

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 389**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|---------------------|-----------|---------------------|-----------|
| C07D 231/44 | (2006.01) | A61K 31/445 | (2006.01) |
| C07D 401/04 | (2006.01) | A61K 31/4709 | (2006.01) |
| C07D 401/12 | (2006.01) | A61K 31/4725 | (2006.01) |
| C07D 403/04 | (2006.01) | A61P 3/00 | (2006.01) |
| C07D 405/04 | (2006.01) | | |
| C07D 409/04 | (2006.01) | | |
| C07D 409/14 | (2006.01) | | |
| A61K 31/415 | (2006.01) | | |
| A61K 31/4155 | (2006.01) | | |
| A61K 31/4439 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06725326 .0**
- 96 Fecha de presentación: **27.03.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1928840**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2008**

54 Título: **1H-PIRAZOL-4-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU EMPLEO COMO INHIBIDORES DE 11-BETA- HIDROXIESTEROIDE DEHIDROGENASA.**

30 Prioridad:
05.04.2005 US 668367 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.11.2011

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**GILLESPIE, Paul;
GOODNOW JR., Robert Alan y
ZHANG, Qiang**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

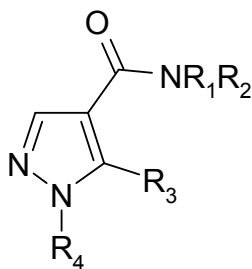
ES 2 369 389 T3

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

1H-pirazol-4-carboxamidas, su preparación y su empleo como inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa

5 La presente invención se refiere a inhibidores de la 11β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa. Los inhibidores incluyen, por ejemplo, a los pirazoles y sus derivados y son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes mellitus de tipo II y el síndrome metabólico. Los compuestos de la presente invención pueden caracterizarse por la fórmula I:



10 en la que:

uno de R1 y R2 es hidrógeno o alquilo no sustituido y el otro es alquilo inferior no sustituido o (CH2)^pY, en el que Y es un anillo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, de 5 a 10 eslabones, sustituido o sin sustituir y p es el número 0 ó 1, y en la que los sustituyentes de Y son alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, alquilo-fenilo, fenilo-alquilo, piridina o halógeno, o bien R1 y R2, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo Z sustituido o sin sustituir, en el que Z es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, monocíclico de 5 a 7 eslabones o bicíclico de 7 a 10 eslabones, que contiene el átomo de N al que están unidos R1 y R2, y opcionalmente otro heteroátomo que se elige entre N, O y S, en la que el anillo heterocíclico sustituido está mono- o disustituido por alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, alquilo-fenilo, fenilo-alquilo, piridina o halógeno; R3 es un sistema de anillo aromático que se elige entre el grupo formado por [2,2']bitiofenilo, 1-metil-indol, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, benzo[b]tiofeno, benzotiofeno, dibenzofurano, furano, naftaleno, fenilo, bifenilo, quinolina, tiantreno y tiofeno, en la que dicho anillo aromático puede estar sin sustituir o sustituido por uno o varios grupos amino, ciano, formilo, halo, hidroxilo, hidroximetilo, acilo inferior, acilo inferior-amino, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, 2-(alcoxi inferior-carbonil)-etenilo, alquilo inferior, alquilo-tio inferior, nitro, trifluorometoxi o trifluorometilo, dicho anillo fenilo puede estar además sustituido por fenoxi o benciloxi, trifluorometilo, ciano y nitro; y R4 es alquilo inferior no sustituido; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Todos los documentos citados o aludidos a continuación se incorporan expresamente a la presente solicitud como referencia.

35 La diabetes mellitus es un trastorno grave, que afecta a un número creciente de personas de todo el mundo. Su incidencia va en aumento a medida que aumenta la tendencia a la obesidad en muchos países. Las consecuencias graves de esta enfermedad incluyen la apoplejía, las enfermedades cardíacas, la lesión renal, la ceguera y la amputación. La diabetes se caracteriza por una disminución de la secreción de insulina y/o por un trastorno en la capacidad de los tejidos periféricos para responder a la insulina, que se traduce en niveles más elevados de glucosa en plasma. Hay dos formas de diabetes: la dependiente de la insulina y la no dependiente de la insulina, pero la mayor parte de los diabéticos sufren la forma de la enfermedad no dependiente de la insulina, también conocida como diabetes de tipo 2 o diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM). Debido a sus graves consecuencias, existe una necesidad urgente de controlar la diabetes.

45 El tratamiento de la NIDDM se inicia por lo general con la pérdida de peso, una dieta sana y un programa de ejercicio físico. Sin embargo, estos factores a menudo resultan insuficientes para controlar la enfermedad, disponiéndose de un gran número de tratamientos farmacológicos, incluida la insulina, la metformina, las sulfonilureas, la acarbose y las tiazolidinadonas. Sin embargo, cada uno de estos tratamientos presenta inconvenientes y existe una demanda creciente de nuevos fármacos para tratar la diabetes.

50 La metformina es un agente eficaz que reduce los niveles de glucosa en plasma en ayunas y aumenta la sensibilidad del tejido periférico a la insulina. La metformina tiene un gran número de efectos "in vivo" que incluyen un aumento de la síntesis de glucógeno, la forma polimérica en la que se almacena la glucosa [R.A. De Fronzo, Drugs 58, supl. 1, 29, 1999]. La metformina tiene también efectos beneficiosos en el perfil de lípidos, con resultados favorables para la salud cardiovascular; el tratamiento con metformina conduce a una reducción de los niveles de

colesterol LDL y de triglicéridos [S.E. Inzucchi, JAMA 287, 360, 2002]. Sin embargo, la metformina pierde su eficacia a lo largo de un período de varios años [R.C. Turner y col., JAMA 281, 2005, 1999] y por ello existe la necesidad de nuevos tratamientos para la diabetes.

5 Las tiazolidinonas son activadores del receptor nuclear de peroxisoma-receptor gamma activado con proliferador. Son eficaces en reducir los niveles de glucosa en sangre y su eficacia se atribuye primariamente a la disminución de la resistencia del músculo esquelético a la insulina [M. Tadayyon y S.A. Smith, Expert Opin. Investig. Drugs 12, 307, 2003]. Uno de los inconvenientes que conlleva el uso de las tiazolidinonas es el aumento de peso.

10 Las sulfonilureas se fijan sobre el receptor de sulfonilurea de las células pancreáticas beta, estimulan la secreción de insulina y por consiguiente reducen los niveles de glucosa en la sangre. También en este caso, la ganancia de peso está asociada al uso de las sulfonilureas [S.E. Inzucchi, JAMA 287, 360, 2002] y, al igual que la metformina, pierden eficacia con el transcurso del tiempo [R.C. Turner y col., JAMA 281, 2005, 1999]. Otro problema que surge a menudo en pacientes tratados con sulfonilureas es la hipoglucemia [M. Salas y J.J. Caro, Adv. Drug React. Tox. Rev. 21, 205-217, 2002].

La acarbosa es un inhibidor de la enzima alfa-glucosidasa que descompone los disacáridos y los complejos de hidratos de carbono en el intestino. Es menos eficaz que la metformina o las sulfonilureas y provoca molestias intestinales y diarrea, lo cual a menudo induce al paciente a dejar de tomarla [S.E. Inzucchi, JAMA 287, 360, 2002].

20 El síndrome metabólico es un estado patológico, en el que los pacientes presentan más de dos de los síntomas siguientes: obesidad, hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol HDL, presión sanguínea alta y niveles elevados de glucosa en ayunas. Este síndrome es a menudo un estado previo a la diabetes de tipo 2 y tiene un gran predominio en Estados Unidos, con un predominio estimado del 24 % (E.S. Ford y col., JAMA 287, 356, 2002). Un agente terapéutico que mejore el síndrome metabólico sería útil para reducir o interrumpir potencialmente la progresión de la diabetes de tipo 2.

En el hígado, la glucosa se produce por dos procesos diferentes: la gluconeogénesis, en el que la nueva glucosa se genera en una serie de reacciones enzimáticas a partir del piruvato y la glucólisis, en el que la glucosa se genera por descomposición de su polímero, el glucógeno.

30 Dos de las enzimas claves para el proceso de la gluconeogénesis son la fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa (PEPCK), que cataliza la conversión del oxalacetato en el fosfoenolpiruvato, y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), que cataliza la hidrólisis del glucosa-6-fosfato para obtener la glucosa libre. La conversión del oxalacetato en fosfoenolpiruvato, catalizada por la PEPCK, es el paso que limita la velocidad de la gluconeogénesis. En ayunas, tanto la PEPCK como la G6Pasa están reguladas al alza, lo cual permite aumentar la velocidad de la gluconeogénesis. Los niveles de estas enzimas están controlados en parte por las hormonas corticosteroides (cortisol en los humanos y corticosterona en el ratón). Cuando el corticosteroide se fija sobre el receptor de corticosteroide, se dispara una cascada de señalización que da lugar a una regulación al alza de estas enzimas.

40 Las hormonas corticosteroides se encuentran en el cuerpo junto con sus correspondientes compuestos 11-deshidro oxidados (la cortisona y la 11-deshidrocorticosterona en los humanos y en los ratones, respectivamente), que no tienen actividad en el receptor de glucocorticoides. Las acciones de las hormonas dependen de su concentración local en el tejido, en el que se expresan los receptores de corticosteroides. Esta concentración local puede diferir de los niveles circulantes de las hormonas en el plasma, debido a las acciones de las enzimas redox en los tejidos. Las enzimas que modifican el estado de oxidación de las hormonas son las formas I y II de las 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasas. La forma I (11 β -HSD1) produce una reducción de la cortisona en cortisol "in vivo", mientras que la forma II (11 β -HSD2) produce la oxidación del cortisol a cortisona. Estas enzimas tienen una homología baja y se expresan en diferentes tejidos. La 11 β -HSD1 se expresa en alto grado en un gran número de tejidos, incluidos el hígado, el tejido adiposo y el cerebro, mientras que la 11 β -HSD2 se expresa en alto grado en tejidos diana mineralocorticoides, como son el riñón y el colon. La 11 β -HSD2 impide la fijación del cortisol sobre el receptor de mineralocorticoides y se ha observado que las deficiencias de esta enzima llevan asociado el síndrome de un exceso aparente de mineralocorticoides (AME).

55 Dado que la fijación de los 11 β -hidroxiesteroides sobre el receptor de corticosteroides conduce a la regulación al alza de la PEPCK y por lo tanto a niveles más elevados de glucosa en la sangre, la inhibición de la 11 β -HSD1 es una estrategia prometedora para el tratamiento de la diabetes. Además del enfoque bioquímico recién descrito, existen indicios por trabajos realizados en ratones transgénicos y también en estudios clínicos a escala reducida en humanos, que confirman el potencial terapéutico de la inhibición de la 11 β -HSD1.

60 Los ensayos realizados con ratones transgénicos indican que la modulación de la actividad de la 11 β -HSD1 podría tener efectos beneficiosos en la diabetes y en el síndrome metabólico. Por ejemplo, cuando se elimina el gen 11 β -HSD1 en los ratones, el ayuno no conduce al aumento normal de los niveles de la G6Pasa ni PEPCK y los animales no son susceptibles de hiperglucemia relacionada con el estrés o con la obesidad. Además, los animales modificados de este modo (knockout), que se convierten en obesos gracias a una dieta de alto contenido de grasas, tienen niveles de glucosa en ayunas significativamente menores que los animales de control de igual peso (Y.

Kotolevtsev y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 14924, 1997). Se ha encontrado además que los ratones con el gen 11 β -HSD1 eliminado tienen un mejor perfil de lípidos, mejor sensibilidad a la insulina y tolerancia a la glucosa (N. M. Morton y col., J. Biol. Chem. 276, 41293, 2001). Se ha estudiado también el efecto de la sobreexpresión del de la 11 β -HSD1 en los ratones. Estos ratones transgénicos despliegan una mayor actividad de 11 β -HSD1 en el

tejido adiposo y presentan obesidad visceral, que está asociada con el síndrome metabólico. Aumentan los niveles de corticosterona en el tejido adiposo, pero no en el suero y los ratones tienen mayores niveles de obesidad, en especial cuando se alimentan con una dieta de alto contenido en grasa. Los ratones alimentados con una dieta de bajo contenido en grasa son hiperglucémicos e hiperinsulinémicos y presentan además intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina (H. Masuzaki y col., Science 294, 2166, 2001).

Los efectos de la carbenoxolona, inhibidor no selectivo de 11 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa, se han estudiado en un gran número de ensayos a pequeña escala en humanos. En un estudio se ha encontrado que la carbenoxolona conduce a un incremento de la sensibilidad del cuerpo en su totalidad a la insulina y este aumento se atribuye a una disminución de producción hepática de glucosa (B. R. Walker y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155, 1995). En otro estudio se observa una disminución en la producción de glucosa y en la glucogenólisis como respuesta a la competencia del glucagón en los diabéticos, pero no en los sujetos sanos (R. C. Andrews y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 88, 285, 2003). Se ha encontrado finalmente que la carbenoxolona mejora la función cognitiva de personas mayores sanas y también de diabéticos de tipo 2 (T. C. Sandeep y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 6734, 2004).

Se ha identificado un gran número de inhibidores no selectivos de la 11 β -HSD1 y de la 11 β -HSD2, incluidos el ácido glicirretínico, el ácido abiético y la carbenoxolona. Se ha encontrado además un gran número de inhibidores selectivos de la 11 β -HSD1, incluidos el ácido quenodesoxicólico, la flavanona y la 2'-hidroxiflavanona (S. Diederich y col., Eur. J. Endocrinol. 142, 200, 2000 y R. A. S. Schweizer y col., Mol. Cell. Endocrinol. 212, 41, 2003).

En los documentos WO 2004089470, WO 2004089416 y WO 2004089415 (Novo Nordisk A/S); y WO 0190090, WO 0190091, WO 0190092, WO 0190093, WO 03043999, WO 0190094, WO 03044000, WO 03044009 y WO 2004103980 (Biovitrum AB) se describen compuestos inhibidores de la 11 β -HSD1. Estos compuestos tienen una estructura diferente a la de los compuestos de la presente invención. En los documentos WO 2004112781 y WO 2004112782 se describe el método de uso de algunos de estos compuestos para promover la curación de heridas.

En los documentos WO 03065983, WO 03075660, WO 03104208, WO 03104207, US20040133011, WO 2004058741, WO 2005016877 y WO 2004106294 (Merck & Co., Inc.) se describen compuestos inhibidores de la 11 β -HSD1. Estos compuestos tienen una estructura diferente a la de los compuestos de la presente invención.

En US2004122033 se describe la combinación de un supresor de apetito con inhibidores de la 11 β -HSD1 para el tratamiento de la obesidad y de trastornos relacionados con la obesidad.

En WO 2004065351 (Novartis) se describen compuestos inhibidores de la 11 β -HSD1. Estos compuestos tienen una estructura diferente a la de los compuestos de la presente invención.

