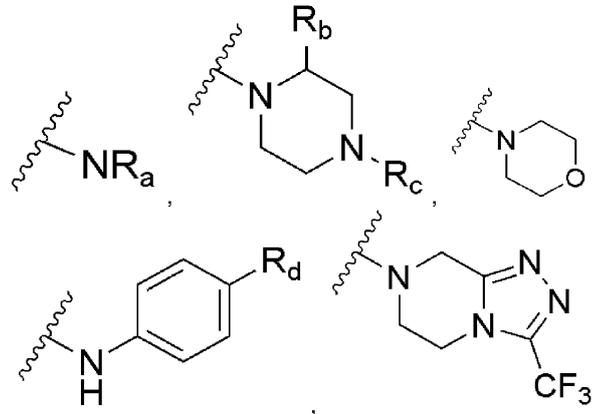
Fórmula 3 R₃H

Fórmula I

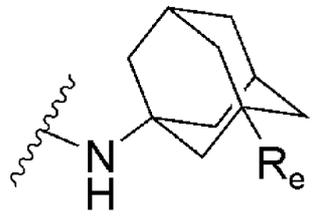


en la que,

- 10 R₁ representa hidrógeno, metilo, fluoro o cloro;
 R₂ representa hidrógeno o metilo;
 R₃ representa,

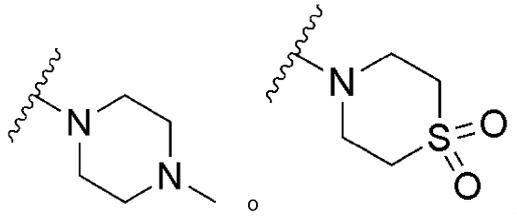


15 o



especialmente,

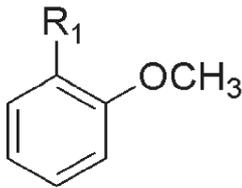
- 20 Ra representa dimetilo, ciclopropilo, N,N-dimetilaminoetilo o 2-furanilmetilo;
 Rb representa hidrógeno, (S)-metilo o (R)-metilo;
 Rc representa metilo, isopropilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), 4-trifluorometilbencilo, hidroxietilo o propinilo;
 Rd representa



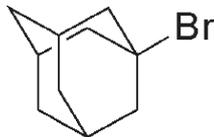
R_e representa hidrógeno o hidroxilo;
n representa 1, 2 o 3.

- 5
5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto de Fórmula 2 se prepara mediante un método que comprende las siguientes etapas:
- 10
- (a) preparar un compuesto de Fórmula 6 a partir de un compuesto de Fórmula 4 que reacciona con un compuesto de Fórmula 5 por sustitución;
- (b) preparar un compuesto de Fórmula 7 a partir del compuesto de Fórmula 6 mediante reacción de desmetilación con tribromuro de boro (BBr_3) en cloruro de metileno;
- (c) preparar un compuesto de Fórmula 9 a partir del compuesto de Fórmula 7 que reacciona con un compuesto de Fórmula 8 por alquilación en DMF; y
- 15
- (d) preparar el compuesto de Fórmula 2 a partir del compuesto de Fórmula 9 por reacción de hidrólisis con hidróxido de litio.

