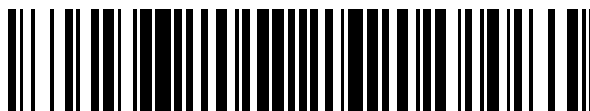


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 002**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 231/16 (2006.01)
C07D 231/38 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2007 E 07726783 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 1999114**

54 Título: **Pirazoles como 11β-SD1**

30 Prioridad:

22.03.2006 US 784831 P
15.12.2006 US 875274 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2015

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

DR.ANDERSON, KEVIN WILLIAM;
FOTOUHI, NADER;
GILLESPIE, PAUL;
GOODNOW, ROBERT ALAN JR.;
GUERTIN, KEVIN RICHARD;
HAYNES, NANCY-ELLEN;
MYERS, MICHAEL PAUL;
PIETRANICO-COLE, SHERRIE LYNN;
QI, LIDA;
ROSSMAN, PAMELA LOREEN;
SCOTT, NATHAN ROBERT;
THAKKAR, KSHITIJ CHHABILBHAI;
TILLEY, JEFFERSON WRIGHT y
ZHANG, QIANG

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 548 002 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

Pirazoles como 11 β -SD1

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

Antecedentes de la invención

10 La diabetes mellitus es una enfermedad seria 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.

20 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 acarbosa y las tiazolidinadionas. Sin embargo, cada uno de estos tratamientos presenta inconvenientes y existe una demanda creciente de nuevos fármacos para tratar la diabetes.

25 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.

35 Las tiazolidinadionas 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 tiazolidinadionas es el aumento de peso.

40 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].

45 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].

50 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.

55 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.

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.

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).

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.

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 gen 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).

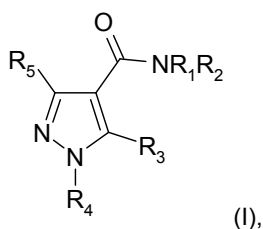
Los efectos de la carbenoxolona, inhibidor no selectivo de 11 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa, se han estudiado en un gran número de ensayos a pequeña escala en humanos. En un estudio se ha encontrado que la carbenoxolona conduce a un incremento de la sensibilidad del cuerpo en su totalidad a la insulina 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).

Existe demanda en la técnica de inhibidores de la 11 β -HSD1 que tengan eficacia para el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes mellitus de tipo II y el síndrome metabólico. En la técnica existe además demanda de inhibidores de la 11 β -HSD1 que tengan valores IC₅₀ inferiores a 1 μ M.

RESUMEN DE LA INVENCION

En una forma de ejecución de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



5 en la que

R₁ es hidrógeno;

R₂ es adamantano sin sustituir o sustituido por hidroxilo o halógeno;

R₃ es un grupo de trifluometilo, pirazol, triazol, piperidina, pirrolidina, hidroximetil piperidina, bencilpiperacina, hidroxipirrolidina, tert-butilpirrolidina, hidroxietilo, piperacina, hidroxipiperidina o tiomorfolina;

10 R₄ es un grupo de ciclopropilo, tert-butilo, -C(CH₃)₂OH, metilo, -CF₃ o -(CH₂)_nCF₃, en donde n es 1 o 2,

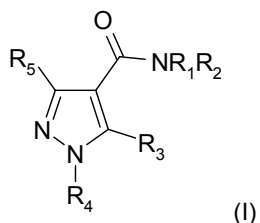
R₅ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇, sin sustituir o sustituido por halógeno;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 La presente invención se refiere a inhibidores de la 11β-HSD1. En una forma preferida de ejecución, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen pirazoles de la fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de la 11β-HSD1.

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[4,5-d]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, sec-butilo 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.

El término "heterociclilo" indica un anillo de 5 ó 6 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que puede contener uno, dos o tres átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Los ejemplos de anillos heterociclilo incluyen al piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidrospiranilo, tetrahidropiranilo y tiomorfolinilo.

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 C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ o C₁₀, con preferencia C₃, C₄, C₅, C₆ o C₇, y en el que dicho grupo alquilo inferior acíclico es C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ o C₇, con preferencia 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 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, alcioxialquilo, 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, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo), amidas (p.ej. aminocarbonilo, mono- o di-alquilaminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, mono- o di-alquilaminocarbonilalquilo, arilaminocarbonilo), carbamatos (p.ej. alcoxycarbonilamino, arloxycarbonilamino, 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, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquiltioalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, ariltio, arilsulfonilo, arilsulfonilo, ariltioalquilo, 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, azetidínilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofurano, piranilo, pironilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, piperidilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, morfolinilo, tianaftilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, oxiindolilo, isoindolilo, indazolilo, indolinilo, 7-azaindolilo, benzopiranilo, cumarinilo, isocumarinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, piridopiridilo, benzoxazinilo, quinoxalinilo, cromanilo, cromano, isocromano, 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.

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 inorgánicos y orgánicos. 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, mícico, 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.

Los compuestos de la fórmula I incluyen a sus ésteres farmacéuticamente aceptables. "Ésteres farmacéuticamente aceptables" indica los compuestos de la fórmula general (I) que pueden derivatizarse en los grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en los compuestos originales. Los ejemplos de tales compuestos incluyen a los derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, por ejemplo los ésteres de metoximetilo, los ésteres de metiltiommetilo y los ésteres de pivaloiloximetilo. Están contemplados también dentro del alcance de esta invención todos los equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces de generar de nuevo "in vivo" los compuestos originales de la fórmula general (I).

Con mayor detalle, por ejemplo, los ésteres farmacéuticamente utilizables son compuestos de la fórmula I, en la que p.ej. puede haberse esterificado un grupo hidroxilo. Los ejemplos de tales ésteres son el formiato, acetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, 2-metilbutirato, isovalerato y N,N-dimetilaminoacetato.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o por cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o un eluyente quiral). La invención contempla todas estas formas.

Se observará que los compuestos de la fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para proporcionar derivados, que son capaces de generar de nuevo "in vivo" el compuesto original. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces de producir de nuevo "in vivo" los compuestos originales de la fórmula general I están contemplados también dentro del alcance de esta invención.

Es preferido el compuesto de la fórmula I, en la que

R_2 es adamantano sin sustituir; y

R_3 es el grupo de trifluorometilo, pirazol, triazol, piperidina, pirrolidina, hidroximetilpiperidina, bencilpiperacina, hidroxipirrolidina, tert-butilpirrolidina, hidroxietilpiperacina, hidroxipiperidina o tiomorfolina.

Se prefiere también el compuesto de conformidad con la fórmula I, en donde

R_2 es adamantano sustituido con hidroxilo o halógeno; y

R_3 es el grupo de trifluorometilo, pirazol, triazol, piperidina, pirrolidina, hidroximetilpiperidina, bencilpiperacina, hidroxipirrolidina, tert-butilpirrolidina, hidroxietilpiperacina, hidroxipiperidina o tiomorfolina.

Se prefiere también el compuesto, de conformidad con la fórmula I, en donde

R_2 es adamantano sustituido con hidroxilo o halógeno; y

R_4 es el grupo de ciclopropilo, tert-butilo, $-C(CH_3)_2OH$, metilo, $-CF_3$ o el grupo $-(CH_2)_nCF_3$, en donde n es 1 o 2.

Otro aspecto preferido del presente invento es el compuesto según la fórmula I, en donde

R_2 es adamantano sustituido con hidroxilo o halógeno; y

R_4 es ciclopropilo, tert-butilo, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, metilo, $-CF_3$ o el grupo $-(CH_2)_nCF_3$, en donde n es 1 o 2.