En WO 2004089415 (Novo Nordisk A/S) se describe el uso de un inhibidor de la 11 β -HSD1 en combinación en combinación con un agonista de receptor de glucocorticoides para el tratamiento de enfermedades, incluidos el cáncer y las enfermedades inflamatorias. Se han publicado varios grupos distintos de inhibidores de la 11 β -HSD1, incluidos las amino-cetonas, bencimidazoles, carboxamidas, 2,3-dihidrobenzofurano-7-carboxamidas, indoles, metilendioxifenil-carboxamidas, oxazol-4-carboxamidas, oxazol-5-carboxamidas pirazolo[1,5-a]pirimidinas, pirazol-4-carboxamidas, tiazol-4-carboxamidas, tiazol-5-carboxamidas y 1,2,4-triazoles.

En WO 2004089416 (Novo Nordisk A/S) se describe el uso de un inhibidor de la 11 β -HSD1 en combinación con un agente antihipertensivo para el tratamiento de enfermedades, incluidas la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la obesidad. En WO 2004089470 (Novo Nordisk A/S) se describen amidas sustituidas como inhibidores de la 11 β -HSD1.

En WO 2004089471 (Novo Nordisk A/S) se describen pirazolo[1,5-a]pirimidinas como inhibidores de la 11 β -HSD1. En WO 2004089896 (Novo Nordisk A/S) se describen compuestos inhibidores de la 11 β -HSD1. Estos compuestos tienen una estructura diferente a la de los compuestos de la presente invención.

En WO 2004011410, WO 2004033427, y WO 2004041264 (AstraZeneca UK Limited) se describen compuestos inhibidores de la 11 β -HSD1. Estos compuestos tienen una estructura diferente a la de los compuestos de la presente invención.

En WO 02076435A2 (The University of Edinburgh) se reivindica el uso de un agente que reduce los niveles de la 11 β -HSD1 para la fabricación de una composición destinada a la promoción de un perfil ateroprotector de lípidos. Los agentes mencionados como inhibidores de la 11 β -HSD1 incluyen a la carbenoxolona, 11-oxoprogesterona, 3 α ,17,21-trihidroxi-5 β -pregnan-3-ona, 21-hidroxi-pregn-4-eno-3,11,20-triona, androst-4-eno-3,11,20-triona y 3 β -

hidroxiandrost-5-en-17-ona. Ninguno de estos compuestos tiene una estructura similar a la de los compuestos de la presente invención.

5 En WO 03059267 (Rhode Island Hospital) se reivindica un método para tratar un estado patológico asociado a glucocorticoides, mediante la administración de un inhibidor de la 11 β -HSD1, por ejemplo la 11-cetotestosterona, 11-ceto-androsterona, 11-ceto-pregnenolona, 11-ceto-dehidro-epiandrostenodiona, 11-cetoprogesterona reducida en 3 α ,5 α , 11-cetotestosterona reducida en 3 α ,5 α , 11-ceto-androstenodiona reducida en 3 α ,5 α , o 3 α ,5 α -tetrahidro-11 β -dehidro-corticosterona. Ninguno de estos compuestos tiene una estructura similar a la de los compuestos de la presente invención.

10 En WO 2001070671 (E. I. Du Pont de Nemours & Co.) se describen compuestos insecticidas. Estos compuestos tienen una estructura diferente a la de los compuestos de la presente invención.

15 En EP 360701 (Rhône-Poulenc Agrochimie) se describen compuestos como fungicidas de aplicación en agricultura. Estos compuestos tienen una estructura diferente a la de los compuestos de la presente invención.

20 En el documento DE 3713774 (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.) se describen compuestos como fungicidas de aplicación en agricultura. Estos compuestos tienen una estructura diferente a la de los compuestos de la presente invención.

Sin embargo, sigue habiendo demanda en la técnica de inhibidores de la 11 β -HSD1 que sean eficaces para el tratamiento de enfermedades del tipo diabetes mellitus de tipo II y el síndrome metabólico. Además, en la técnica hay demanda de inhibidores de la 11 β -HSD1 que tengan valores IC₅₀ inferiores a 1 μ M.

25 Se da por supuesto que la terminología empleada está al servicio de la descripción de formas de ejecución concretas, pero no se pretende que sea limitadora. Por otro lado, aunque para la puesta en práctica y la verificación de la invención puedan emplearse todo tipo de métodos dispositivos y materiales similares o equivalentes a los descritos en esta solicitud, ahora se procede a describir los métodos, dispositivos y materiales preferidos.

30 En esta descripción, el término "arilo" se utiliza para indicar un sistema de anillo aromático mono- o policíclico, en el que los anillos pueden ser carbocíclicos o pueden contener uno o varios átomos elegidos entre O, S, y N. Son ejemplos de grupos arilo son fenilo, piridilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, furilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, naftilo, [1,7]naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, purinilo, piridazinilo, pirazolilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirimidinilo, pirimido[3,2-c]pirimidinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo y similares.

35 Tal como se emplea aquí, el término "alquilo" significa, por ejemplo, un resto hidrocarburo saturado o insaturado, cíclico o acíclico, ramificado o sin ramificar (p.ej. alquenilo o alquinilo) que puede ser sustituido o sin sustituir. Cuando es cíclico, el grupo alquilo es con preferencia de C3 a C12, con mayor preferencia de C5 a C10 y en especial de C5 a C7. Cuando es acíclico, el grupo alquilo es con preferencia de C1 a C10, con mayor preferencia de C1 a C6, con preferencia especial metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo o tert-butilo) o pentilo (incluidos el n-pentilo y isopentilo), sobre todo el metilo. Se observará por tanto que el término "alquilo" empleado aquí incluye al alquilo (ramificado o sin ramificar), alquilo sustituido (ramificado o sin ramificar), alquenilo (ramificado o sin ramificar), alquenilo sustituido (ramificado o sin ramificar), alquinilo (ramificado o sin ramificar), alquinilo sustituido (ramificado o sin ramificar), cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalquinilo y cicloalquinilo sustituido. Los grupos acíclicos saturados, ramificados o sin ramificar, son grupos alquilo preferidos.

40 Tal como se emplea en esta descripción, el término "alquilo inferior" indica, por ejemplo, un radical hidrocarburo ramificado o sin ramificar, cíclico o acíclico, saturado o insaturado (p.ej. alquenilo o alquinilo), en el que dicho grupo alquilo inferior cíclico es C5, C6 o C7, y dicho grupo alquilo inferior acíclico es C1, C2, C3 o C4 y se elige con preferencia entre metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropilo) o butilo (n-butilo, sec-butilo, isobutilo o tert-butilo). Se observará además que el término "alquilo inferior" tal como se emplea aquí incluye al alquilo inferior (ramificado o sin ramificar), alquenilo inferior (ramificado o sin ramificar), alquinilo inferior (ramificado o sin ramificar), cicloalquilo inferior, cicloalquenilo inferior y cicloalquinilo inferior. Los grupos saturados acíclicos, ramificados o sin ramificar son grupos alquilo inferior preferidos.

45 Los grupos alquilo y arilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Cuando están sustituidos, tendrán en general, por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes, con preferencia 1 sustituyente. Los sustituyentes pueden incluir, por ejemplo: grupos carbonados, por ejemplo alquilo, arilo, arilalquilo (p. ej. fenilo sustituido y sin sustituir, bencilo sustituido y sin sustituir); átomos de halógeno y grupos halogenados, por ejemplo el haloalquilo (p.ej. trifluormetilo); grupos que contienen oxígeno, por ejemplo los alcoholes (p.ej. hidroxilo, hidroxialquilo, aril(hidroxil)alquilo), éteres (p.ej. alcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, ariloxialquilo), aldehídos (p.ej. carboxaldehído), cetonas (p.ej. alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, arilcarbonilalquilo), ácidos (p.ej. carboxi, carboxialquilo), derivados de ácidos, por ejemplo ésteres (p.ej. alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbo-

niloxialquilo), amidas (p.ej. aminocarbonilo, mono- o di-alquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, mono- o di-alquilaminocarbonilalquilo, arilaminocarbonilo), carbamatos (p.ej. alcoxicarbonilamino, arloxicarbonilamino, aminocarboniloxi, mono- o di-alquilaminocarboniloxi, arilaminocarboniloxi) y ureas (p.ej. mono- o di-alquilaminocarbonilamino o arilaminocarbonilamino); grupos nitrogenados, por ejemplo aminas (p.ej. amino, mono- o di-alquilamino, aminoalquilo, mono- o di-alquilaminoalquilo), azidas, nitrilos (p.ej. ciano, cianoalquilo), nitro; grupos que contienen azufre, por ejemplo tioles, tioéteres, sulfóxidos y sulfonas (p.ej. alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinalquilo, alquilsulfonilalquilo, ariltio, arilsulfino, arilsulfonilo, ariltioalquilo, arilsulfinalquilo, arilsulfonilalquilo); y grupos heterocíclicos que contienen uno o varios heteroátomos, con preferencia uno, (p.ej. tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, pironilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, morfolinilo, tianaftilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, oxiindolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, 7-azaindolilo, benzopirano, cumarinilo, isocumarinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, piridopiridilo, benzoxazinilo, quinoxalinilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, ftalazinilo y carbolinilo).

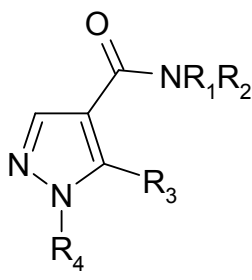
Los grupos alquilo inferior pueden estar sustituidos o sin sustituir, con preferencia sin sustituir. Cuando están sustituidos, tendrán por lo general, por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes, con preferencia 1 sustituyente.

Tal como se emplea en esta descripción, el término "alcoxi" significa, por ejemplo, alquil-O- y "alcoílo" significa, por ejemplo, alquil-CO-. Los grupos sustituyentes alcoxi o los grupos sustituyentes que contienen alcoxi pueden estar sustituidos, por ejemplo, por uno o varios grupos alquilo. El término "alcoxi inferior" significa, por ejemplo, (alquilo inferior)-O-.

Tal como se emplea aquí, el término "halógeno" significa, por ejemplo, un resto de flúor, cloro, cromo o yodo, con preferencia un resto de flúor, cloro o bromo y con preferencia especial un resto de flúor o cloro.

Tal como se emplea en esta descripción, el término "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I). Las sales pueden obtenerse a partir de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, incluidos los ácidos y las bases inorgánicas y orgánicas. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares. Son preferidos en especial los ácidos fumárico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, succínico, sulfúrico y metanosulfónico. Las sales de bases aceptables incluyen las sales de metales alcalinos (p.ej. sodio, potasio), de metales alcalinotérreos (p.ej. calcio, magnesio) y de aluminio.

En concreto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula I:



en la que:

uno de R1 o R2 es hidrógeno o alquilo no sustituido y el otro es alquilo inferior no sustituido o (CH2)^pY, en el que Y es un anillo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, de 5 a 10 eslabones, sustituido o sin sustituir y p es el número 0 ó 1, y en el que los sustituyentes de Y son alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, alquil-fenilo, fenil-alquilo, piridina o halógeno, o bien R1 y R2, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo Z sustituido o sin sustituir, en el que Z es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, monocíclico de 5 a 7 eslabones o bicíclico de 7 a 10 eslabones, que contiene el átomo de N al que están unidos R1 y R2, y opcionalmente otro heteroátomo que se elige entre N, O y S, en el que el anillo heterocíclico sustituido está mono- o disustituido por alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, alquil-fenilo, fenil-alquilo, piridina o halógeno; R3 es un sistema de anillo aromático que se elige entre el grupo formado por [2,2']bitiofenilo, 1-metil-indol, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, benzotiofeno, dibenzofurano, furano, naftaleno, fenilo, bifenilo, quinolina, tiantreno y tiofeno, dicho anillo aromático puede estar sin sustituir o sustituido por uno o varios grupos amino, ciano, formilo, halo, hidroxilo, hidroximetilo, acilo inferior, acilo inferior-amino, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, 2-(alcoxi inferior-carbonil)-etenilo, alquilo inferior, alquil-tio inferior, nitro, trifluormetoxi o trifluormetilo, dicho anillo fenilo puede estar además sustituido por fenoxi o benciloxi,

R4 es alquilo inferior no sustituido;
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Son compuestos preferidos de la fórmula I definida anteriormente aquellos, en los que R1 es hidrógeno y R2 es un anillo cicloalquilo de 6-8 eslabones sustituido. En este contexto son preferidos los anillos cicloalquilo monocíclicos saturados. Otros compuestos preferidos, definidos anteriormente, son aquellos en los que R2 es 1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-ilo, 3-noradamantilo, adamantan-1-ilo, adamantan-1-il-metilo, adamantan-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, ciclohexilo, ciclooctilo, o cicloheptilo.

10 Otros compuestos preferidos, definidos anteriormente, son aquellos en los que Z es un anillo heterocíclico de 5-7 eslabones, sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, alquilo-fenilo, fenilo-alquilo, piridina o halógeno. Z se elige con preferencia entre el grupo formado por 2-etil-piperidina, 3-(piridin-3-il)-pirrolidina, 4-cloro-decahidro-quinolina, 4a-bromo-decahidro-isoquinolina, 6-bromo-octahidro-isoquinolina, 3-bencil-piperidina, decahidro-quinolina y decahidro-isoquinolina.

15 R3 es con preferencia benzotiofeno o fenilo sustituidos o sin sustituir. Con mayor preferencia, R3 está sustituido por uno o varios halógenos, alcoxi inferior o alquilo inferior.

20 Los compuestos preferidos de la fórmula I definida anteriormente son los elegidos entre el grupo formado por:

(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-(trans-octahidro-isoquinolin-2-il)-metanona,
 (3-bencil-piperidin-1-il)-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-metanona,
 (1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-(3-piridin-3-il-pirrolidin-1-il)-metanona,
 (1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 25 (1-metil-5-m-tolil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (1-metil-5-p-tolil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 3-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzocitrilo,
 4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzocitrilo,
 [5-(4-isopropil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 30 [5-(3-isopropil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(4-tert-butil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (5-bifenil-4-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (5-bifenil-3-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 35 (1-metil-5-naftalen-1-il-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (1-metil-5-quinolin-5-il-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (1-metil-5-quinolin-3-il-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzaldehído,
 3-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzaldehído,
 40 1-{4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-etanona,
 1-{3-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-etanona,
 [5-(3-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 N-{4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-acetamida,
 (1-metil-5-tiofen-3-il-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 45 (5-[2,2']bitiofenil-5-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (5-furan-3-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (5-benzo[b]tiofen-2-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (5-benzo[b]tiofen-3-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (1-metil-5-tiantren-1-il-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 50 [1-metil-5-(3-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(4-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(2-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (4-cloro-octahidro-quinolin-1-il)-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-metanona,
 [5-(4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 55 [5-(3-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(5-cloro-2,4-difluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(2-fluor-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-amino-4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 60 [5-(2-cloro-4-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(5-cloro-2-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-cloro-2-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 65 [5-(4-cloro-2-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(3-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,

- 5 [1-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(2-fluor-5-trifluormetil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-cloro-4-trifluormetil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (4a-bromo-octahidro-isoquinolin-2-il)-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-metanona,
 10 [1-metil-5-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 3-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzoato de metilo,
 4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzoato de metilo,
 (E)-3-[4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-fenil]-acrilato de metilo,
 10 [5-(3-hidroxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (5-dibenzofuran-4-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 15 [1-metil-5-(4-fenoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(2-fenoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(4-hidroximetil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 20 [5-(4-benciloxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-benciloxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(6-etoxi-naftalen-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 25 [1-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(3-trifluormetoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(2-trifluormetoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 30 [5-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(2-fluor-3-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(4-benciloxi-3-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(2-cloro-4-etoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-cloro-4-etoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 35 [5-(4-cloro-2-etoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-cloro-4-propoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 adamantan-1-ilamida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 40 cicloheptilamida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 ((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 ((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 (2-etil-piperidin-1-il)-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-metanona,
 metil-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico y
 45 adamantan-2-il-isopropil-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los siguientes compuestos constituyente todos a título individual y por separado formas de ejecución preferidas de la presente invención:

- 50 (1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-(trans-octahidro-isoquinolin-2-il)-metanona,
 [5-(4-isopropil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (5-benzo[b]tiofen-2-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(2-cloro-4-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 55 [5-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(2-cloro-4-etoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-cloro-4-etoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 adamantan-1-ilamida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 60 ((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico y
 ((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Los compuestos de la fórmula (I) son preferidos a título individual y sus sales farmacéuticamente aceptables son preferidas a título individual, siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I).