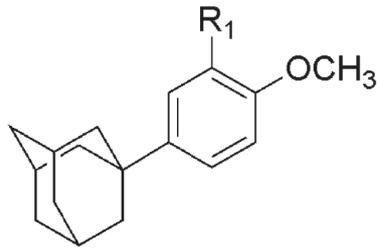
Fórmula 4



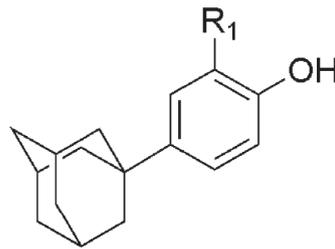
Fórmula 5



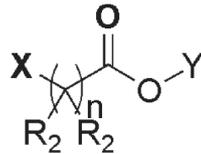
Fórmula 6



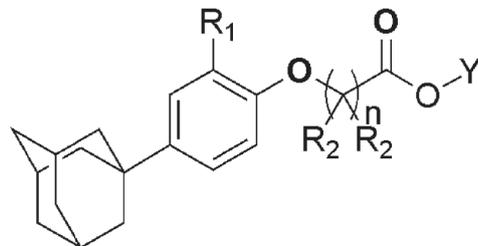
Fórmula 7



Fórmula 8



Fórmula 9

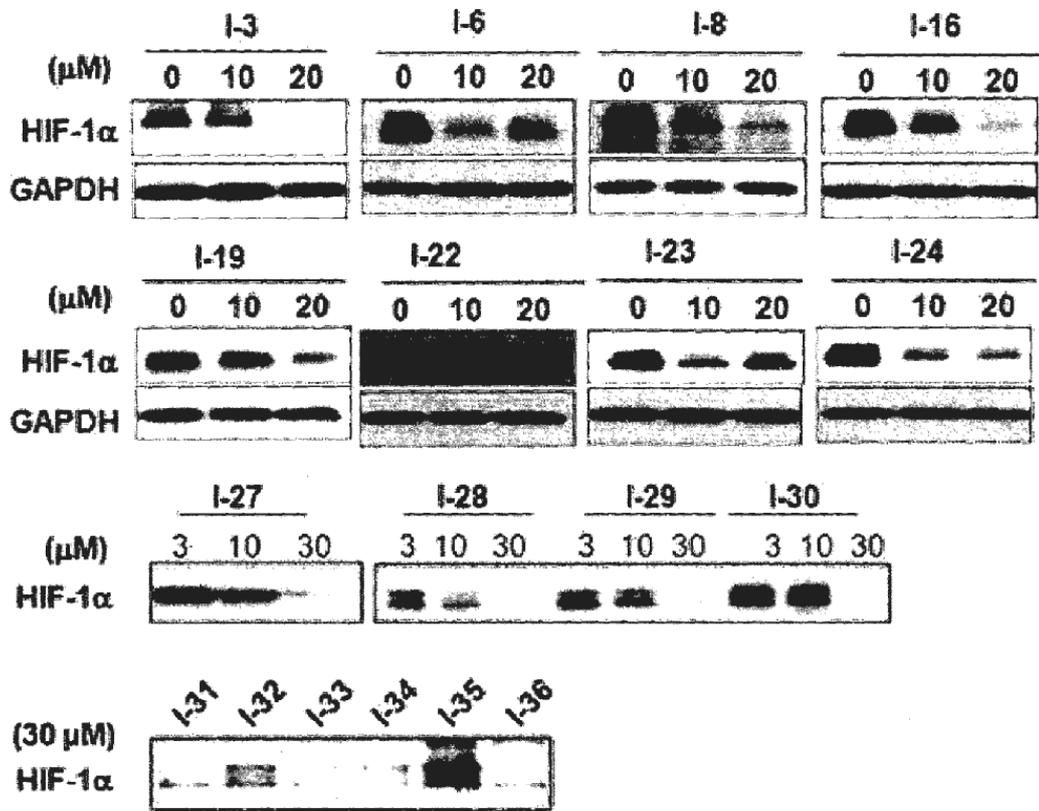


en la que,

- 5 R₁ representa hidrógeno, metilo, fluoro o cloro,
 R₂ representa hidrógeno o metilo,
 X representa cloro o bromo,
 Y representa metilo o etilo,
 n son 1, 2 o 3.

- 10 6. Un inhibidor del HIF-1 α que comprende un compuesto de Fórmula I de la reivindicación 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como componente eficaz.
7. Un compuesto de Fórmula I de la reivindicación 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.
- 15 8. Un compuesto de Fórmula I de la reivindicación 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención y/o tratamiento de cáncer, retinopatía diabética o artritis reumatoide.

[Fig. 1]



[Fig. 2]