Otro aspecto preferido de la presente invención es el compuesto de la fórmula I, en la que R_2 es trans-hidroxioadamantano.

Es también preferido el compuesto de la fórmula I, en la que R_3 es un grupo trifluormetilo.

Otro aspecto preferido es el compuesto de la fórmula I, en la que R_3 es un grupo pirazol, triazol, piperidina, pirrolidina, hidroximetil-piperidina, bencilpiperazina, hidroxipirrolidina, tert-butil-pirrolidina, hidroxietil-piperazina, hidroxipiperidina o tiomorfolina.

Es también preferido el compuesto de la fórmula I, en la que R_5 es un grupo trifluormetilo.

Es también preferido el compuesto de la fórmula I, que se elige entre:

adamantan-2-ilamida del ácido 2'-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;

adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

adamantan-2-ilamida del ácido tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido cis-1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

(5-hidroxioadamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;

adamantan-2-ilamida del ácido ciclopropil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

(5-hidroxioadamantan-2-il)-amida del ácido ciclopropil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico;

adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-[1,2,4]triazol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico;

adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-pirrolidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico;

adamantan-2-ilamida del ácido 5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

adamantan-2-ilamida del ácido 5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-piperidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico;

adamantan-2-ilamida del ácido 5-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

adamantan-2-ilamida del ácido 5-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

adamantan-2-ilamida del ácido 5-(R-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

adamantan-2-ilamida del ácido tert-butil-5-pirrolidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico;

adamantilamida del ácido 5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 adamantan-2-ilamida del ácido 2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']dipirazol-4-carboxílico;
 adamantan-2-ilamida del ácido tert-butil-5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 adamantan-2-ilamida del ácido tert-butil-5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-tiomorfolin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico;
 adamantan-2-ilamida del ácido tert-butil-5-piperidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (5-fluor-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclopropil-5-trifluometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclopropil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-trifluometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-4-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-4-cloro-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;

Es también preferido el compuesto de la fórmula I, que se elige entre:

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
 adamantan-2-ilamida del ácido 2'-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
 adamantan-2-ilamida del ácido 1-metil-5-trifluometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido cis-1-tert-butil-5-trifluometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 1-ciclopropil-5-trifluometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 adamantan-2-ilamida del ácido 2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclopropil-5-trifluometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclopropil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-trifluometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-4-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-4-cloro-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;

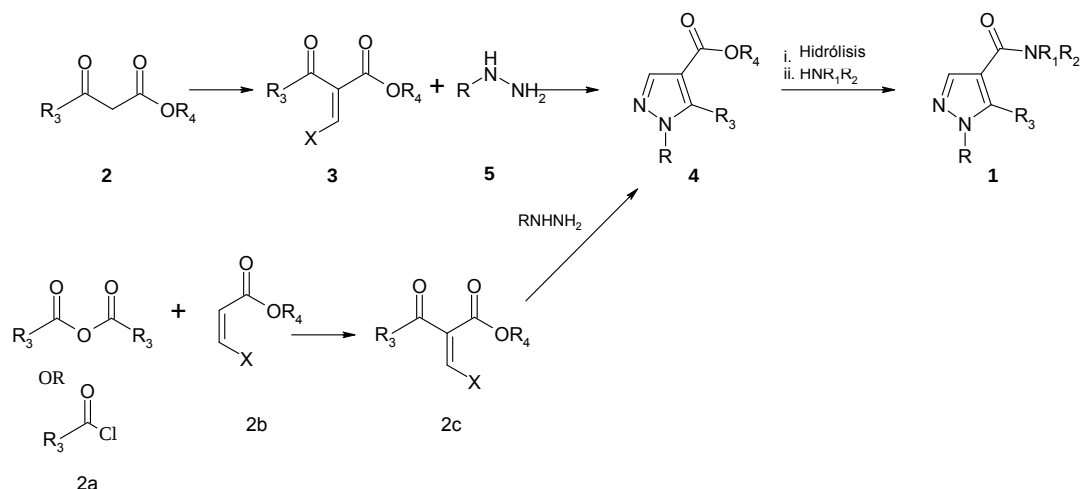
Es también preferida una composición farmacéutica, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto preferido de la invención es el formado por los compuestos de la fórmula I para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de un trastorno metabólico.

Es preferido el uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la diabetes, la obesidad o el síndrome metabólico.

Síntesis general de compuestos según la invención



Esquema 1

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, obteniéndose el compuesto de la fórmula 4. A continuación se elimina el grupo protector éster del compuesto de la fórmula 4 y se hace reaccionar el ácido carboxílico con una amina de la fórmula HNR_1R_2 para obtener 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 efectuarse aplicando condiciones que son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, en el caso, en el que X significa dimetilamino, el compuesto de la fórmula 3 puede obtenerse tratando un compuesto de la fórmula 2 con el dimetil-acetal 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 para esta reacción podrán encontrarse en la bibliografía técnica, por ejemplo, en H.H. Wassermann y col., *Tetrahedron Lett.* 25, 3743-3746, 1984, en S. Gelin y col., *Synthesis* 566-568, 1983, y en J. Svete y col., *Synthesis* 70-72, 1990. En el caso, en el que X significa etoxi, el compuesto de la fórmula 3 puede obtenerse por tratamiento de un compuesto de la fórmula 2 con ortoformiato de trietilo en presencia de anhídrido acético a la temperatura de reflujo. Los ejemplos de condiciones para esta reacción podrán encontrarse en la bibliografía técnica, por ejemplo, en L. Claisen, *Liebigs Ann. Chem.* 297, 1-18, 1897; en L. Crombie y col., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 464-471, 1979; en 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.

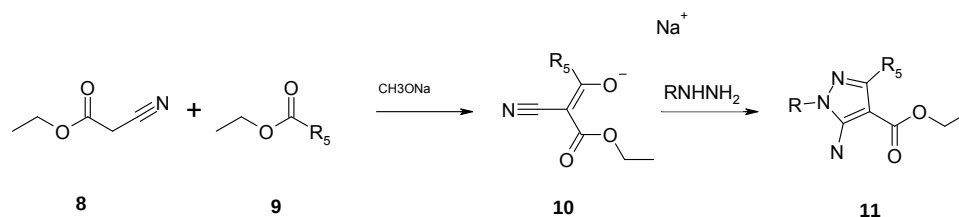
Otra estrategia general para la síntesis del compuesto intermedio 4 se representa también en el esquema 1. En este método, tal como se ha publicado (solicitud de patente intern. PCT 2003/051820), cuando X = dimetilamino, se trata el 3-dimetilamino-acrilato de etilo (fórmula 2b) que es un producto comercial con anhídrido trifluoroacético en tolueno, generándose de este modo un compuesto intermedio representando en la fórmula 2c. Por tratamiento del compuesto intermedio de la fórmula 2c con una alquil-hidrazina se generan compuestos de la fórmula general 4.