- 65 Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o varios átomos de C asimétricos y, por ello, pueden existir en forma de mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereoisómeros o en forma de compuestos ópticamente puros.

Se observará que los grupos funcionales de los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención pueden derivatizarse para obtener derivados, que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en el compuesto original.

5 Tal como se ha descrito anteriormente se ha encontrado que los nuevos compuestos de la presente invención inhiben la 11β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa. Por consiguiente, pueden utilizarse para el tratamiento y profilaxis de enfermedades que puedan modularse con los inhibidores de la 11β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, con preferencia de un trastorno metabólico. Tales enfermedades incluyen la diabetes de tipo II, la obesidad y el síndrome metabólico.

10 Esta invención se refiere, pues, a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto definido antes y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

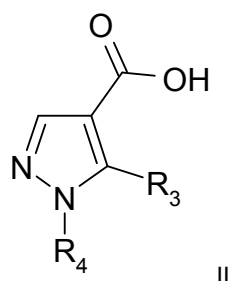
15 La invención abarca igualmente compuestos descritos antes, para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que puedan modularse con los inhibidores de la 11β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes de tipo II o del síndrome metabólico.

20 La invención abarca además el uso de compuestos definidos antes para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que puedan modularse con inhibidores de la 11β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes de tipo II, la obesidad o el síndrome metabólico.

25 La invención se refiere además al uso de los compuestos descritos antes para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que puedan modularse con inhibidores de la 11β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes de tipo II, la obesidad o el síndrome metabólico. Tales medicamentos contienen un compuesto descrito antes.

30 La indicación preferida es la prevención y/o el tratamiento de la diabetes de tipo II o el síndrome metabólico. Es preferida en particular la diabetes de tipo II.

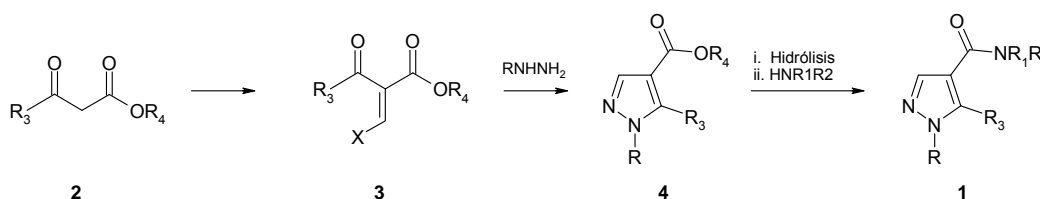
En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a un proceso para la obtención de un compuesto ya definido antes, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



35 con un compuesto HNR₁R₂, en las que R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados definidos anteriormente.

Otra forma de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos ya definidos antes, cuando se obtienen por el proceso recién definido.

40 Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse con arreglo a los métodos sintéticos generales siguientes, que se describen a continuación, los métodos descritos en los ejemplos específicos o métodos similares a ellos.



Esquema 1

45 Una estrategia general para la síntesis de los compuestos de la invención se representa en el esquema 1. Según este proceso se convierte un β-ceto-éster de la fórmula 2 en un compuesto de la fórmula 3, en la que X significa dialquilamino (por ejemplo dimetilamino) o alcoxi inferior (por ejemplo etoxi) y después se hace reaccionar el

compuesto de la fórmula 3 con una hidrazina para obtener el compuesto de la fórmula 4. A continuación se elimina el grupo protector del éster del compuesto de la fórmula 2 y se hace reaccionar el ácido carboxílico resultante con una amina de la fórmula HNR₁R₂, obteniéndose el compuesto deseado de la fórmula 1. La reacción de un compuesto de la fórmula 2 para obtener un compuesto de la fórmula 3 puede llevarse a cabo aplicando condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, en el caso en el que X signifique dimetilamino, el compuesto de la fórmula 3 puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 2 con el dimetilacetato de la N,N-dimetilformamida en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo aromático (por ejemplo, tolueno), a una temperatura entre 50 °C y 100 °C. Los ejemplos de condiciones a emplear en esta reacción se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo, en H. H. Wassermann y col., *Tetrahedron Lett.* 25, 3743-3746, 1984; S. Gelin y col., *Synthesis* 566-568, 1983 y J. Svete y col., *Synthesis* 70-72, 1990. En el caso en el que X signifique etoxi, el compuesto de la fórmula 3 puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 2 con ortoformiato de trietilo en presencia de anhídrido acético a temperatura de reflujo. Los ejemplos de condiciones a emplear en esta reacción se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo, en L. Claisen, *Liebigs Ann. Chem.* 297, 1-18, 1897; L. Crombie y col., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 464-471, 1979; M. S. S. Palanki y col., *J. Med. Chem.* 43, 3995-4004, 2000; y en M. T. Herrero y col., *Tetrahedron* 58, 8581-8589, 2002.

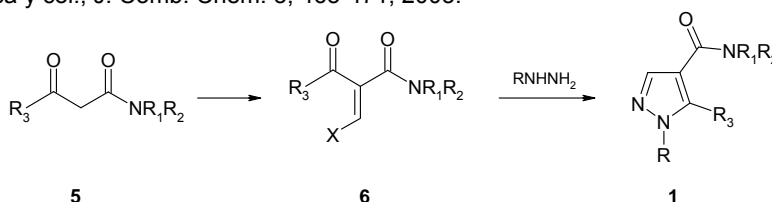
La reacción del compuesto de la fórmula 3 con una hidrazina puede llevarse a cabo en una gran variedad de condiciones. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar el compuesto de la fórmula 3 con una hidrazina o la sal de adición de ácido de una hidrazina, en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol (por ejemplo, etanol). En el caso, en el que se utiliza una sal de adición de ácido de la hidrazina, la reacción se lleva a cabo en la presencia adicional de una base, por ejemplo una alquilamina terciaria (por ejemplo, trietilamina o diisopropilamina). La reacción se lleva a cabo de modo conveniente a una temperatura comprendida entre -20 °C y 80 °C. Los ejemplos de condiciones a emplear en esta reacción se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo, en J. R. Beck y col., *J. Heterocycl. Chem.* 24, 739-740, 1987; G. Menozzi y col., *J. Heterocycl. Chem.* 24, 1669-1676, 1987; F. R. Busch y col., solicitud de patente PCT Int. WO 2003051845; J. F. Lambert y col., solicitud de patente PCT Int. WO 2002044133; H. Shimotori y col., US 4,792,565; y H. Ohki y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12, 3191-3193, 2002.

La descomposición de un compuesto de la fórmula 4 para obtener el ácido carboxílico correspondiente se efectúa aplicando las condiciones de reacción que ya son conocidas en el ámbito de la síntesis orgánica, muchas de las cuales se describen en el manual "Protective Groups in Organic Synthesis" [T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 2ª edición, John Wiley & Sons, N.Y. 1991]. Por ejemplo, en el caso en el que R₄ significa metilo o etilo, la reacción puede efectuarse de modo conveniente tratando el compuesto con un equivalente de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido potásico, hidróxido sódico, o hidróxido de litio, con preferencia hidróxido de litio, en un disolvente apropiado, por ejemplo una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua. La reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida entre 0 °C y temperatura ambiente, con preferencia a temperatura ambiente. Como ejemplo adicional, en el caso en el que R₄ significa un grupo que pueda eliminarse en condiciones ácidas, por ejemplo un grupo tert-butilo, el éster puede tratarse con un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo un ácido halohídrico, por ejemplo el cloruro de hidrógeno o el bromuro de hidrógeno, o con un ácido orgánico fuerte, por ejemplo un ácido alcanocarboxílico halogenado, por ejemplo el ácido trifluoroacético y similares. La reacción se lleva a cabo de modo conveniente en presencia de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo el diclorometano) y a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente, con preferencia a temperatura ambiente. Como ejemplo final (pero no limitante), en el caso en el que R₄ significa un grupo que pueda eliminarse por hidrogenación catalítica y con la condición adicional de que el resto de la molécula sea estable en tales condiciones, la reacción puede llevarse a cabo por hidrogenación en presencia de un catalizador de metal noble, por ejemplo paladio sobre carbón en presencia de un disolvente inerte (por ejemplo, un alcohol del tipo etanol) a temperatura ambiente y presión atmosférica.

La reacción de un ácido carboxílico de la estructura 4, en la que R₄ significa hidrógeno, con una amina de la fórmula HNR₁R₂, según el esquema 1, puede efectuarse aplicando métodos bien conocidos de los expertos en la materia. Por ejemplo, la transformación puede efectuarse por reacción de un ácido carboxílico de la estructura 4, en la que R₄ significa hidrógeno, o de un derivado apropiado del mismo, por ejemplo un éster activado, con una amina de la fórmula HNR₁R₂ o una sal de adición de ácido correspondiente (p.ej. una sal clorhidrato), en presencia, si fuera necesario, de un agente de adición, cuyos numerosos ejemplos son de por sí conocidos por la química de los péptidos. La reacción se lleva a cabo de modo conveniente tratando el ácido carboxílico de la estructura 4, en la que R₄ significa hidrógeno, con el clorhidrato de la amina de la fórmula HNR₁R₂ en presencia de una base apropiada, por ejemplo la diisopropilamina, un agente de adición, como el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, y en la presencia adicional opcional de una sustancia que aumente la velocidad de la reacción, por ejemplo el 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxil-7-azabenzotriazol, en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo cloral (p.ej. diclorometano) o N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidina, a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente, con preferencia a temperatura ambiente. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo convirtiendo el ácido carboxílico de la fórmula 4, en la que R₄ significa hidrógeno, en un derivado éster activado, por ejemplo un éster de N-hidroxisuccinimida, y después haciendo reaccionar este con la amina de la fórmula HNR₁R₂ o una sal de adición de ácido correspondiente. Esta secuencia de reacciones puede llevarse a cabo por reacción del ácido carboxílico de la fórmula 4, en la que R₄ significa hidrógeno, con la N-hidroxisuccinimida en presencia de un agente de adición, por ejemplo la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente. El éster de N-hidroxisuccinimida resultante se trata seguidamente con una amina de la fórmula HNR₁R₂ o una sal de adición de ácido correspondiente, en presencia de

una base, por ejemplo una base orgánica (p.ej. trietilamina o diisopropiletilamina o similares), en un disolvente inerte idóneo, por ejemplo la N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

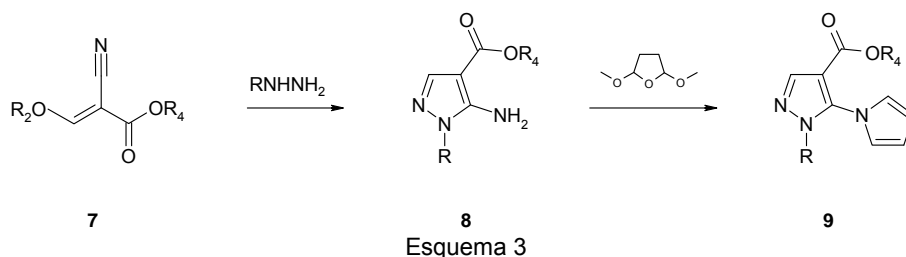
La secuencia de reacciones representada en el esquema 1 puede llevarse aplicando una síntesis en fase sólida, en el caso en el que X significa un grupo amino fijado sobre un polímero. Con arreglo a esta estrategia se trata el compuesto de la fórmula 2 con dimetilacetil del N-formilimidazol y una amina fijada sobre polímero, por ejemplo un derivado de celulosa funcionalizado con anilina (por ejemplo, 4-amino-fenil-sulfonil-etoxi-celulosa, suministrado por Iontosorb, Usti nad Labem, República Checa) en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo el ácido alcanfor-sulfónico, en un disolvente inerte, por ejemplo la N,N-dimetilformamida, a una temperatura en torno a 80 °C, obteniéndose un compuesto de la fórmula 3, en la que X significa una anilina fijada sobre polímero. A continuación se convierte el compuesto de la fórmula 3 en el compuesto de la fórmula 4 por tratamiento con una hidrazina en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol (por ejemplo, isopropanol), a una temperatura en torno al punto de ebullición del disolvente. En la bibliografía técnica se encontrarán ejemplos de condiciones para esta reacción, por ejemplo, en L. De Luca y col., J. Comb. Chem. 5, 465-471, 2003.



Se puede obtener una pirazol-4-carboxamida de la fórmula 1 según el esquema 2, en el que se convierte una β -cetoamida de la fórmula 5 en un compuesto de la fórmula 6, en la que X significa dialquilamino (por ejemplo dimetilamino) o alcoxi inferior (por ejemplo etoxi) y después se hace reaccionar el compuesto de la fórmula 6 con una hidrazina para obtener el compuesto de la fórmula 1. La reacción de un compuesto de la fórmula 5 para obtener un compuesto de la fórmula 6 puede efectuarse aplicando condiciones que son perfectamente conocidas en la técnica. Por ejemplo, en el caso en el que X signifique dimetilamino, el compuesto de la fórmula 6 puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 5 con el dimetilacetil de la N,N-dimetilformamida en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo aromático (por ejemplo, tolueno), a una temperatura entre 50 °C y 100 °C. En la bibliografía técnica se pueden encontrar ejemplos de condiciones para esta reacción, por ejemplo, en R. Zupet y col., J. Heterocycl. Chem. 28, 1731-1740, 1991; D. E. Seitz y col., Tetrahedron Lett. 36, 1413-1416, 1995; A. V. Rama Rao y col., Tetrahedron Lett. 31, 1439-42, 1990; y P. Kocienski y col., Tetrahedron Lett. 29, 4481-4, 1988. En el caso en el que X signifique etoxi, el compuesto de la fórmula 6 puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 5 con ortoformiato de trietilo en presencia de anhídrido acético a temperatura de reflujo. En la bibliografía técnica se pueden encontrar ejemplos de condiciones para esta reacción, por ejemplo, en J. H. Dewar y col., J. Chem. Soc. 3254-3260, 1961.