La reacción del compuesto de la fórmula 3 con una hidrazina puede efectuarse en un gran número 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 utilice 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 tert-alquilamina (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina). La reacción se lleva a cabo de modo conveniente a una temperatura entre -20°C y 80°C. Los ejemplos de condiciones para esta reacción podrán encontrarse en la bibliografía técnica, por ejemplo, en J.R. Beck y col., *J. Heterocycl. Chem.* 24, 739-740, 1987; en G. Menozzi y col., *J. Heterocycl. Chem.* 24, 1669-1676, 1987; en F.R. Busch y col., solicitud de patente intern. PCT WO 2003/051845; en J.F. Lambert y col., solicitud de patente intern. PCT WO 2002/044133; en H. Shimotori y col., *US* 4,792,565; y en 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 condiciones de reacción que son bien conocidas en el ámbito de la síntesis orgánica, muchas de ellas descritas en "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 el hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio, con preferencia hidróxido de litio, en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua. La reacción puede efectuarse a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente, con preferencia a temperatura ambiente. Como un ejemplo más, en el caso, en el que R4 significa un grupo que puede 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 un ácido orgánico fuerte, por ejemplo un ácido alcano-carboxílico 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 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 puede eliminarse por hidrogenación catalítica y con la condición adicional de que el resto de la molécula sea estable en estas 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 a presión atmosférica.

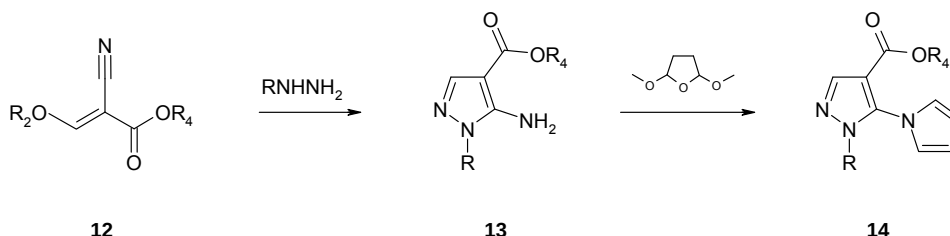
La reacción del compuesto de la fórmula 7 con una hidrazina puede efectuarse en un gran número de condiciones. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula 7 puede hacerse reaccionar con una hidrazina o la sal de adición de ácido de una hidrazina en un disolvente inerte, por ejemplo un alcohol (por ejemplo, etanol). En el caso, en el que se utilice una sal de adición de ácido de la hidrazina, entonces la reacción se lleva a cabo en la presencia adicional de una base, por ejemplo una tert-alkilamina (por ejemplo, la trietilamina o diisopropiltilamina). La reacción se lleva a cabo de modo conveniente a una temperatura entre -20°C y 80°C. Los ejemplos de condiciones para esta reacción podrán encontrarse en la bibliografía técnica, por ejemplo, en A.X. Wang y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 2787-2792, 1998; en T.A. Elmaati y col., Pol. J. Chem. 76, 945-952, 2002, Chemical Abstracts AN 2002:501464; y en G. Giacomelli y col., Eur. J. Org. Chem. 537-541, 2003.

La serie de reacciones representada en el esquema 2 puede llevarse también a cabo en el caso, en el que X signifique una anilina. Por tanto se puede obtener un compuesto de la fórmula 7 a partir de un compuesto de la fórmula 6 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. Los ejemplos de condiciones para esta reacción podrán encontrarse en la bibliografía técnica, por ejemplo, en F.B. Dains, Chem. Ber. 35, 2496-2500, 1902; en F.B. Dains y col., J. Am. Chem. Soc. 31, 1148-1157, 1909; en F.B. Dains y col., J. Am. Chem. Soc. 40, 562-569, 1918; y en O.S. Wolfbeis, Chem. Ber. 114, 3471-3484, 1981. El compuesto de la fórmula 7 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. Los ejemplos de condiciones para esta reacción podrán encontrarse en la bibliografía técnica, por ejemplo, en F.B. Dains y col., J. Am. Chem. Soc. 31, 1148-1157, 1909; en F.B. Dains y col., J. Am. Chem. Soc. 38, 1515, 1916; en F.B. Dains y col., J. Am. Chem. Soc. 40, 562-569, 1918; y en A.N. Borisevich y col., Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal 52, 641-7, 1986, Chemical Abstracts AN 1987:458919.



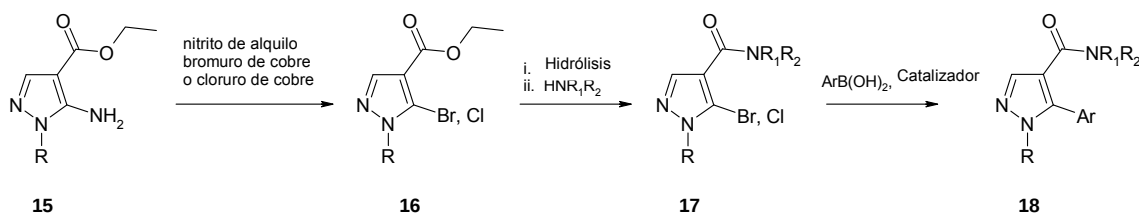
Esquema 3

Los compuestos de la invención, en los que R5 significa alquilo inferior, incluido el haloalquilo inferior, por ejemplo el trifluorometilo, pueden obtenerse con arreglo al método de síntesis del esquema 3. Según este método, descrito para el caso, en el que R5 signifique trifluorometilo, en EP 1067121A2, se trata un cianoacetato de alquilo, por ejemplo el cianoacetato de etilo, con un éster del tipo trifluoroacetato de etilo en presencia de una base, por ejemplo etóxido sódico, en etanol. Después se trata el aducto de sal sódica resultante con una alquil-hidrazina, por ejemplo la metilhidrazina, para efectuar la ciclación que permite obtener el 5-amino-1-alquilpirazol 11. Después puede transformarse el grupo 5-amino en otros grupos, por ejemplo halógeno (ver más abajo).



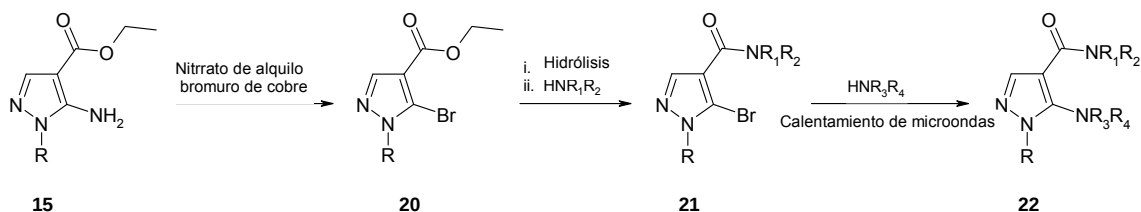
Esquema 4

Tal como se indica en el esquema 4 puede obtenerse un derivado de ácido 1-alkil-5-pirrolil-pirazol-4-carboxílico de la fórmula 14 a partir de un éster de ácido 3-alcóxi-2-ciano-acrílico de la fórmula 12 por reacción con una hidrazina de la fórmula RNHNH₂, obteniéndose un compuesto intermedio 5-amino-pirazol de la fórmula 13, que después se hace reaccionar con 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano, obteniéndose el 5-pirrolil-pirazol de la fórmula 14. Este puede convertirse en una carboxamida de la invención por reacciones similares a las descritas antes en relación con el esquema 1. La reacción de formación de anillo que conduce al pirazol puede llevarse a cabo de modo conveniente tratando un éster de ácido 3-alcóxi-2-ciano-acrílico de la fórmula 12 (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 la temperatura de reflujo. La siguiente formación del anillo pirrol puede llevarse a cabo de modo conveniente calentando el compuesto intermedio 5-amino-pirazol con 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano en un ácido orgánico, por ejemplo ácido acético, a una temperatura en torno a 100°C. Un ejemplo de condiciones idóneas para este proceso podrá encontrarse en la bibliografía técnica, 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-aryl-pirazol-4-carboxilato se encontrará en J. Svetlik, Heterocycles 22, 2513-2516, 1984; en J.R. Beck y col., J. Heterocycl. Chem. 24, 267-270, 1987; y en T. Luebbbers y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 821-826, 2000. Después puede hidrolizarse el éster carboxilato de la fórmula 14 para obtener el ácido carboxílico correspondiente y condensarlo con una amina de la fórmula HNR₁R₂ aplicando procedimientos similares a los descritos antes para la conversión de un éster carboxilado de la fórmula 4 en un compuesto de la invención de la fórmula 1.



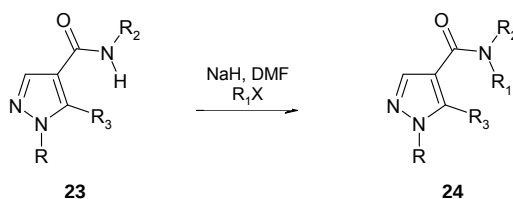
Esquema 5

Tal como se representa en el esquema 5 puede obtenerse un derivado del ácido 1-alkil-5-aryl-pirazol-4-carboxílico de la fórmula 18 partiendo de un éster 5-amino-pirazol-4-carboxilato de la fórmula 15 por diazotación del grupo amino en presencia de un agente halogenante, por ejemplo el bromuro de cobre (II). La reacción se lleva a cabo de modo conveniente tratando el compuesto de la fórmula 15 con un nitrito de alquilo, por ejemplo el nitrito de tert-butilo o el 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 que libere bromo, por ejemplo el bromo, bromuro de cobre (II), dibromometano o bromoformo. Como alternativa puede realizarse la cloración de la posición C-5 por sustitución de una fuente de bromo por una fuente de cloro, por ejemplo el cloruro de cobre (II). Las condiciones apropiadas para esta reacción podrán encontrarse en la bibliografía técnica, por ejemplo en J.R. Beck y M.P. Linch, US 4,620,865 y en H. Mizukawa, JP 2002003410. La conversión del éster de la fórmula 16 en una amida de la fórmula 17 es similar a la conversión de un compuesto de la fórmula 4 en un compuesto de la fórmula 1, ya descrita en apartados anteriores y puede efectuarse aplicando condiciones similares. La conversión de un compuesto de la fórmula 17 en un compuesto de la fórmula 18 de la invención puede efectuarse mediante una reacción de Suzuki con un compuesto intermedio organo-boro, por ejemplo un ácido aril-borónico o un éster del mismo, reacción que es bien conocida de los expertos en síntesis orgánica. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo de modo conveniente por tratamiento de un compuesto de la fórmula 17 con un ácido aril-borónico en un disolvente inerte apropiado, 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 formar el paladio (0) (por ejemplo, el acetato de paladio (II) o el cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II)), en presencia opcional de una cantidad catalíticamente suficiente de un ligando fosfina, por ejemplo la tri-*o*-tolilfosfina o la 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, bicarbonato, hidróxido o 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. Las condiciones apropiadas para esta reacción se encontrarán en la bibliografía técnica, por ejemplo en X.-J. Wang y K. Grozinger, Tetrahedron Lett. 41, 4713-4716, 2000. El material de partida de la fórmula 15 puede obtenerse a partir de un éster del ácido 3-alcóxi-2-ciano-acrílico de la fórmula 12 por reacción con una alkil-hidrazina de modo similar al descrito anteriormente para la síntesis de un compuesto de la fórmula 13. Las condiciones apropiadas para esta reacción podrán encontrarse en la bibliografía técnica, por ejemplo en F. Bondavalli y col., J. Med. Chem. 45, 4875-4887, 2002; en S. Schenone y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2529-2531, 2001; en M. Kopp y col., J. Heterocycl. Chem. 38, 1045-1050, 2001; y en P. Seneci y col., Synth. Commun. 29, 311-341, 1999.



Esquema 6

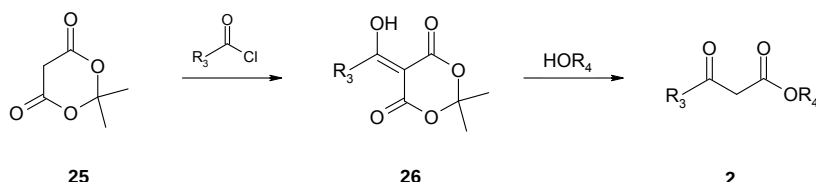
5 calentamiento en microondas para generar compuestos de la estructura general 22.



Esquema 7

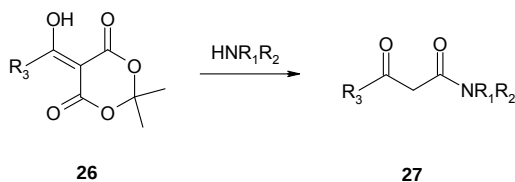
10 Tal como se indica en el esquema 7 puede obtenerse un compuesto de la fórmula 24, en la que R1 significa alquilo inferior, a partir de un compuesto de la fórmula 23 por reacción con una base fuerte (por ejemplo hidruro sódico) en un disolvente inerte (por ejemplo dimetilformamida) a temperatura ambiente, obteniéndose el anión correspondiente. Después se hace reaccionar este, sin aislar, con un haluro de alquilo inferior de la fórmula R1X, también a temperatura ambiente, obteniéndose el compuesto deseado de la fórmula 24 en la que R1 significa alquilo inferior.

Los métodos idóneos para la obtención de muchos β -ceto-ésteres de la fórmula 2 se han publicado en la bibliografía técnica y recurren a una gran variedad de estrategias. Un listado de tales métodos se encontrará en "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. Ejemplos adicionales de métodos de síntesis adecuados para la obtención de muchos β -ceto-ésteres de la fórmula 2 se encontrarán 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 en las listas de productos comerciales del llamado Available Chemicals Directory, que los expertos en síntesis orgánica ya conocen.



Esquema 8

Otro ejemplo de método para obtener un β -ceto-éster de la fórmula 2 se describe en el esquema 8. Se trata el ácido de Meldrum (25) con un cloruro de acilo de la fórmula R_3COCl en un disolvente anhidro inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado (p.ej. cloruro de metileno o dicloroetano). La reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica anhidra, por ejemplo la piridina, trietilamina o diisopropiletilamina, a temperatura ambiente. Las condiciones idóneas para esta reacción podrán encontrarse en la bibliografía técnica, por ejemplo en H. Emtenäs y col., J. Org. Chem. 26, 6756 -6761, 2001. Después se calienta el compuesto intermedio resultante de la fórmula 26 con un alcohol de la fórmula HOR_4 , 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 el alcohol bencílico o alcohol tert-butilico). La reacción se lleva a cabo de modo conveniente a una temperatura entre 60°C y 80°C. Las condiciones idóneas para esta reacción podrán encontrarse en la bibliografía técnica, por ejemplo en Y. Oikawa y col., J. Org. Chem. 43, 2087-2088, 1978.



Esquema 9

Pueden obtenerse las β -ceto-amidas de la fórmula 27 a partir del compuesto intermedio de la fórmula 26 por tratamiento con una cantidad estequiométrica de una amina de la fórmula HNR_1R_2 en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo el tolueno, a la temperatura de reflujo. Las condiciones idóneas para esta reacción podrán encontrarse en la bibliografía técnica, por ejemplo en C.S. Pak y col., *Synthesis* 1213-1214, 1992.

Fuente de hidrazinas monosustituidas de la fórmula 5

Muchas hidrazinas monosustituidas de la fórmula 5 pueden adquirirse o sintetizarse aplicando un gran número de procedimientos sintéticos, que son bien conocidos en el ámbito de la química orgánica y se describen a continuación.