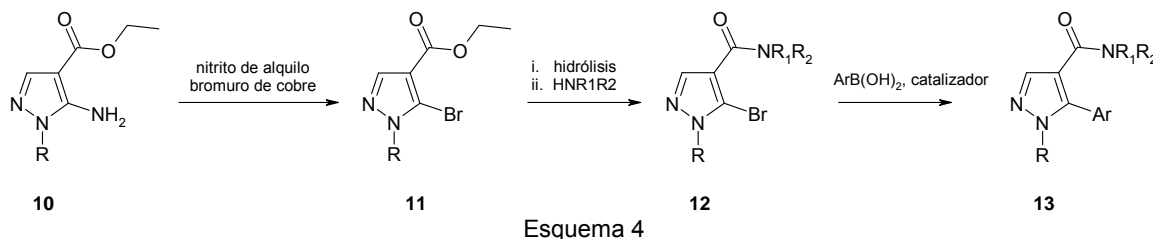
La reacción del compuesto de la fórmula 6 con una hidrazina puede efectuarse en una gran variedad de condiciones. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula 6 puede hacerse reaccionar con una hidrazina o la sal de adición de ácido de una hidrazina en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol (por ejemplo, etanol). En el caso en el que se emplee una sal de adición de ácido de una hidrazina, la reacción se realizará en la presencia adicional de una base, por ejemplo una alquilamina terciaria (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina). La reacción se lleva a cabo de modo conveniente a una temperatura entre -20 °C y 80 °C. En la bibliografía técnica se pueden encontrar ejemplos de condiciones para esta reacción, por ejemplo, en A. X. Wang y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 2787-2792, 1998; T. A. Elmaati y col., Pol. J. Chem. 76, 945-952, 2002, Chemical Abstracts AN 2002:501464; y G. Giacomelli y col., Eur. J. Org. Chem. 537-541, 2003.

La secuencia de reacciones representada en el esquema 2 puede llevarse también a cabo en el caso en el que X signifique una anilina. Por lo tanto, un compuesto de la fórmula 6 puede prepararse a partir de un compuesto de la fórmula 5 por tratamiento con una N-(alcoximetileno)-anilina, en la presencia opcional de un disolvente inerte, por ejemplo el queroseno, a una temperatura elevada, por ejemplo entre 125 °C y 140 °C. En la bibliografía técnica se pueden encontrar ejemplos de condiciones para esta reacción, por ejemplo, en F. B. Dains, Chem. Ber. 35, 2496-2500, 1902; F. B. Dains y col., J. Am. Chem. Soc. 31, 1148-1157, 1909; F. B. Dains y col., J. Am. Chem. Soc. 40, 562-569, 1918; y O. S. Wolfbeis, Chem. Ber. 114, 3471-3484, 1981. El compuesto de la fórmula 6 puede convertirse seguidamente en el compuesto de la fórmula 1 por tratamiento con una hidrazina en un disolvente inerte, por ejemplo etanol, a una temperatura en torno a la temperatura de reflujo del disolvente. En la bibliografía técnica se pueden encontrar ejemplos de condiciones para esta reacción, por ejemplo, en F. B. Dains y col., J. Am. Chem. Soc. 31, 1148-1157, 1909; F. B. Dains y col., J. Am. Chem. Soc. 38, 1515, 1916; F. B. Dains y col., J. Am. Chem. Soc. 40, 562-569, 1918; y A. N. Borisevich y col., Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal 52, 641-7, 1986, Chemical Abstracts AN 1987:458919.



5 Tal como se representa en el esquema 3 puede obtenerse un derivado ácido 1-alquil-5-pirrolil-pirazol-4-carboxílico de la fórmula 9 a partir de un éster de ácido 3-alcóxi-2-ciano-acrílico de la fórmula 7 por reacción con una hidrazina de la fórmula RNHNH₂ para obtener un compuesto intermedio 5-amino-pirazol de la fórmula 8, que puede hacerse reaccionar seguidamente con el 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano para obtener el 5-pirrolil-pirazol de la fórmula 9. Este puede convertirse en una carboxamida de la invención por reacciones similares a las debatidas en relación con el esquema 1. La reacción de formación del anillo de pirazol puede llevarse a cabo de modo conveniente tratando un

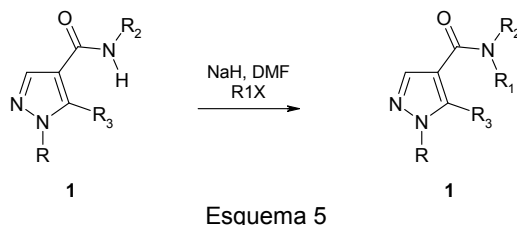
10 éster del ácido 3-alcóxi-2-ciano-acrílico de la fórmula 7 (por ejemplo el 3-etoxi-2-ciano-acrilato de etilo) con una hidrazina de la fórmula RNHNH₂ en un disolvente inerte, por ejemplo etanol, a temperatura de reflujo. La siguiente reacción para formar el anillo del pirrol se lleva a cabo de modo conveniente por calentamiento del compuesto intermedio 5-amino-pirazol con 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano en un ácido orgánico, por ejemplo el ácido acético, a una temperatura en torno a 100 °C. En la bibliografía técnica se pueden encontrar un ejemplo de condiciones para esta reacción, por ejemplo, en M. Kopp y col., J. Heterocycl. Chem. 38, 1045-1050, 2001. Otros ejemplos de procedimientos de obtención de ésteres 5-amino-1-aril-pirazol-4-carboxilato se encontrarán en J. Svetlik, Heterocycles 22, 2513-2516, 1984; J. R. Beck y col., J. Heterocycl. Chem. 24, 267-270, 1987; y T. Luebbers y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 821-826, 2000. El éster carboxilato de la fórmula 9 puede hidrolizarse seguidamente para obtener el correspondiente ácido carboxílico y este se puede hacer reaccionar con una amina de la fórmula HNR₁R₂ aplicando procedimientos análogos a los descritos para la conversión del éster carboxilato de la fórmula 4 en un compuesto de la invención de la fórmula 1.



25 Tal como se representa en el esquema 4 se puede obtener un derivado ácido 1-alquil-5-pirrolil-pirazol-4-carboxílico de la fórmula 13 partiendo de un éster 5-amino-pirazol-4-carboxilato de la fórmula 10 por diazotación del grupo amino en presencia de un agente bromante, por ejemplo el bromuro de cobre (II). La reacción se lleva a cabo de modo conveniente tratando el compuesto de la fórmula 10 con un nitrito de alquilo, por ejemplo el nitrito de tert-butilo o nitrito de isoamilo en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, tetracloruro de carbono) a una temperatura en torno a 50 °C, en presencia de una fuente de bromo, por ejemplo el bromo, el bromuro de cobre (II), el dibromometano o el bromoformo. En la bibliografía técnica se encontrarán las condiciones apropiadas para esta reacción, por ejemplo en J. R. Beck y M. P. Lynch, US 4,620,865 y H. Mizukawa, JP 200203410. La conversión del éster de la fórmula 11 en una amida de la fórmula 12 se efectúa de modo similar a la conversión de un compuesto de la fórmula 4 en un compuesto de la fórmula 1, ya debatida anteriormente, y puede llevarse a cabo realizando reacciones similares. La conversión de un compuesto de la fórmula 12 en un compuesto de la invención de la fórmula 13 puede efectuarse realizando una reacción de Suzuki con un compuesto intermedio orgánico de boro, por ejemplo un ácido aril-borónico o un éster del mismo, una reacción que es bien conocida de los expertos en la materia. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo de modo conveniente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 12 con un ácido aril-borónico en un disolvente inerte conveniente, por ejemplo un disolvente aprótico polar (p.ej. N,N-dimetilformamida) o un éter (p.ej. dioxano) o agua, en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de un complejo de paladio(0) (p.ej. tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)) o un compuesto que pueda reducirse "in situ" para obtener paladio (0) (por ejemplo, acetato de paladio (II) o bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio (II)), en la presencia adicional opcional de una cantidad catalíticamente suficiente de un ligando fosfina, por ejemplo la tri-*o*-tolilfosfina o tri-*tert*-butilfosfina, o como alternativa en presencia de un complejo preformado de paladio (0) con un ligando fosfina, por ejemplo el bis(tri-ciclohexil-fosfina)paladio, y también en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, un carbonato, un bicarbonato, un hidróxido o un fosfato de metal alcalino (p.ej. fosfato potásico o carbonato sódico o hidróxido sódico), a una temperatura entre temperatura ambiente y 100 °C, y con preferencia entre temperatura ambiente y 50 °C. En la bibliografía técnica se encontrarán las condiciones apropiadas para esta reacción, por ejemplo en X.-J. Wang y K. Grozinger, Tetrahedron Lett. 41, 4713-4716, 2000. El material de partida de la fórmula 10 puede obtenerse a partir de un éster del ácido 3-alcóxi-2-ciano-acrílico de la fórmula 7 por reacción con una alquil-hidrazina mediante reacciones similares a las descritas anteriormente para la obtención de

un compuesto de la fórmula 8. En la bibliografía técnica se encontrarán las condiciones apropiadas para esta reacción, por ejemplo en F. Bondavalli y col., *J. Med. Chem.* 45, 4875-4887, 2002; S. Schenone y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11, 2529-2531, 2001; M. Kopp y col., *J. Heterocycl. Chem.* 38, 1045-1050, 2001; y P. Seneci y col., *Synth. Commun.* 29, 311-341, 1999.

5



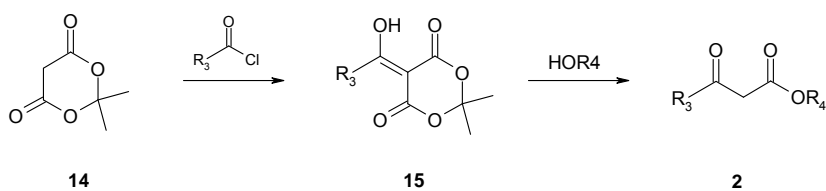
Tal como se representa en el esquema 5 se puede obtener un compuesto de la fórmula 1, en la que R1 significa alquilo inferior, a partir de un compuesto de la fórmula 1, en la que R1 significa hidrógeno, por reacción con una base fuerte (por ejemplo hidruro sódico), en un disolvente inerte (por ejemplo dimetilformamida), a temperatura ambiente, para obtener el anión correspondiente. A continuación se hace reaccionar este, sin aislar, con un haluro de alquilo inferior de la fórmula R1X, de nuevo a temperatura ambiente, para obtener el compuesto deseado de la fórmula 1, en la que R1 significa alquilo inferior.

10

15

Los métodos idóneos para obtención de muchos β -ceto-ésteres de la fórmula 2 ya son conocidos por la bibliografía técnica, empleando una gran variedad de métodos sintéticos. Una revisión de muchos de estos métodos podrá encontrarse en el manual "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" [R. C. Larock, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989], por ejemplo en las páginas 685, 694-695 y 768. Otros ejemplos adicionales de métodos sintéticos apropiados para la obtención de muchos β -ceto-ésteres de la fórmula 2 se pueden encontrar en "Advanced Organic Chemistry" [J. March, 3ª edición, John Wiley & Sons Inc., Nueva York, 1985], en las páginas 437-439 y 823-824. Además, más de 100 β -ceto-ésteres de la fórmula 2 figuran como productos comerciales en el Available Chemicals Directory, que todos los químicos expertos en síntesis orgánica conocen bien.

20

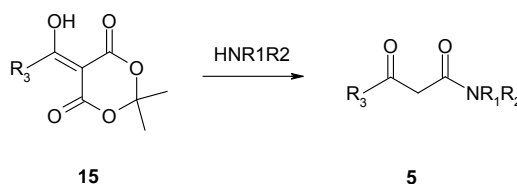


25

Un ejemplo de un método para obtener un β -ceto-éster de la fórmula 2 se representa en el esquema 6. Se trata el ácido de Meldrum (14) con un cloruro de acilo de la fórmula R3COCl en un disolvente inerte anhidro, por ejemplo un hidrocarburo halogenado (p.ej. cloruro de metileno o cloruro de etileno). La reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica anhidra, por ejemplo piridina, trietilamina o diisopropiltilamina, a temperatura ambiente. En la bibliografía técnica se encontrarán las condiciones apropiadas para esta reacción, por ejemplo en H. Emtenäs y col., *J. Org. Chem.* 26, 6756-6761, 2001. Después se calienta el compuesto intermedio resultante de la fórmula 15 con un alcohol de la fórmula HOR4, ya sea empleando el alcohol como disolvente (por ejemplo en el caso en el que el alcohol sea metanol o etanol), ya sea en un disolvente inerte, por ejemplo benceno (por ejemplo en el caso en el que el alcohol sea bencilo alcohol o tert-butilo alcohol). La reacción se lleva a cabo de modo conveniente a una temperatura entre 60 °C y 80 °C. En la bibliografía técnica se encontrarán las condiciones apropiadas para esta reacción, por ejemplo en Y. Oikawa y col., *J. Org. Chem.* 43, 2087-2088, 1978.

30

35



40

Las β -ceto-amidas de la fórmula 5 pueden obtenerse a partir del compuesto intermedio de la fórmula 15 por tratamiento con una cantidad estequiométrica de una amina de la fórmula HNR1R2 en un disolvente inerte idóneo, por ejemplo el tolueno, a la temperatura de reflujo. En la bibliografía técnica se encontrarán las condiciones apropiadas para esta reacción, por ejemplo en C.S. Pak y col., *Synthesis* 1213-1214, 1992.

45

Se conoce una gran variedad de métodos para la obtención de hidrazinas, que se reseñan en "The Chemistry of the

Hydrazo, Azo, and Azoxy Groups”, parte 1 [J. Timberlake y J. Stowell; S. Patai coord.; John Wiley & Sons Ltd., Londres 1975, 69-107]. Los ejemplos de procesos útiles para la obtención de alquil-hidrazinas incluyen la reacción de un aldehído o cetona con una hidrazida y posterior reducción y hidrólisis (CH 307629, Chem. Abs. 51:25623; N. I. Ghali y col., J. Org. Chem. 46, 5413-5414, 1981); la reacción de Hofmann de una urea (J. Viret y col., Tetrahedron 43, 891-894, 1987); la aminación electrófila de una alquil-amina (L.F. Audrieth y L.H. Diamond, J. Am. Chem. Soc. 76, 4869-4871, 1954; A. Koziara y col., Synth. Commun. 25, 3805-3812, 1995); la reacción de Mitsunobu de un alcohol con una N-tert-butoxicarbonilaminofaltimida y posterior hidrólisis (N. Brosse y col., Tetrahedron Lett. 41, 205-207, 2000); conversión de una alquil-amina en la correspondiente N-alquilsulfona y posterior hidrólisis (J. Fugger y col., J. Am. Chem. Soc. 77, 1843-1848, 1955); reacción de un bromuro de alquilo con el N'-isopropilideno-fosforohidrazidato de dietilo o con la difenilfosfino-hidrazida y posterior desprotección (S. Zawadzki y col., Synthesis 485-487, 1987; B. Mlotkowska y Z. Zwierzak, Tetrahedron Lett. 19, 4731-4734, 1978). Por otro lado, en el Available Chemicals Directory figuran como productos comerciales más de una docena de alquil-hidrazinas sustituidas y sin sustituir.