Más de cien hidrazinas de la fórmula 5, algunas de las cuales son útiles para esta invención, son productos comerciales que suministran las empresas Aldrich Chemical, Inc., Milwaukee, WI; TCI America, Portland, OR; Lancaster Synthesis Ltd, Lancashire, UK; ASDI Inc., Newark, DE; Ryan Scientific, Isle of Palms, SC; Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC; Alfa Aesar, Ward Hill, MA. Muchos otros ejemplos se encontrarán también consultando el listado del Available Chemicals Directory (MDL Information Systems, San Leandro, CA) o SciFinder (Chemical Abstracts Services, Columbus, OH).

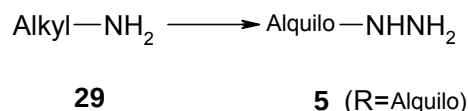
Se conoce un gran número de métodos para la obtención de hidrazinas y son objeto de recensión en "The Chemistry of the Hydrazo, Azo and Azoxy Groups", parte 1, [J. Timberlake y J. Stowell; S. Patai, coord.; John Wiley & Sons, Ltd., Londres 1975, 69-107]. Se describen también varios métodos para la obtención de hidrazinas sustituidas en U. Ragnarsson, *Chem. Soc. Rev.* 30, 205-213, 2001.

Además de los procedimientos que se describen a continuación con detalle, puede recurrirse a los procedimientos siguientes para obtener las alquil-hidrazinas: la reacción de un aldehído o cetona con una hidrazida y posterior reducción e hidrólisis (CH 307629, *Chem. Abs.* 51:25623; N.I. Ghali y col., *J. Org. Chem.* 46, 5413-5414, 1981); reacción de Hofmann de una urea (J. Viret y col., *Tetrahedron* 43, 891-894, 1987); 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 N-tert-butoxicarbonilaminofalimida seguida de hidrólisis (N. Brosse y col., *Tetrahedron Lett.* 41, 205-207, 2000); la conversión de una alquil-amina en la correspondiente N-alquilsidnona seguida de hidrólisis (J. Fugger y col., *J. Am. Chem. Soc.* 77, 1843-1848, 1955); reacción de un bromuro de alquilo con N'-isopropilideno-fosforohidrazidato de dietilo o difenilfosfino-hidrazida seguida de desprotección (S. Zawadzki y col., *Synthesis* 485-487, 1987; B. Mlotkowska y Z. Zwierzak *Tetrahedron Lett.* 19, 4731-4734, 1978).



Esquema 10

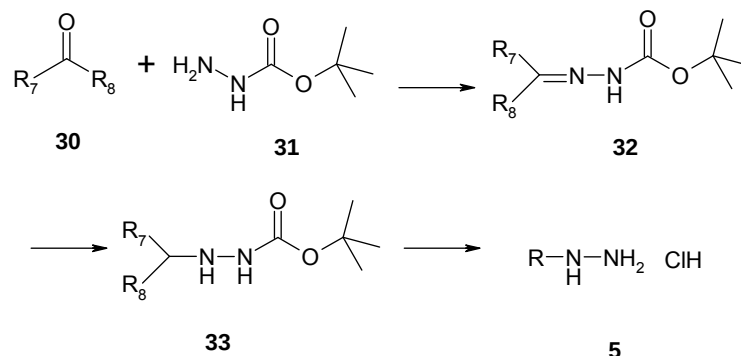
Puede obtenerse una hidrazina monosustituida de la fórmula 5 por sustitución nucleófila de un compuesto con un grupo saliente adecuado, tal como se indica en el esquema 10. Los grupos salientes idóneos son los que son compatibles con las condiciones de reacción aplicadas para obtener los compuestos de la invención. Son ejemplos de tales grupos el p-toluenosulfonato (OTos) o los halógenos, incluidos el bromuro, cloruro y fluoruro, con preferencia el bromuro y el cloruro. Por ejemplo, puede obtenerse un compuesto de la estructura 5 a partir de un compuesto de la estructura 28 por tratamiento del compuesto halogenado de la fórmula 28 con hidrazina hidratada en un disolvente alcohólico, por ejemplo el metanol, etanol o 1-butanol, a temperatura ambiente o a la temperatura de reflujo del disolvente empleado.



Esquema 11

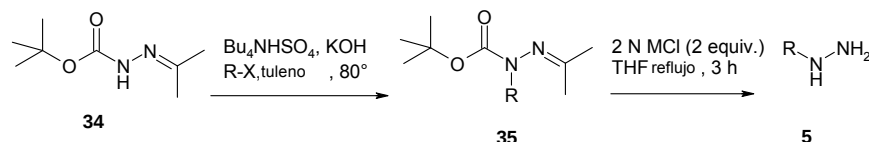
Pueden obtenerse las alquilhidrazinas de la fórmula 5 a partir de las aminas correspondientes de la estructura 29 del modo que se indica en el esquema 11. La reacción puede efectuarse tratando la amina de la estructura 29 con ácido hidroxilamina-O-sulfónico en agua-hielo en presencia de una base inorgánica, por ejemplo el hidróxido potásico y agua. La síntesis se efectúa a la temperatura de reflujo. El ácido hidroxilamina-O-sulfónico es un producto comercial.

Como alternativa, puede obtenerse un compuesto de la estructura 5 añadiendo cloramina a la amina de la estructura 29 lentamente, en presencia de hidróxido potásico. Se deja la mezcla resultante en reposo durante algunas horas y se filtra, si fuera necesario, para eliminar de la mezcla el clorhidrato de amina precipitado y/o el cloruro amónico. La alquilhidrazina de la estructura 5 se purifica por destilación. La cloramina puede obtenerse por reacción de cloro con amoníaco.



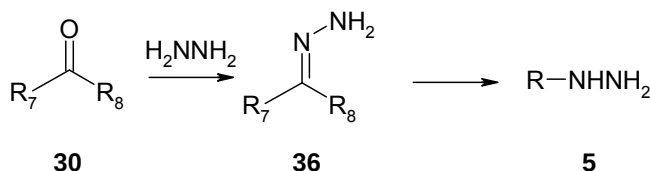
Esquema 12

Algunas alquilhidrazinas de la estructura 5 pueden obtenerse también a partir de una cetona o de un aldehído de la estructura 30, según el esquema 12, mediante la formación del alquilidencarbazato de la fórmula 32, que después se reduce e hidroliza, obteniéndose una sal clorhidrato del compuesto de la fórmula 5. La primera reacción puede efectuarse tratando el compuesto carbonilo de la fórmula 30 con carbazato de tert-butilo de la fórmula 31 en un disolvente inerte, por ejemplo hexano, a la temperatura de reflujo durante un corto período de tiempo. Después puede reducirse el compuesto intermedio resultante 32 con diborano en tetrahidrofurano en condiciones anhidras, a temperatura ambiente, obteniéndose el compuesto intermedio carbazato de la fórmula 33. La hidrólisis del carbazato de la estructura 33 puede efectuarse en un ácido diluido, por ejemplo en ácido clorhídrico, a 100°C, obteniéndose la sal clorhidrato de la alquilhidrazina de la fórmula 5. Un ejemplo de la aplicación de este proceso para la obtención de alquilhidrazinas se encontrará en N.I. Ghali y col., J. Org. Chem. 46, 5413, 1981.



Esquema 13

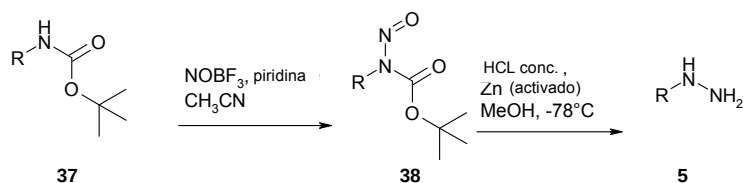
Para el caso de muchos derivados de alquil-hidrazina que no son productos comerciales, el esquema 13 constituye un procedimiento general que permite su obtención. Se trata el isopropilideno-carbazato de tert-butilo en condiciones de alquilación básicas, por ejemplo con hidróxido potásico y haluros de alquilo, en tolueno a 80°C, en presencia de un catalizador de transferencia de fases, por ejemplo el bisulfato de tetra-butilamonio. Después de la alquilación se eliminan los grupos protectores isopropilideno y Boc por hidrólisis ácida, obteniéndose la hidrazina deseada en forma de sal clorhidrato. La obtención del isopropilideno-carbazato de tert-butilo y su alquilación se han publicado en Synlett 2355-2356, 2004.



Esquema 14

Como alternativa, pueden obtenerse las alquilhidrazinas de la fórmula 5 a partir de una cetona o de un aldehído de la fórmula 30, según el esquema 14, mediante la formación del compuesto intermedio hidrazona de la fórmula 36, seguida de una reacción de reducción, obteniéndose el compuesto de la estructura 5. Es posible obtener compuestos de la estructura general 36 por reacción de un aldehído o cetona (estructura 30) con un exceso de hidrazina hidratada en un disolvente del tipo metanol, etanol, isopropanol o dioxano, a la temperatura de reflujo del disolvente.

La hidrogenación del compuesto intermedio hidrazona de la estructura 36 puede efectuarse empleando como catalizador el hidróxido de paladio o el paladio sobre un soporte (p.ej. carbón activo), en un disolvente alcohólico (p.ej. metanol, etanol) en presencia de ácido acético, a temperatura ambiente y con una presión de 60 p.s.i.

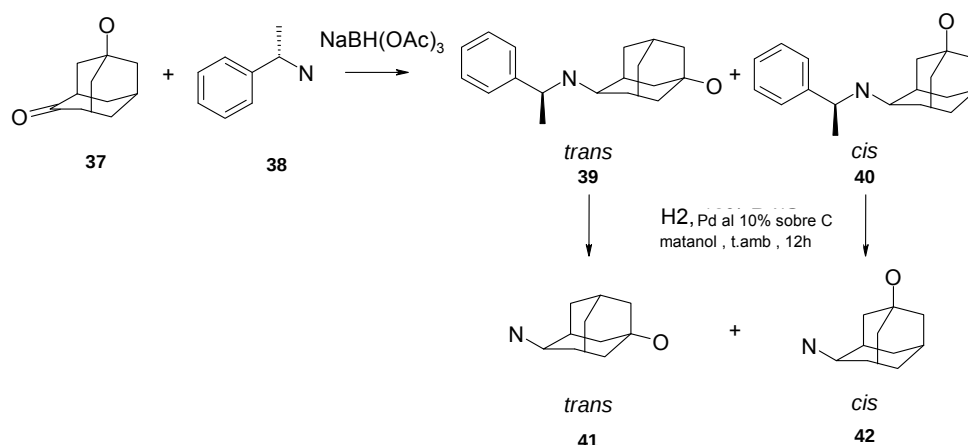


Esquema 15

Un método adicional de síntesis empieza con una amina protegida con Boc de la fórmula 37, que se trata con NOBF₄ en presencia de piridina en un disolvente aprótico del tipo acetonitrilo, obteniéndose una N-nitroso-N-Boc-alquil-amina de la fórmula 38. Por tratamiento de la N-nitroso-N-Boc-alquil-amina de la fórmula 38 con HCl concentrado y cinc en polvo activado a temperatura baja, por ejemplo a -78°C, en un disolvente del tipo metanol, se obtiene una alquil-hidrazina de la fórmula 5 (esquema 15). Este método se ha publicado en la bibliografía científica (R. Kuang, y col., Tetrahedron Lett. 41, 9575-9579, 2000).

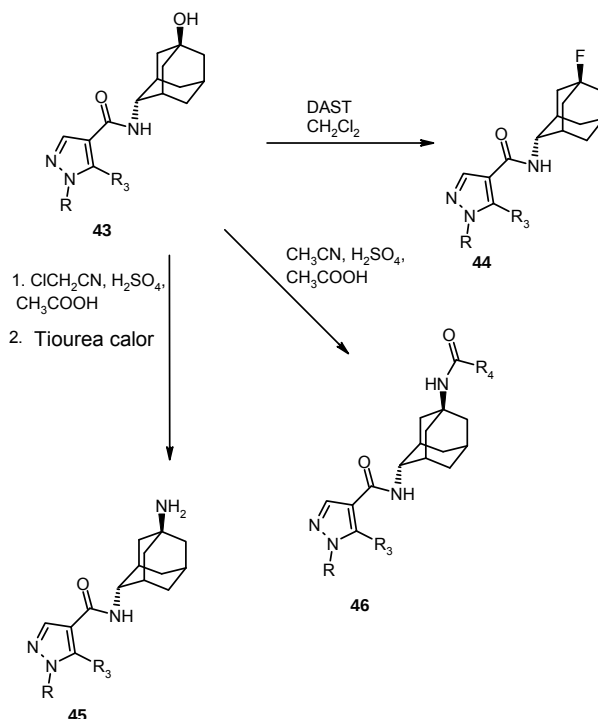
Muchas aminas de la fórmula HNR₁R₂ son productos comerciales y conocidas de los expertos en síntesis orgánica. Los expertos conocen además muchos para la síntesis de aminas de la fórmula HNR₁R₂. Muchos de dichos métodos se enumeran en "The Chemistry of the Amino Group" [M.S. Gibson; S. Patai coord.; John Wiley & Sons, Ltd., Londres 1968, 37-77], en "Advanced Organic Chemistry" [J. March, 3a edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1985], en las páginas 1153-1154 y en "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 del tipo alcohol amílico con sodio, que se añade en pequeñas piezas durante un período dilatado de tiempo, por ejemplo durante 4 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 el que R₁ significa hidrógeno y R₂ significa el resto bornilo. Las condiciones exactas para efectuar esta reacción podrán encontrarse en la bibliografía técnica, por ejemplo en L.A. Paquette y R. F. Doehner, Jr. J. Org. Chem. 45, 5105-5113, 1980. Se hace reaccionar la 1-hidroxiadamantan-4-ona con el clorhidrato de la hidroxilamina en etanol a reflujo, en presencia de hidróxido sódico acuoso, obteniéndose 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. Las condiciones para estas reacciones podrán encontrarse en la bibliografía técnica, por ejemplo en H.W. Geluk y J.L.M.A. Schlatmann, Tetrahedron 24, 5369-5377, 1968.

También es posible obtener los isómeros cis y trans del 4-aminoadamantan-1-ol en un procedimiento de 3 pasos. En primer lugar se hace reaccionar la 1-hidroxiadamantan-4-ona, producto comercial, con (S)-(-)-1-feniletilamina en condiciones de aminación reductora (triacetoxiborhidruro sódico en ácido acético y diclorometano, a temperatura ambiente durante 12 horas o más). Entonces es posible separar por cromatografía los isómeros cis y trans de los productos de la aminación reductora de la 1-feniletil-amina. Los isómeros cis y trans del 4-aminoadamantan-1-ol se obtienen por condiciones de hidrogenólisis separada, del modo que se indica en el siguiente esquema 16.