Muchas aminas de la fórmula HNR₁R₂ son productos comerciales, ya conocidos de los expertos en la materia. Además existe una gran variedad de métodos, que los expertos ya conocen, para la síntesis de aminas de la fórmula HNR₁R₂. Muchos de tales métodos se enumeran en los manuales “The Chemistry of the Amino Group” [M. S. Gibson; S. Patai coord.; John Wiley & Sons, Ltd., Londres 1968, 37-77], “Advanced Organic Chemistry” [J. March, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1985], en las páginas 1153-1154; y “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” [R. C. Larock, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989] en las páginas 1061-1063. Como ejemplo de la obtención de una amina de la fórmula HNR₁R₂ se trata una solución de la oxima derivada del (1R)-(+)-alcanfor en un alcohol, por ejemplo el alcohol amílico, con sodio que se añade en pequeños pedazos durante un período de tiempo que se extiende hasta cuatro horas. La reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del disolvente y el producto es el clorhidrato de la (-)-endobornilamina, un compuesto de la fórmula HR₁R₂, en la que R₁ significa hidrógeno y R₂ significa el resto bornilo. En la bibliografía técnica se encontrarán las condiciones exactas para llevar a cabo esta reacción, por ejemplo en L. A. Paquette y R. F. Doehner, Jr., J. Org. Chem. 45, 5105-5113, 1980. En otro ejemplo de la obtención de una amina de la fórmula HNR₁R₂, la trans-decahidroquinolina puede obtenerse por disolución de metal y reducción de la Δ^{1,9}-octahidroquinolina, que a su vez se obtiene mediante una secuencia multipaso a partir de la N-1-ciclohexenilpirrolidina y acrilonitrilo. Las condiciones para estas reacciones se encontrarán en F.W. Vierhapper y E.L. Eliel, J. Org. Chem. 40, 2734-2742, 1975 y en L.A. Cohen y B. Witkop, J. Am. Chem. Soc. 77, 6595-6600, 1955. Otro ejemplo de síntesis de una amina de la fórmula HNR₁R₂ consiste en hacer reaccionar la 1-hidroxiadamantan-4-ona con el clorhidrato de la hidroxilamina en etanol a reflujo, en presencia de hidróxido sódico acuoso para obtener la oxima de la 1-hidroxiadamantan-4-ona. Esta se reduce con hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, a la temperatura de reflujo, obteniéndose el 4-aminoadamantan-1-ol, que se aísla de modo conveniente y se caracteriza en forma de sal clorhidrato. En la bibliografía técnica se encontrarán las condiciones para estas reacciones, por ejemplo en H. W. Geluk y J. L. M. A. Schlatmann, Tetrahedron 24, 5369-5377, 1968. Como ejemplo final, no limitante, de la síntesis de una amina de la fórmula HNR₁R₂, se puede obtener una amina secundaria recurriendo al proceso llamado de aminación reductora, bien conocido de los expertos en síntesis orgánica, que consiste en tratar una amina con una cetona para obtener una imina que se reduce mediante uno de los muchos agentes reductores conocidos. Muchos ejemplos de condiciones que pueden aplicarse para esta reacción se enumeran en “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” [R. C. Larock, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989] en las páginas 421-423. Por ejemplo, la amina y la cetona pueden tratarse con un agente reductor, por ejemplo el cianoborhidruro de tetrabutilamonio en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado (p.ej. diclorometano), en presencia de HCl metanólico, a temperatura ambiente.

Los materiales de partida de la fórmula 7 se obtienen de modo conveniente tratando un éster cianoacetato con un ortoformiato de trialquilo, en presencia de un catalizador anhídrido de ácido, por ejemplo el anhídrido acético, a una temperatura de 80-160 °C. En la bibliografía técnica pueden encontrarse las condiciones para esta reacción, por ejemplo en R. G. Jones, J. Am. Chem. Soc. 74, 4889-4891, 1952; N. J. Cusack y col., J. Chem. Soc. C 1501-1507, 1971; y O. Ackermann y col., US 4,277,418.

En la práctica del método de la presente invención se administra una cantidad eficaz de uno cualquiera de los compuestos de esta invención o de una combinación de cualquiera de los compuestos de esta invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante uno cualquiera de los métodos habituales ya conocidos de la técnica, ya sea a título individual, ya sea en combinación. Los compuestos o composiciones pueden administrarse, pues, por vía oral (p.ej. a la cavidad bucal), sublingual, parenteral (p.ej. intramuscular, intravenosa o subcutánea), rectal (p.ej. mediante supositorios o lavativas), transdérmica (p.ej. electroporación cutánea) o por inhalación (p.ej. by aerosol) y en forma de dosis sólidas, líquidas o gaseosas, incluidas las tabletas y las suspensiones. La administración puede realizarse con una forma de dosificación unitaria con terapia continua o en terapia de dosis individuales administradas discrecionalmente. La composición terapéutica puede presentarse también en forma de una emulsión o dispersión en aceite junto con una sal lipófila, por ejemplo del ácido pamoico, o en forma de una composición de liberación persistente biodegradable para la administración subcutánea o intramuscular.

Los vehículos o excipientes farmacéuticamente útiles para la fabricación de las composiciones de interés pueden ser sólidos, líquidos o gaseosos; por tanto, las composiciones pueden presentarse en forma de tabletas, píldoras,

- cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones recubiertas entéricamente o protegidas de otro modo (p.ej. fijación sobre resinas de intercambio iónico o envasado en vesículas lípido-proteicas), formulaciones de liberación persistente, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y similares. El vehículo puede elegirse entre diversos aceites, incluidos los derivados del petróleo, los de origen animal, vegetal o sintético, p.ej. aceite de cacahuate, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los vehículos líquidos preferidos son el agua, la solución salina, la dextrosa acuosa y los glicoles, sobre todo (cuando son isotónicos con la sangre) para soluciones inyectables. Por ejemplo, las formulaciones para la administración intravenosa contienen soluciones acuosas estériles del o de los principios activos, que se preparan disolviendo los principios activos en agua para obtener una solución acuosa y convirtiendo esta solución en estéril. Los excipientes farmacéuticamente idóneos incluyen al almidón, la celulosa, el talco, la glucosa, la lactosa, la gelatina, la malta, el arroz, la harina, la creta, el sílice, el estearato magnésico, el estearato sódico, el monoestearato de glicerina, el cloruro sódico, la leche desnatada deshidratada, la glicerina, el propilenglicol, el agua, el etanol y similares. Las composiciones pueden contener además aditivos farmacéuticos convencionales tales como conservantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones y similares. Los vehículos farmacéuticamente idóneos y su formulación se describen en el manual Remington's Pharmaceutical Sciences, coordinado por E. W. Martin. En cualquiera caso, tales composiciones contendrán una cantidad eficaz del compuesto activo junto con un vehículo idóneo, de modo que se puedan fabricar las formas de dosificación correctas para la administración adecuada al paciente.
- La dosis de un compuesto de la presente invención depende de un gran número de factores, por ejemplo, el modo de administración, la edad y el peso corporal del sujeto y el estado de salud del sujeto a tratar y en último término será el facultativo o el veterinario quien la decida. Tal cantidad de compuesto activo se determinará por el criterio del facultativo o del veterinario en cuestión y se denomina aquí y en las reivindicaciones "cantidad eficaz". Por ejemplo, la dosis de un compuesto de la presente invención se sitúa típicamente en el intervalo comprendido entre 10 y 1000 mg por día.

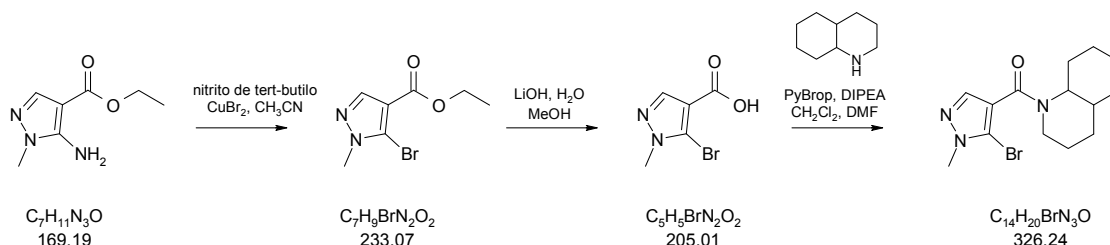
Ahora se describe la invención con más detalle en los ejemplos que siguen, de finalidad meramente ilustrativa y no limitadora del alcance de la invención.

30 EJEMPLOS

PARTE I: COMPUESTOS INTERMEDIOS PREFERIDOS

- Los reactivos se adquieren a Aldrich, Sigma, Maybridge, Advanced ChemTech, Lancaster y otros suministradores que se indican a continuación y se utilizan sin purificación adicional. Los espectros de LC/EM (cromatografía de líquidos/ espectroscopía de masas) se registran aplicando el sistema siguiente. Para medir los espectros de masas, el sistema está formado por un espectrómetro del tipo Micromass Platform II: ionización ES en modo positivo (intervalos de masas: 150-1200 amu). La separación cromatográfica simultánea se realiza con el siguiente sistema HPLC: cartucho de columna de ES Industries Chromegabond WR C-18 3u 120Å (3,2 x 30 mm); fase móvil A: agua (0,02% de TFA) y fase B: acetonitrilo (0,02% de TFA); gradiente del 10% de B al 90% de B en 3 minutos; tiempo de equilibrado: 1 minuto; caudal: 2 ml/minuto.

Compuesto intermedio 1: (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona



- 45 Paso 1. 5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

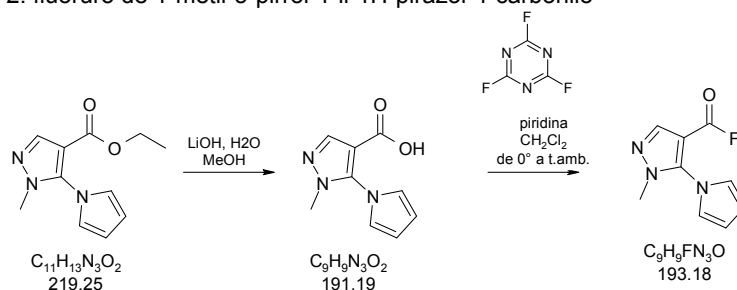
- A una mezcla de nitrito de t-butilo (29,5 ml, 221,5 mmoles), bromuro cúprico (39,7 g, 177,5 mmoles) y acetonitrilo se le añade el 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (25 g, 148 mmoles) en porciones durante 30 minutos. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h, después a 65 °C durante 1 h. Luego se vierte la mezcla sobre HCl 6N (400 ml) y se extrae con diclorometano. Después de la concentración con vacío se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20 % en hexanos, obteniéndose el 5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (28 g, 81%).

Paso 2. (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona

A una solución del 5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (6,9 g, 29,6 mmoles) en CH₃OH (25 ml) y agua (25 ml) se le añade el LiOH (0,78 g, 32,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 h y después se concentra la solución a presión reducida para eliminar el metanol. Se diluye el residuo con agua y se acidifica la solución a pH 2 con HCl concentrado (~3 ml). Luego se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, que se utiliza sin más purificación.

Se mezclan el ácido 5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (29,6 mmoles), la decahidroquinolina (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI; 4,9 g, 35,5 mmoles), la diisopropilamina (11 ml, 59,2 mmoles) y el PyBrop (hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio) (Chem-Impex International, Inc., Wood Dale, IL; 16,6 g, 35,5 mmoles) en diclorometano seco (70 ml) y dimetilformamida seca (20 ml). Se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. A continuación se diluye la mezcla con diclorometano y se extrae tres veces con agua. Se reúnen los extractos de diclorometano, se concentran por evaporación y se purifica el residuo por cromatografía flash, eluyendo con acetato de etilo al 0-10% en hexanos, de este modo se obtiene la 5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (7,9 g, rendimiento: 82%).

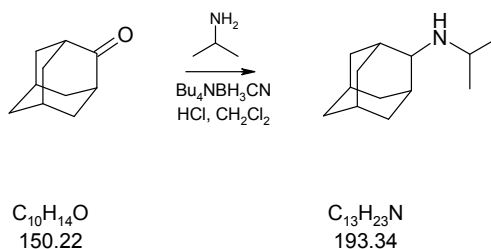
Compuesto intermedio 2: fluoruro de 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo



A una solución del 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Maybridge plc, Cornwall, G.B.; 20 g, 91,2 mmoles) en metanol (100 ml) y agua (100 ml) se le añade LiOH (2,4 g, 100,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 horas y después se concentra a presión reducida para eliminar el metanol. Se diluye el residuo con agua, se acidifica a pH 2 con HCl concentrado (9 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos y se concentran por evaporación con vacío, obteniéndose el ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico que se utiliza sin más purificación.

A una solución agitada del ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico (7,65 g, 40 mmoles) en diclorometano seco (150 ml) y piridina (3,2 ml, 40 mmoles) se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno el fluoruro de cianurilo (5,4 g, 40 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante dos horas, durante este tiempo se deja que la temperatura de reacción suba hasta temperatura ambiente. Entonces se añade hielo triturado junto con diclorometano adicional. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran a presión reducida, obteniéndose el fluoruro de 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

Compuesto intermedio 3: adamantan-2-il-isopropil-amina



Se añade HCl metanólico (2,5 M; 13,3 mmoles) a una solución de 2-adamantanona (1,00 g, 6,7 mmoles) en diclorometano (25 ml) y después se añade isopropilamina (2,5 ml, 29,4 mmoles) y cianoborhidruro de tetrabutilamonio (1,41 g, 5 mmoles) y aproximadamente 1 g de tamices moleculares de 4Å. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente hasta finalizar la reacción, que se evalúa por cromatografía de capa fina (CCF). Después se filtra la mezcla y se acidifica el líquido filtrado a pH 1 con HCl 1 M y se evapora el disolvente. Se recoge el residuo en agua y se extrae con éter. Se basicifica la fase acuosa a pH 10 con una solución de NaOH y se extrae la mezcla

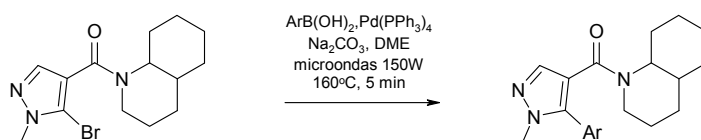
resultante varias veces con éter. Se reúnen las fases etéreas, se lavan con agua y salmuera, se secan (sulfato magnésico), se filtran y se concentran, obteniéndose la adamantan-2-il-isopropil-amina.

PARTE II: OBTENCIÓN DE COMPUESTOS PREFERIDOS

5

Método A

Obtención de compuestos de la invención con arreglo al método A



10

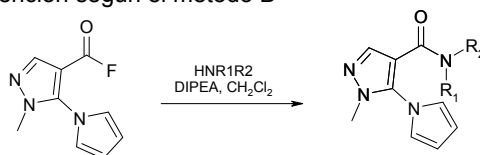
En un tubo de procesamiento en microondas del tipo Personal Chemistry (Biotage AB, Suecia) se añade el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5 mg) sobre una mezcla desgasificada con nitrógeno del ácido borónico (0,15 mmoles), solución acuosa 2M de carbonato sódico (2 ml) y (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (del compuesto intermedio 1; 49 mg, 0,15 mmoles) en DME seco (1,5 ml). Se sella el tubo con un septo y se somete a la irradiación de un microondas de 150 W empleando un sistema de síntesis llamado Personal Chemistry Microwave Synthesis system (Biotage AB, Suecia) a 160 °C durante 5 minutos. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y después se filtra a través de Celite y un cartucho de gel de sílice. A continuación se reparte el líquido eluido entre acetato de etilo y agua y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y después de purificación por HPLC en columna C-18 de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo al 10-100% en agua se obtiene el producto deseado.

15

20

Método B

Obtención de compuestos de la invención según el método B



25

Se distribuyen aminas comerciales (0,2 mmoles) en tubos Pyrex de 10 ml con tapón de rosca. A cada tubo se le añade el fluoruro de 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo (del compuesto intermedio 2; 39 mg, 0,2 mmoles) en diclorometano seco (2 ml) y di-isopropiletilamina (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Seguidamente se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (3 ml) y se lava con agua (2 x 2 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC en columna C-18 de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo al 10-100% en agua para obtener el producto deseado.

30

Método C

35

Obtención de compuestos de la invención según el método C

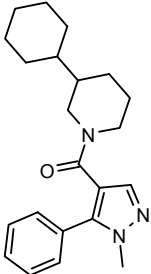
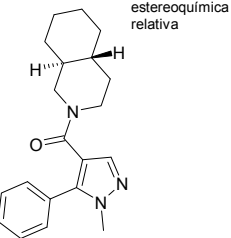
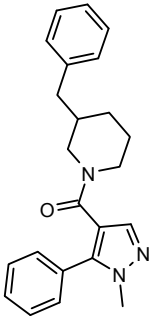
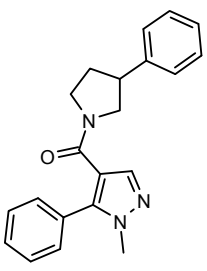
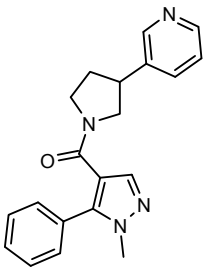


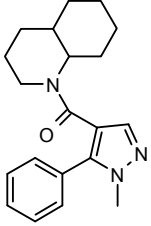
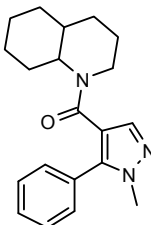
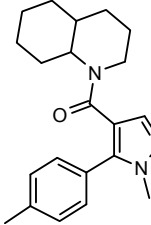
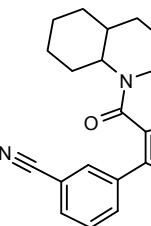
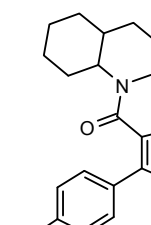
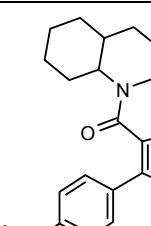
40

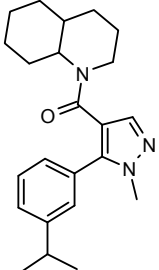
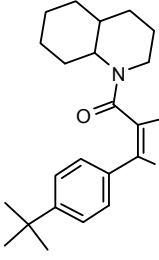
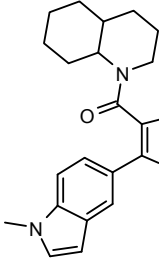
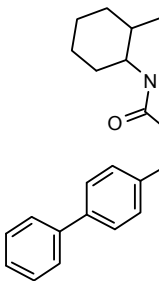
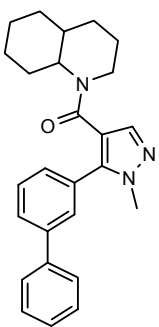
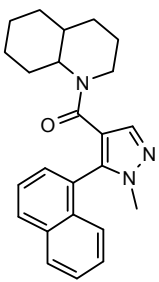
Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de la amina (0,2 mmoles), el ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (40 mg, 0,2 mmoles, Maybridge plc, Cornwall, G.B.), DIPEA (0,14 ml, 0,8 mmoles, Aldrich), PyBrop (Chem-Impex International, Inc., Wood Dale, IL; 102 mg, 0,8 mmoles) y DMAP (0,5 mg, 0,004 mmoles, Aldrich) en diclorometano seco (2 ml). Se añade agua y se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se concentran a presión reducida y se purifican por HPLC en columna C-18 de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo al 10-100% en agua que contiene un 0,1% de TFA como modificador, obteniéndose el producto.

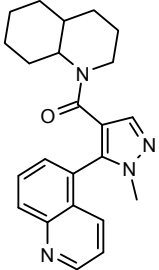
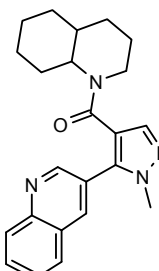
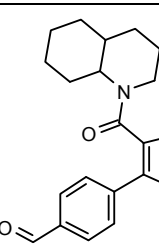
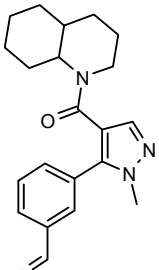
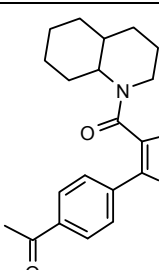
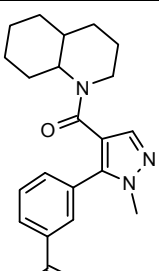
45

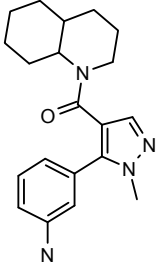
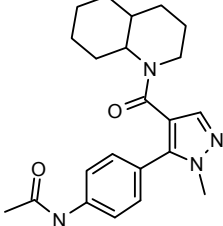
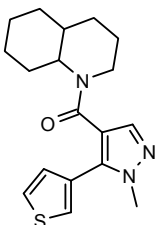
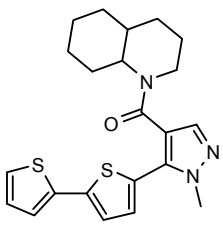
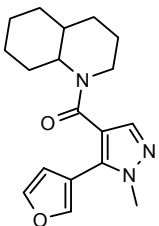
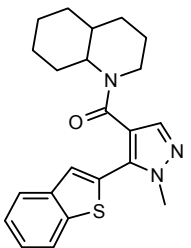
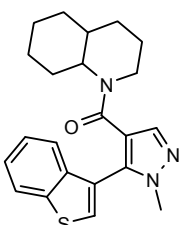
Los compuestos de la invención de los siguientes ejemplos número 1-107 se obtienen por uno de los métodos recién descritos.

| nº | Estructura | Nombre | Método de síntesis | Materiales de partida | Masa medida (M+H) |
|----|---|---|--------------------|---|-------------------|
| 1 |  | (3-ciclohexil-piperidin-1-il)-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-metanona | C | ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) 3-ciclohexil-piperidina clorhidrato (Array Biopharma Inc., Boulder, CO) | 352 |
| 2 |  | (1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-(trans-octahidro-isoquinolin-2-il)-metanona | C | ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) trans-decahidro-isoquinolina (TCI America, Portland, OR) | 324 |
| 3 |  | (3-bencil-piperidin-1-il)-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-metanona | C | ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) 3-bencil-piperidina (Tyger Scientific Inc., Ewing, NJ) | 360 |
| 4 |  | (1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona | C | ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) 3-fenil-pirrolidina (Array Biopharma Inc., Boulder, CO) | 332 |
| 5 |  | (1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-(3-piridin-3-il-pirrolidin-1-il)-metanona | C | ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) 3-pirrolidin-3-il-piridina (Array Biopharma Inc., Boulder, CO) | 333 |

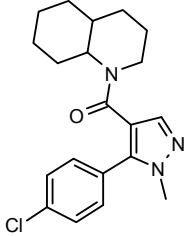
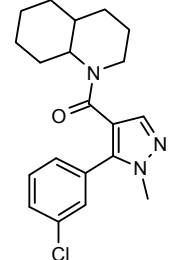
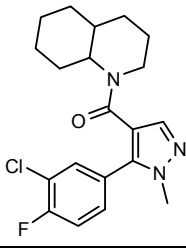
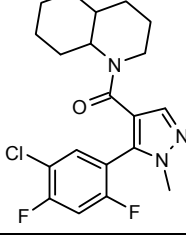
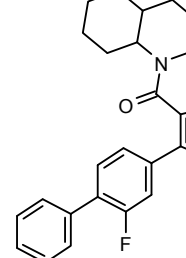
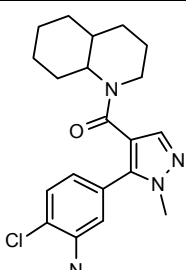
| | | | | | |
|----|---|---|---|--|-----|
| 6 |  | (1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-(octahidroquinolin-1-il)-metanona | C | ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) decahidro-quinolina (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) | 324 |
| 7 |  | (1-metil-5-m-tolil-1H-pirazol-4-il)-(octahidroquinolin-1-il)-metanona | A | quinolina del ácido metil-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidroquinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 338 |
| 8 |  | (1-metil-5-p-tolil-1H-pirazol-4-il)-(octahidroquinolin-1-il)-metanona | A | ácido metilfenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidroquinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 338 |
| 9 |  | 3-[2-metil-4-(octahidroquinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzonitrilo | A | ácido ciano-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidroquinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 349 |
| 10 |  | 4-[2-metil-4-(octahidroquinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzonitrilo | A | ácido ciano-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidroquinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 349 |
| 11 |  | [5-(4-isopropil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidroquinolin-1-il)-metanona | A | ácido 4-isopropil-fenil-borónico (Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, G.B.) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidroquinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 366 |

| | | | | | |
|----|---|--|---|--|-----|
| 12 |  | [5-(3-isopropil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido isopropil-fenil-borónico (Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, G.B.) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 366 |
| 13 |  | [5-(4-tert-butil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido tert-butil-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 380 |
| 14 |  | [1-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 5-(1-metil-1H-indol-5-borónico (Frontier Scientific, Inc., Logan, UT) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 377 |
| 15 |  | (5-bifenil-4-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido bifenil-4-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 400 |
| 16 |  | (5-bifenil-3-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido bifenil-3-borónico (Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, G.B.) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 400 |
| 17 |  | (1-metil-5-naftalen-1-il-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido naftaleno-1-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 374 |

| | | | | | |
|----|---|--|---|--|-----|
| 18 |  | (1-metil-5-quinolin-5-il-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido quinolina-5-borónico (Matrix Scientific, Columbia, SC) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 375 |
| 19 |  | (1-metil-5-quinolin-3-il-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido quinolina-3-borónico (Frontier Scientific, Inc., Logan, UT) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 375 |
| 20 |  | 4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzaldehído | A | ácido formil-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 352 |
| 21 |  | 3-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzaldehído | A | ácido formil-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 352 |
| 22 |  | 1-{4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-etanona | A | ácido acetil-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 366 |
| 23 |  | 1-{3-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-etanona | A | ácido acetil-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 366 |

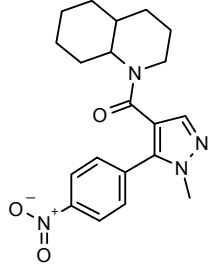
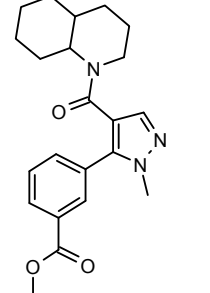
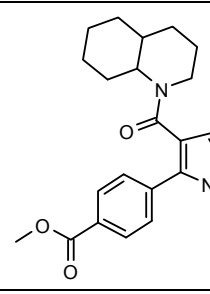
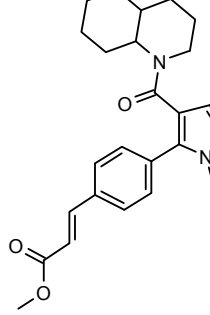
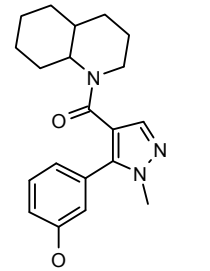
| | | | | | |
|----|---|--|---|--|-----|
| 24 |  | [5-(3-amino-phenyl)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido amino-fenil-borónico (Alfa Aesar, Ward Hill, MA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 339 |
| 25 |  | N-{4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-acetamida | A | ácido acetamido-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 381 |
| 26 |  | (1-metil-5-tiofeno-3-il-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido tiofeno-3-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 330 |
| 27 |  | (5-[2,2']bitiofenil-5-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido [2,2']bitiofenil-borónico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 412 |
| 28 |  | (5-furan-3-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido furano-3-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 314 |
| 29 |  | (5-benzo[b]tiofen-2-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido benzotiofen-2-il-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 380 |
| 30 |  | (5-benzo[b]tiofen-3-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido benzotiofen-3-il-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 380 |

| | | | | | |
|----|--|--|---|---|-----|
| 31 | | (1-metil-5-tiantren-1-il)-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido tiantren-1-il-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 462 |
| 32 | | [1-metil-5-(3-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido metilsulfanil-fenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 370 |
| 33 | | [1-metil-5-(4-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido metilsulfanil-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 370 |
| 34 | | [1-metil-5-(2-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido metilsulfanil-fenil-borónico (Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, G.B.) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 370 |
| 35 | | {5-[(E)-2-(4-cloro-fenil)-vinil]-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 2-(4-cloro-fenil)-vinil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 384 |
| 36 | | (4-cloro-octahidro-quinolin-1-il)-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-metanona | C | ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) 4-cloro-Decahidro-quinolina (Matrix Scientific, Columbia, SC) | 358 |

| | | | | | |
|----|---|--|---|---|-----|
| 37 |  | [5-(4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido cloro-fenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 358 |
| 38 |  | [5-(3-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido cloro-fenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 358 |
| 39 |  | [5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido cloro-4-fluor-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 376 |
| 40 |  | [5-(5-cloro-2,4-difluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido cloro-2,4-difluor-fenil-borónico (Frontier Scientific, Inc., Logan, UT) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 394 |
| 41 |  | [5-(2-fluor-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido fluor-bifenil-4-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 418 |
| 42 |  | [5-(3-amino-4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido amino-4-cloro-fenil-borónico clorhidrato (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 373 |

| | | | | | |
|----|--|--|---|--|-----|
| 43 | | [5-(2-cloro-4-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido cloro-4-metil-fenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 372 |
| 44 | | [5-(5-cloro-2-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido cloro-2-metil-fenil-borónico (Matrix Scientific, Columbia, SC) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 372 |
| 45 | | [5-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido cloro-4-metil-fenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 372 |
| 46 | | [5-(3-cloro-2-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido cloro-2-metil-fenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 372 |
| 47 | | [5-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido cloro-3-metil-fenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 372 |
| 48 | | [5-(4-cloro-2-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido cloro-2-metil-fenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 372 |

| | | | | | |
|----|--|---|---|--|-----|
| 49 | | [1-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 3-trifluorometil-fenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 392 |
| 50 | | [1-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido trifluorometil-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 392 |
| 51 | | [5-(2-fluor-5-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 2-fluor-5-trifluorometil-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 410 |
| 52 | | [5-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 3-cloro-4-trifluorometil-fenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 426 |
| 53 | | (4a-bromo-octahidro-isoquinolin-2-il)-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-metanona | C | ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) 4a-bromoperhidro-isoquinolina bromhidrato (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) | 402 |
| 54 | | [1-metil-5-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido nitrofenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 369 |