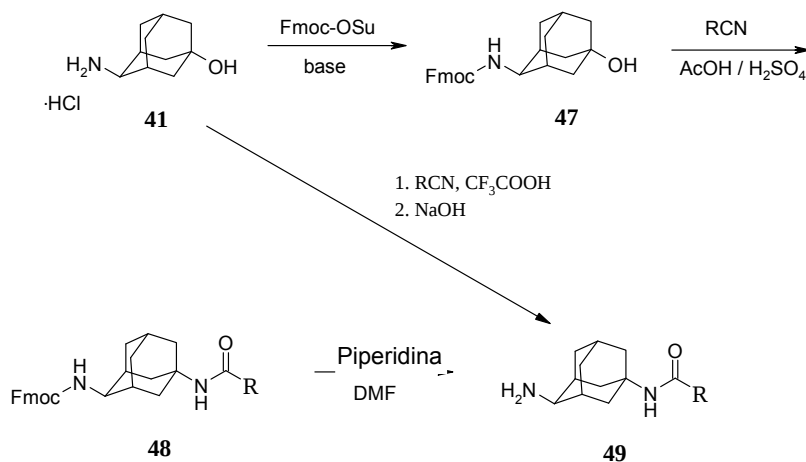
Esquema 16

Los derivados de hidroxiadamant-amidas pueden obtenerse del modo que se indica en el siguiente esquema 17. El grupo tert-hidroxilo de 43 puede reemplazarse por flúor utilizando un reactivo idóneo, por ejemplo el trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) en un disolvente no polar del tipo cloruro de metileno. El compuesto 43 puede convertirse en el derivado amina 45 en un proceso de dos pasos que incluye una reacción de tipo Ritter con cloroacetonitrilo y posterior termólisis con tiourea, obteniéndose el compuesto 45. Aplicando condiciones similares a la reacción de Ritter puede convertirse el compuesto 43 en el derivado N-acetilo 46.



Esquema 17

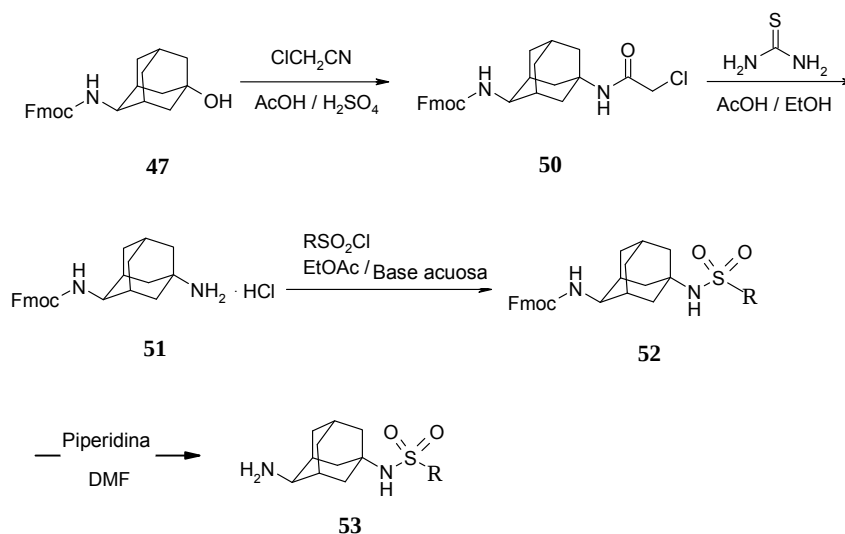
Tal como se representa en el esquema 18, es posible obtener un compuesto intermedio trans-N-(4-aminoadamantan-1-il)-acetamida (compuesto 49). La protección del grupo amino primario del trans - 41 y posterior reacción de Ritter permiten obtener el compuesto intermedio 48 que se desprotege para dar la trans-N-(4-aminoadamantan-1-il)-acetamida 49. Como alternativa, el compuesto 49 puede obtenerse directamente a partir del trans - 41 (compuesto intermedio 2) calentando con un nitrilo en ácido trifluoroacético y posterior hidrólisis en condiciones básicas.



Esquema 18

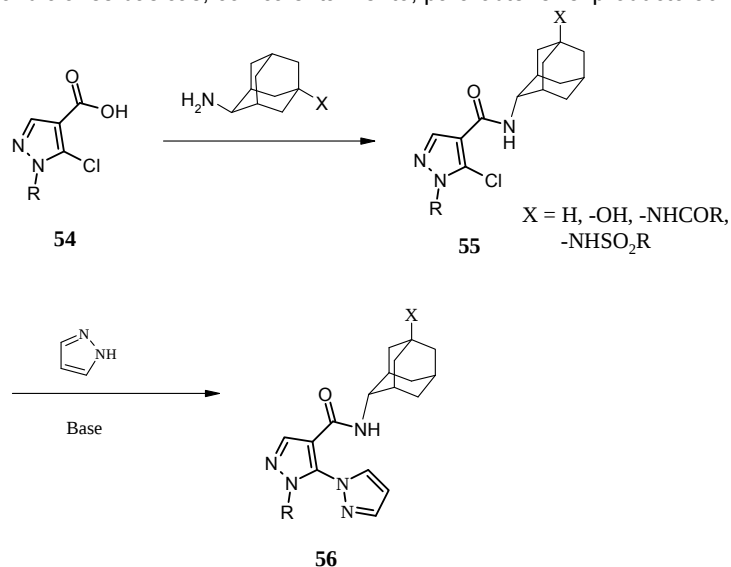
Tal como se describe en el esquema 19, es también posible obtener las trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-metanosulfonamidas (intermedio 53). El compuesto intermedio alcohol adamantílico protegido con Fmoc 47 puede convertirse en el compuesto intermedio clorometilacetamida 50 aplicando las condiciones de la reacción de Ritter. Por reacción del compuesto 50 con tiourea con calentamiento en un disolvente alcohólico y acético acid se obtiene la amina 51. Las condiciones de reacción para efectuar la conversión del 47 en el 51 podrán encontrarse en la bibliografía técnica (Jirgensons, A.; Kauss, V.; Kalvinsh, I.; Gould, M.R., Synthesis 12, 1709-1712, 2000). Por sulfonilación del 51 en condiciones básicas empleando un cloruro de sulfonilo apropiado, por ejemplo el cloruro de metanosulfonilo y posterior desprotección se obtienen las trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-metanosulfonamidas 53.

- 5
- 10 Las trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamidas (intermedio 49), las trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-metanosulfonamidas (intermedio 53) o el trans-4-amino-adamantan-1-ol (compuesto intermedio 2) pueden condensarse con un ácido