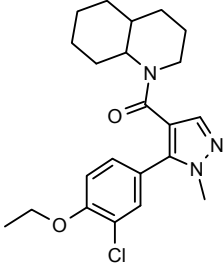
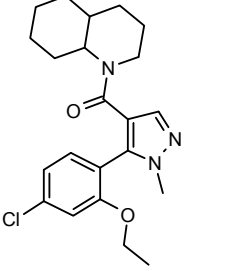
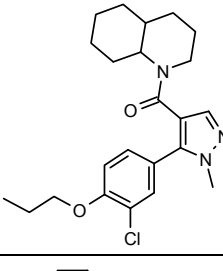
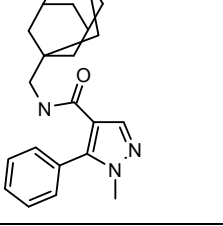
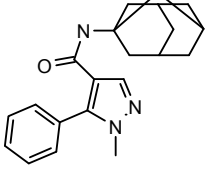
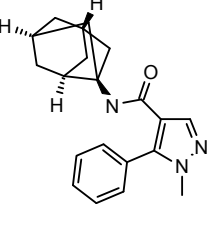
| | | | | | |
|----|---|---|---|--|-----|
| 55 |  | [1-metil-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido nitrofenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 369 |
| 56 |  | 3-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzoato de metilo | A | fenil-boronato de metilo (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 382 |
| 57 |  | 4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzoato de metilo | A | éster borónico del benzoato de metilo (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 382 |
| 58 |  | (E)-3-[4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-fenil]-acrilato de metilo | A | ácido 4-(2-metoxi-carbonil-vinil)-fenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 408 |
| 59 |  | [5-(3-hidroxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 3-hidroxifenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 340 |

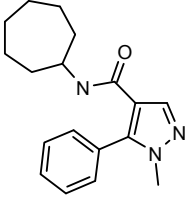
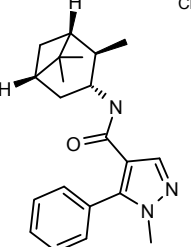
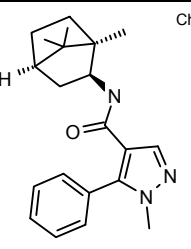
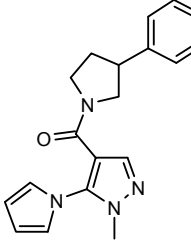
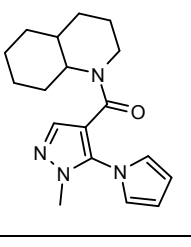
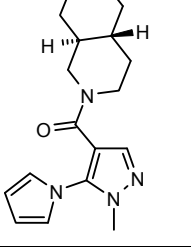
| | | | | | |
|----|--|--|---|--|-----|
| 60 | | [5-(3-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 3-metoxifenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 354 |
| 61 | | [5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 4-metoxifenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 354 |
| 62 | | (5-dibenzofuran-4-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido dibenzofuran-4-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 414 |
| 63 | | [1-metil-5-(4-fenoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 4-fenoxi-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 416 |
| 64 | | [1-metil-5-(2-fenoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 2-fenoxi-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 416 |

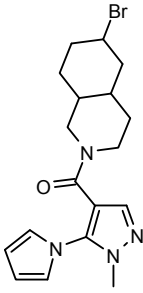
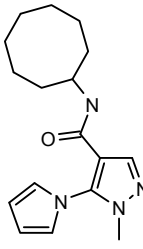
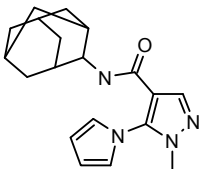
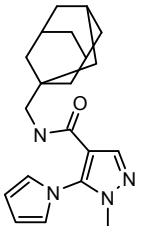
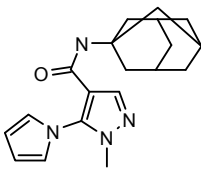
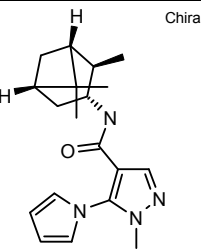
| | | | | | |
|----|--|--|---|---|-----|
| 65 | | [5-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 3,4-dimetoxi-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 384 |
| 66 | | [1-metil-5-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 2,3,4-trimetoxi-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 414 |
| 67 | | [5-(4-hidroximetil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 4-hidroximetil-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 354 |
| 68 | | [5-(4-benciloxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 4-benciloxifenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 430 |
| 69 | | [5-(3-benciloxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 3-benciloxifenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 431 |
| 70 | | [5-(6-etoxi-naftalen-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido etoxi-naftaleno-2-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 418 |

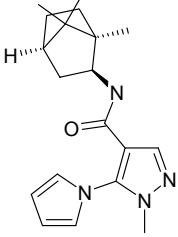
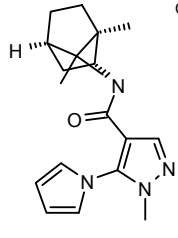
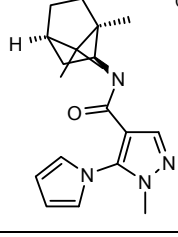
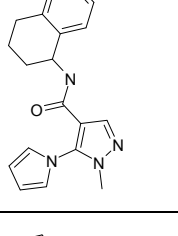
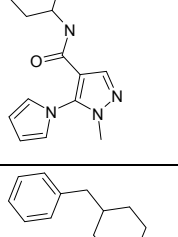
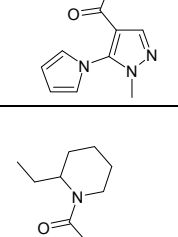
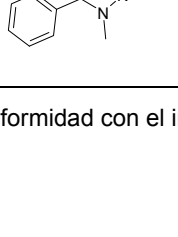
| | | | | | |
|----|--|--|---|--|-----|
| 71 | | [5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-borónico (Frontier Scientific, Inc., Logan, UT) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 382 |
| 72 | | (5-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido benzo[1,3]dioxol-5-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 368 |
| 73 | | [1-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 4-trifluorometoxifenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 408 |
| 74 | | [1-metil-5-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 3-trifluorometoxifenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 408 |
| 75 | | [1-metil-5-(2-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 2-trifluorometoxifenil-borónico (Frontier Scientific, Inc., Logan, UT) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 408 |
| 76 | | [5-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 4-cloro-2-metoxifenil-borónico (Combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 388 |

| | | | | | |
|----|--|--|---|--|-----|
| 77 | | [5-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 3-cloro-4-metoxi-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 388 |
| 78 | | [5-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 2-cloro-4-metoxi-fenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 388 |
| 79 | | [5-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido fluor-2-metoxi-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 372 |
| 80 | | [5-(2-fluor-3-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 2-fluor-3-metoxi-fenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 372 |
| 81 | | [5-(4-benciloxi-3-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 4-benciloxi-3-cloro-fenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 464 |
| 82 | | [5-(2-cloro-4-etoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 2-cloro-4-etoxi-fenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 402 |

| | | | | | |
|----|---|--|---|---|-----|
| 83 |  | [5-(3-cloro-4-etoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 3-cloro-4-etoxi-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 402 |
| 84 |  | [5-(4-cloro-2-etoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 4-cloro-2-etoxi-fenil-borónico (combi-Blocks Inc., San Diego, CA) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 402 |
| 85 |  | [5-(3-cloro-4-propoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | A | ácido 3-cloro-4-propoxi-fenil-borónico (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) (5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona (compuesto intermedio 1) | 416 |
| 86 |  | 1-ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (adamantan-1-ilmetil)-amida | C | ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) 1-adamantano-metil-amina (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) | 350 |
| 87 |  | 1-ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico adamantan-1-ilamida | C | ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) 1-adamantanamina (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) | 336 |
| 88 |  | 1-ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-amida | C | ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) 3-aminonoradamantano clorhidrato (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) | 322 |

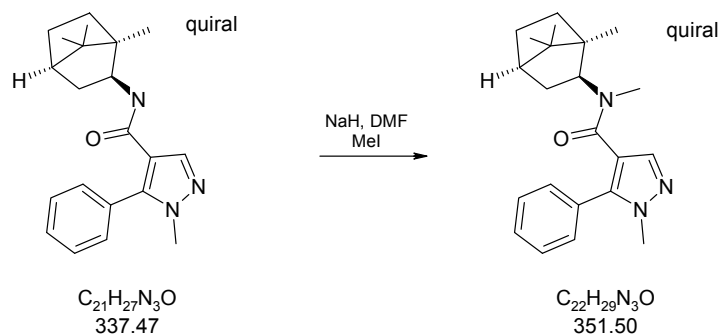
| | | | | | |
|-----|---|---|---|---|-----|
| 89 |  | 1-ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico cicloheptilamida | C | ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) cicloheptilamina (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) | 298 |
| 90 |  | 1-ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico ((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida | C | ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) (-)-isopinocalcanforilamina (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) | 338 |
| 91 |  | 1-ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico ((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida | C | ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) (R)-(+)-bornilamina (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) | 338 |
| 92* |  | (1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-il)-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona | B | fluoruro de metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo (compuesto intermedio 2) 3-fenil-pirrolidina (Array Biopharma Inc., Boulder, CO) | 321 |
| 93* |  | (1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | B | fluoruro de metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo (compuesto intermedio 2) decahidro-quinolina (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) | 313 |
| 94* |  | (1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-il)-(4aR,8aS)-octahidro-isoquinolin-2-il-metanona | B | fluoruro de metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo (compuesto intermedio 2) trans-decahidro-isoquinolina (TCI America, Portland, OR) | 313 |

| | | | | | |
|------|---|---|---|---|-----|
| 95* |  | (6-bromo-octahidro-isoquinolin-2-il)-(1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-il)-metanona | B | fluoruro de metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo (compuesto intermedio 2) 6-bromoperhidro-isoquinolina bromhidrato (suministrada por Apollo Scientific Ltd., Cheshire, G.B.) | 391 |
| 96* |  | ciclooctilamida del ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico | B | fluoruro de metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo (compuesto intermedio 2) ciclooctilamina (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) | 301 |
| 97* |  | adamantan-2-ilamida del ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico | B | fluoruro de metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo (compuesto intermedio 2) 2-adamantanamina clorhidrato (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) | 325 |
| 98* |  | (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico | B | fluoruro de metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo (compuesto intermedio 2) 1-adamantano-metilamina (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) | 339 |
| 99* |  | adamantan-1-ilamida del ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico | B | fluoruro de metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo (compuesto intermedio 2) 1-adamantanamina (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) | 325 |
| 100* |  | ((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida del ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico | B | fluoruro de metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo (compuesto intermedio 2) (-)-isopinoalcanforilamina (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) | 327 |

| | | | | | |
|------|---|---|---|--|-----|
| 101* |  | ((1R,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico | B | fluoruro de metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo (compuesto intermedio 2) 1,7,7-trimetilbiciclo-[2.2.1]heptan-2-amina clorhidrato (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) | 327 |
| 102* |  | ((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo-[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico | B | fluoruro de metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo (compuesto intermedio 2) (R)-(+)-bornilamina (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) | 327 |
| 103* |  | ((1R,2R,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo-[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico | B | fluoruro de metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo (compuesto intermedio 2) (R)-(-)-isobornilamina clorhidrato (Fluka Chemie GmbH, Buchs, Suiza) | 327 |
| 104* |  | (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico | B | fluoruro de metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo (compuesto intermedio 2) 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) | 321 |
| 105* |  | ciclohexilamida del ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico | B | fluoruro de metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo (compuesto intermedio 2) ciclohexilamina (Alfa Aesar, Ward Hill, MA) | 273 |
| 106* |  | (3-bencil-piperidin-1-il)-(1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-il)-metanona | B | fluoruro de metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carbonilo (compuesto intermedio 2) 3-bencil-piperidina (Tyger Scientific Inc., Ewing, NJ) | 349 |
| 107* |  | (2-etil-piperidin-1-il)-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-metanona | C | ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) etil-piperidina (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) | 298 |

* No de conformidad con el invento

Ejemplo 108: metil-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico



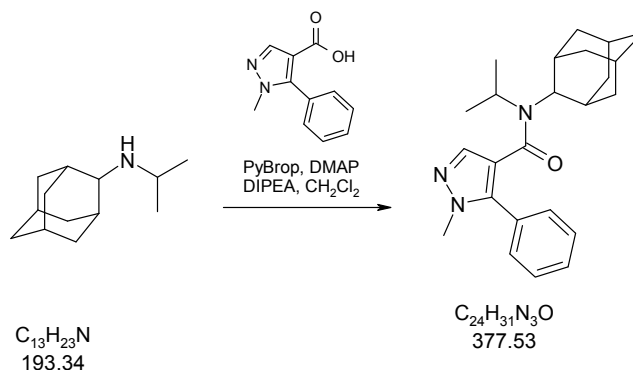
5

Se añade hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral; 15 mg, 0,375 mmoles) a una solución enfriada ($\sim 0^\circ\text{C}$) de la 1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico ((1R,2S,4R)-(del ejemplo 91; 100 mg, 0,3 mmoles) en dimetilformamida seca (10 ml) y se mantiene la mezcla en agitación durante 30 min. Se añade yoduro de metilo (30 μl , 0,49 mmoles) y se agita la solución a temperatura ambiente hasta que finalice la reacción, a juzgar por la CCF. Se añade agua y se extrae la solución dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan (sulfato magnésico), se filtran, se concentran y se purifican por cromatografía HPLC en columna C-18 de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 100% en agua que contiene un 0,1% de TFA como modificador, obteniéndose la metil-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico.

10

15

Ejemplo 109: adamantan-2-il-isopropil-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico



20 Se obtiene la adamantan-2-il-isopropil-amida del ácido metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico a partir de la adamantan-2-il-isopropil-amina (del compuesto intermedio 3) y del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (Maybridge plc, Cornwall, G.B.) con arreglo al procedimiento general C.

Ejemplo 110: ensayo de los compuestos de la invención "in vitro"

25

Se demuestra "in vitro" la inhibición de la 11 β -HSD1 causada por los compuestos de la presente invención mediante el ensayo siguiente:

Se diluye la HSD1 humana purificada en Tris-HCl 50 mM, NaCl 100 mM, BSA 0,1 mg/ml, 0,02% de Lubrol, MgCl₂ 20 mM, glucosa-6-fosfato 10 mM, NADPH 0,4 mM, glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa 60 u/ml hasta una concentración de 1,5 ug/ml (solución de enzima). Se diluye cortisona (100 uM) en DMSO hasta 1 uM con Tris-HCl 50 mM, NaCl 100 mM (solución de sustrato). Se diluyen 3 veces los compuestos a ensayar (40 uM) en DMSO en series de DMSO y se siguen diluyendo 20 veces en la solución de sustrato. Se añade la solución de enzima (10 ul/hoyo) a una placa de microvaloración de 384 hoyos y después se añaden las soluciones diluidas de compuesto (10 ul/hoyo) y se mezclan bien. Después se incuban las muestras a 37 $^\circ\text{C}$ durante 30 min. Después se añade la solución de EDTA/biotina-cortisol (10 ul/hoyo) en EDTA 28 mM, biotina-cortisol 100 nM, Tris-HCl 50 mM, NaCl 100 mM y después se añaden 5 ul/hoyo del anticuerpo anti-cortisol (3,2 ug/ml) en Tris-HCl 50 mM, NaCl 100 mM, BSA 0,1 mg/ml y se incuban la solución a 37 $^\circ\text{C}$ durante 30 min. Se añaden cinco ul por hoyo de la IgG anti-ratón conjugada con Eu (16 nM) y estreptavidina conjugada con APC (160 nM) en Tris-HCl 50 mM, NaCl 100 mM, BSA 0,1 mg/ml y se incuban la solución a temperatura ambiente durante 2 horas. Se cuantifican las señales por lectura de la fluorescencia resuelta en el tiempo en un aparato lector del tipo Victor 5 (Wallac).

30

35

40

Se calcula la inhibición porcentual de la actividad de la HSD1 causada por varias concentraciones del agente mediante la fórmula:

% de inhibición = $100 * [1 - (Fs - Fb) / (Ft - Fb)]$, en la que:

- 5 Fs es la señal de fluorescencia de la muestra que incluye el agente,
 Fb es la señal de fluorescencia en ausencia de la HSD1 y del agente,
 Ft es la señal de fluorescencia en presencia de la HSD1, pero en ausencia del agente.

- 10 Las actividades inhibitoras de los compuestos de ensayo se determinan con las IC50, es decir la concentración de compuesto que produce una inhibición del 50%. Los compuestos de la presente invención presentan con preferencia valores de IC50 inferiores a 10 μM, situados con preferencia en el intervalo comprendido entre 10 μM y 1 nM, con mayor preferencia entre 2 μM y 5 nM.

- 15 Los resultados de la inhibición "in vitro" de la 11β-HSD1 causada por compuestos representativos de la presente invención se recogen en la siguiente tabla:

| Compuesto | Nombre | IC50 (μM) |
|--------------|--|-----------|
| Ejemplo 12 | [5-(3-isopropil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | 0,059 |
| Ejemplo 19 | (1-metil-5-quinolin-3-il-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | 0,189 |
| Ejemplo 21 | 3-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzaldehído | 1,0 |
| Ejemplo 33 | [1-metil-5-(4-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | 0,078 |
| Ejemplo 36 | (4-cloro-octahidro-quinolin-1-il)-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-metanona | 0,6 |
| Ejemplo 39 | [5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | 0,208 |
| Ejemplo 46 | [5-(3-cloro-2-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | 0,038 |
| Ejemplo 49 | [1-metil-5-(3-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | 0,16 |
| Ejemplo 52 | [5-(3-cloro-4-trifluormetil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | 0,195 |
| Ejemplo 55 | [1-metil-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | 0,552 |
| Ejemplo 59 | [5-(3-hidroxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | 0,7 |
| Ejemplo 67 | [5-(4-hidroximetil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | 0,121 |
| Ejemplo 82 | [5-(2-cloro-4-etoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona | 0,021 |
| Ejemplo 96 | ciclooctilamida del ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico | 0,058 |
| Ejemplo 106* | (3-bencil-piperidin-1-il)-(1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-il)-metanona | 1,48 |
| Ejemplo 107* | (2-etil-piperidin-1-il)-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-metanona | 0,26 |

* No de conformidad con el invento

Ejemplo 111: ensayo "in vivo" de los compuestos de la invención

La inhibición "in vivo" de la 11β-HSD1 causada por los compuestos de la presente invención puede demostrarse mediante el siguiente ensayo:

- 20 Se formula el compuesto de la invención en gelatina modificada al 7,5 % en agua y se administra por vía IP a razón de 100 mg/kg a los ratones (machos C57Bl/6J, edad ~97 días). Después de 30 minutos se administra la cortisona formulada en gelatina por inyección s.c. a razón de 1 mg/kg. Pasados 40 minutos se extraen muestras de sangre de los ratones y se analizan por LC-EM para determinar las concentraciones de cortisona, cortisol y fármaco.

- 25 La inhibición porcentual de la actividad de la HSD1 causada por el inhibidor se calcula mediante la fórmula siguiente:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 * [1 - (Cinh / Cveh)]$$

- 30 en la que:

Cveh es la conversión de cortisona en cortisol cuando se administra al animal solamente el vehículo y

Cinh es la conversión de cortisona en cortisol cuando se administra al animal el inhibidor, en la que la conversión C se halla con la fórmula $C = \frac{[\text{cortisol}]}{([\text{cortisol}] + [\text{cortisona}])}$.

- 5 Se da por supuesto que la invención no está limitada por las formas de ejecución concretas que se han descrito, dado que se pueden realizar variaciones de las formas de ejecución concretas y a pesar de ello se sigue estando dentro del alcance definido por las reivindicaciones anexas.

Ejemplo A

- 10 Se pueden fabricar de modo convencional tabletas recubiertas de una película, que contengan los ingredientes siguientes:

| Ingredientes | por tableta | |
|------------------------------|-------------|----------|
| núcleo: | | |
| compuesto de la fórmula (I) | 10,0 mg | 200,0 mg |
| celulosa microcristalina | 23,5 mg | 43,5 mg |
| lactosa hidratada | 60,0 mg | 70,0 mg |
| Povidona K30 | 12,5 mg | 15,0 mg |
| almidón-glicolato sódico | 12,5 mg | 17,0 mg |
| estearato magnésico | 1,5 mg | 4,5 mg |
| (peso del núcleo) | 120,0 mg | 350,0 mg |
| película de recubrimiento: | | |
| hidroxipropil-metil-celulosa | 3,5 mg | 7,0 mg |
| polietilenglicol 6000 | 0,8 mg | 1,6 mg |
| talco | 1,3 mg | 2,6 mg |
| óxido de hierro (amarillo) | 0,8 mg | 1,6 mg |
| dióxido de titanio | 0,8 mg | 1,6 mg |

- 15 Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime para obtener núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución / suspensión acuosa de la película recién mencionada.

Ejemplo B

De un modo convencional pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes:

| | |
|-----------------------------|-------------|
| Ingredientes | por cápsula |
| compuesto de la fórmula (I) | 25,0 mg |
| lactosa | 150,0 mg |
| almidón de maíz | 20,0 mg |
| talco | 5,0 mg |

- 20 Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

| | |
|------------------------------------|--------------|
| compuesto de la fórmula (I) | 3,0 mg |
| polietilenglicol 400 | 150,0 mg |
| ácido acético, cantidad suficiente | hasta pH 5,0 |
| agua para soluciones inyectables | hasta 1,0 ml |

- 25 Se disuelven el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 con la adición de la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando una cantidad en exceso apropiada y se esteriliza.

Ejemplo D

- 30 De modo convencional se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:

| | |
|---------------------------------------|----------|
| contenido de la cápsula | |
| compuesto de la fórmula (I) | 5,0 mg |
| cera amarilla | 8,0 mg |
| aceite de soja hidrogenado | 8,0 mg |
| aceites vegetales parcialm. hidrogen. | 34,0 mg |
| aceite de soja | 110,0 mg |

ES 2 369 389 T3

| | |
|-----------------------------------|-----------------------|
| peso del contenido de la cápsula: | 165,0 mg |
| cápsula de gelatina | |
| gelatina | 75,0 mg |
| glicerina del 85 % | 32,0 mg |
| Karion 83 | 8,0 mg (materia seca) |
| dióxido de titanio | 0,4 mg |
| óxido de hierro amarillo | 1,1 mg |

Se disuelve el ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño adecuado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda y su contenido con arreglo a los procedimientos usuales.

5 Ejemplo E

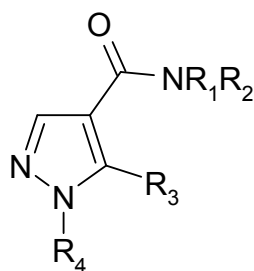
De un modo convencional pueden fabricarse bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

| | |
|--|-----------|
| compuesto de la fórmula (I) | 50,0 mg |
| lactosa, polvo fino | 1015,0 mg |
| celulosa microcristalina (AVICEL PH 102) | 1400,0 mg |
| carboximetil-celulosa sódica | 14,0 mg |
| polivinilpirrolidona K 30 | 10,0 mg |
| estearato magnésico | 10,0 mg |
| aditivos saborizantes | 1,0 mg |

- 10 Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



5 en la que

uno de R1 y R2 es hidrógeno o alquilo no sustituido y el otro es alquilo inferior no sustituido o (CH2)pY, en el que Y es un anillo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, de 5 a 10 eslabones, sustituido o sin sustituir y p es el número 0 ó 1, y en la que los sustituyentes de Y son alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, alquil-fenilo, fenil-alquilo, piridina o halógeno, o bien R1 y R2, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo Z sustituido o sin sustituir, en el que Z es un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, monocíclico de 5 a 7 eslabones o bicíclico de 7 a 10 eslabones, que contiene el átomo de N al que están unidos R1 y R2, y opcionalmente otro heteroátomo que se elige entre N, O y S, en la que el anillo heterocíclico sustituido está mono- o disustituido por alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, alquil-fenilo, fenil-alquilo, piridina o halógeno;

R3 es un sistema de anillo aromático que se elige entre el grupo formado por [2,2']bitiofenilo, 1-metil-indol, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, benzo[b]tiofeno, benzotiofeno, dibenzofurano, furano, naftaleno, fenilo, bifenilo, quinolina, tiantreno y tiofeno, en la que dicho anillo aromático puede estar sin sustituir o sustituido por uno o varios grupos amino, ciano, formilo, halo, hidroxilo, hidroximetilo, acilo inferior, acilo inferior-amino, alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo, 2-(alcoxi inferior-carbonil)-etenilo, alquilo inferior, alquil-tio inferior, nitro, trifluorometoxi o trifluorometilo, dicho anillo fenilo puede estar además sustituido por fenoxi o benciloxi,

R4 es alquilo inferior;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde "alquilo inferior" es un radical hidrocarbilo C1-C4 saturado acíclico ramificado o no ramificado; y

en donde "alquilo" es un radical hidrocarbilo C1-C10 saturado acíclico ramificado o no ramificado.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R1 es hidrógeno y R2 es un anillo cicloalquilo de 6-8 eslabones.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R2 es 1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-ilo, 3-noradamantilo, adamantan-1-ilo, adamantan-1-il-metilo, adamantan-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo, ciclohexilo, ciclooctilo o cicloheptilo.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Z es un anillo heterocíclico de 5-7 eslabones, sustituido por alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, alquil-fenilo, fenil-alquilo, piridina o halógeno.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Z se elige entre el grupo formado por 2-etil-piperidina, 3-(piridin-3-il)-pirrolidina, 4-cloro-decahidro-quinolina, 4a-bromo-decahidro-isoquinolina, 6-bromo-octahidro-isoquinolina, 3-bencil-piperidina, decahidro-quinolina y decahidro-isoquinolina.

6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R3 es benzotiofeno o fenilo sustituidos o sin sustituir.

7. El compuesto según la reivindicación 6, en el que R3 está sustituido por uno o varios halógeno, alcoxi inferior o alquilo inferior.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-(trans-octahidro-isoquinolin-2-il)-metanona,

(3-bencil-piperidin-1-il)-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-metanona,

(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-(3-piridin-3-il-pirrolidin-1-il)-metanona,

(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,

(1-metil-5-m-tolil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,

(1-metil-5-p-tolil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,

3-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzonitrilo,

4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzonitrilo,

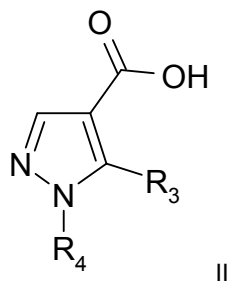
[5-(4-isopropil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,

[5-(3-isopropil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,

[5-(4-tert-butil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,

- 5 [1-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (5-bifenil-4-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (5-bifenil-3-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (1-metil-5-naftalen-1-il-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (1-metil-5-quinolin-5-il-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (1-metil-5-quinolin-3-il-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzaldehído,
 3-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzaldehído,
 1-{4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-etanona,
 10 1-{3-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-etanona,
 [5-(3-amino-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 N-{4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-acetamida,
 (1-metil-5-tiofen-3-il-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 15 (5-[2,2']bitiofenil-5-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (5-furan-3-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (5-benzo[b]tiofen-2-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (5-benzo[b]tiofen-3-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (1-metil-5-tiantren-1-il-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(3-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 20 [1-metil-5-(4-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(2-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (4-cloro-octahidro-quinolin-1-il)-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-metanona,
 [5-(4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 25 [5-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(5-cloro-2,4-difluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(2-fluor-bifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-amino-4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(2-cloro-4-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 30 [5-(5-cloro-2-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-cloro-2-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(4-cloro-2-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 35 [1-metil-5-(3-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(2-fluor-5-trifluormetil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-cloro-4-trifluormetil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (4a-bromo-octahidro-isoquinolin-2-il)-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-metanona,
 40 [1-metil-5-(3-nitro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 3-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzoato de metilo,
 4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-benzoato de metilo,
 (E)-3-{4-[2-metil-4-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-acrilato de metilo,
 45 [5-(3-hidroxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(4-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (5-dibenzofuran-4-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(4-fenoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 50 [1-metil-5-(2-fenoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(4-hidroximetil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(4-benciloxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 55 [5-(3-benciloxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(6-etoxi-naftalen-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 60 [1-metil-5-(3-trifluormetoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [1-metil-5-(2-trifluormetoxi-fenil)-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 65 [5-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(2-fluor-3-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,

- 5 [5-(4-benciloxi-3-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(2-cloro-4-etoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(3-cloro-4-etoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 [5-(4-cloro-2-etoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 5 [5-(3-cloro-4-propoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona,
 (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 adamantan-1-ilamida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 hexahidro-2,5-metanopentalen-3a(1H)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 cicloheptilamida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 10 ((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 ((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico,
 (2-etil-piperidin-1-il)-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-metanona,
 metil-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico y
 15 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
9. El compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto es la (1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-(trans-octahidro-
 isoquinolin-2-il)-metanona.
- 20 10. El compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto es la [5-(4-isopropil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-
 (octahidro-quinolin-1-il)-metanona.
11. El compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto es la (5-benzo[b]tiofen-2-il-1-metil-1H-pirazol-4-il)-
 (octahidro-quinolin-1-il)-metanona.
- 25 12. El compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto es la [5-(2-cloro-4-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-
 (octahidro-quinolin-1-il)-metanona.
13. El compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto es la [5-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-
 (octahidro-quinolin-1-il)-metanona.
- 30 14. El compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto es la [5-(2-cloro-4-etoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-
 (octahidro-quinolin-1-il)-metanona.
- 35 15. El compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto es la [5-(3-cloro-4-etoxi-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-
 (octahidro-quinolin-1-il)-metanona.
16. El compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto es la (adamantan-1-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-5-
 fenil-1H-pirazol-4-carboxílico.
- 40 17. El compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto es la adamantan-1-ilamida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-
 pirazol-4-carboxílico.
18. El compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto es la ((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-
 45 il)-amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico.
19. El compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto es la ((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-
 amida del ácido 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico.
- 50 20. Un proceso para la obtención de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19, dicho
 proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



con un compuesto HNR₁R₂, en las que R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19.

21. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
22. Compuestos definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.
23. El uso de compuestos definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes de tipo II, la obesidad o el síndrome metabólico.
- 10 24. El uso de compuestos definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la diabetes de tipo II, la obesidad o el síndrome metabólico.