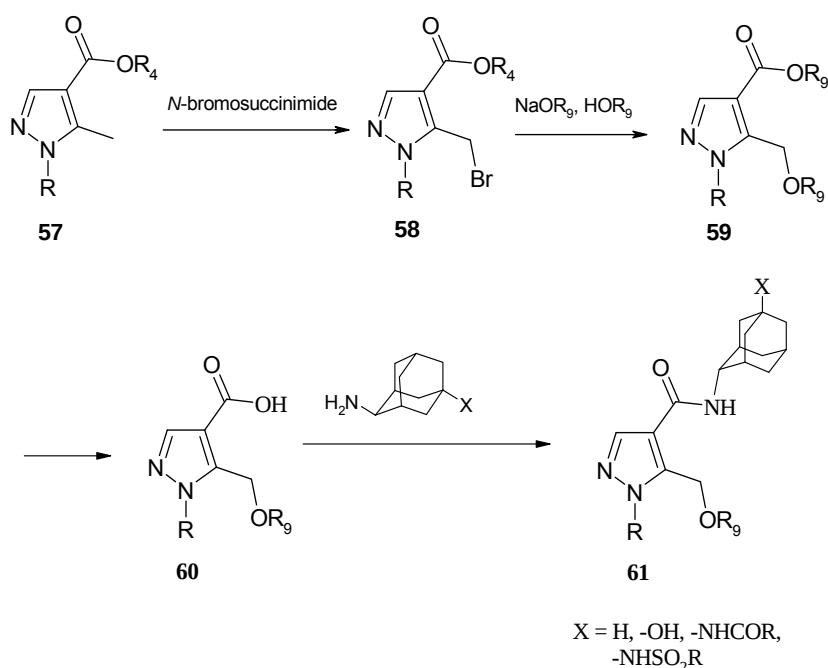
Esquema 19

- 15 Un pirazol-carboxílico adecuado, por ejemplo el 54, para obtener el compuesto intermedio adamantil-amidas 55. El desplazamiento del grupo cloro del 55 puede realizarse con un gran número de nucleófilos, por ejemplo el pirazol o pirazol sustituido, en condiciones básicas, con calentamiento, para obtener el producto 56.



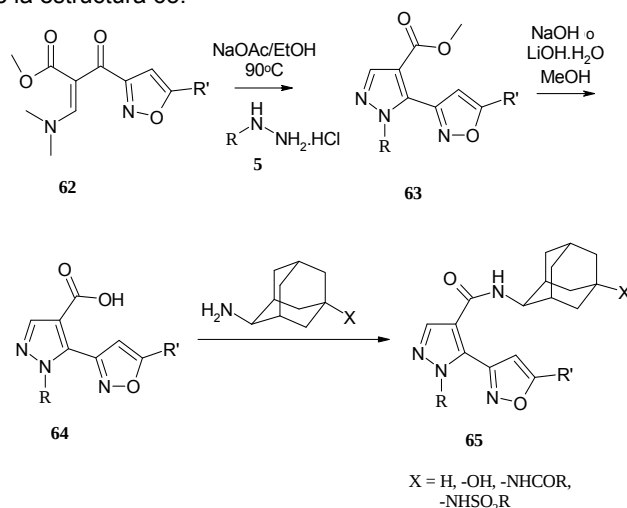
Esquema 20

Tal como se describe en el esquema 21, pueden obtenerse los ácidos 1-alkil-5-alcóximetil-pirazol-4-carboxílicos 60 a partir de un éster del ácido 1-alkil-5-metil-pirazol-4-carboxílico 57 por bromación con N-bromosuccinimida, de este modo se consigue el compuesto intermedio derivado bromometilo 58. Un ejemplo de condiciones idóneas para la reacción de bromación podrá encontrarse en la bibliografía técnica (Beck, J. y col., J. Heterocycl. Chem. 24, 693-695, 1987). El desplazamiento del bromo con un alcóxido idóneo y la transesterificación simultánea pueden efectuarse calentando el compuesto intermedio 58 en un disolvente alcohólico con su correspondiente sal sódica. Un ejemplo de de las condiciones para efectuar esta transformación podrá encontrarse en la bibliografía técnica (Onodera, G. y col., Organic Letters 18, 4029, 2005). Cuando no sean productos comerciales, las sales de alcóxido sódico pueden obtenerse fácilmente por tratamiento de un alcohol idóneo con hidruro sódico. Por hidrólisis del grupo éster del 59 se obtiene el compuesto intermedio ácido 60 que después reacciona para dar las trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamidas (intermedio 49), trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-metanosulfonamidas (intermedio 53) o trans-4-amino-adamantan-1-ol (compuesto intermedio 2) que permiten obtener los compuestos de la estructura 61.



Esquema 21

Tal como se describe en el esquema 22, pueden obtenerse los compuestos isoxazol sustituido de la estructura 65 a partir del compuesto 62. Calentando el compuesto 62 con una hidrazina adecuada 5 y posterior hidrólisis del grupo éster se obtiene el compuesto intermedio ácido carboxílico 64. Después se hace reaccionar el compuesto 64 para obtener las trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamidas (intermedio 49), trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-metanosulfonamidas (intermedio 53) o el trans-4-amino-adamantan-1-ol (compuesto intermedio 2) que permiten acceder a los compuestos de la estructura 65.



Esquema 22

Como ejemplo final, pero no limitante, de la síntesis de una amina de la fórmula HNR₁R₂, se puede obtener una amina secundaria por aminación reductora, que los expertos en síntesis orgánica conocen bien, para ello se trata una amina con una cetona, obteniéndose una imina que se reduce con uno de los muchos agentes reductores. Muchos ejemplos de condiciones para efectuar 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 del tipo cianoborhidruro de tetrabutilamonio en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado (p.ej., diclorometano) en presencia de ácido clorhídrico metanólico, a temperatura ambiente.

Los materiales de partida de la fórmula 12 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 80-160°C. Las condiciones para esta reacción podrán encontrarse en la bibliografía técnica, por ejemplo en R.G. Jones, J. Am. Chem. Soc. 74, 4889-4891, 1952; en N. J. Cusack y col., J. Chem. Soc. C 1501-1507, 1971; y en 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. mediante 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 cacahuete, 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.

EJEMPLOS

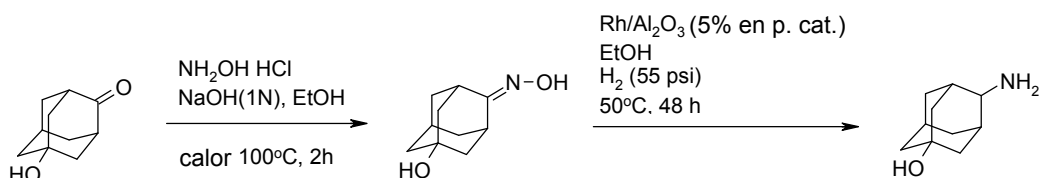
Todos los ejemplos no cubiertos por las reivindicaciones pueden considerarse como ejemplos de referencia

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.

Las separaciones por cromatografía de fluido supercrítico se efectúan empleando el sistema llamado Mettler-Toledo Minigram, cuyas condiciones típicas son las siguientes: 100 bar, 30 °C, 2,0 ml/min, eluyendo en una columna de 12 mm AD con MeOH al 40% en fluido supercrítico CO₂. En el caso de analitos que tengan grupos amino básicos, se añade al modificador metanol un 0,2% de isopropil-amina.

Obtención de los compuestos intermedios sintéticos preferidos

Compuesto intermedio 1: 4-amino-adamantan-1-ol (mezcla cis/trans)



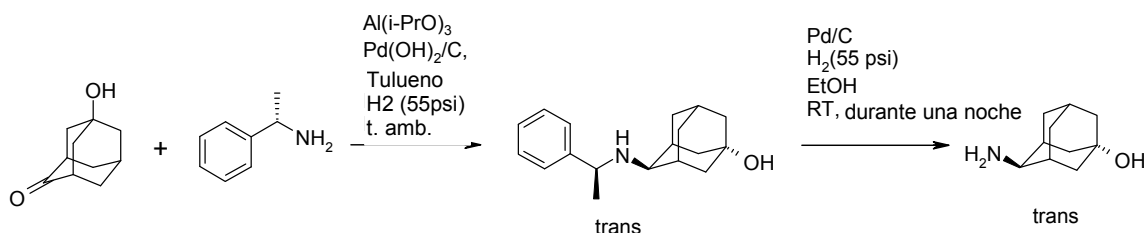
Paso 1: oxima de la 5-hidroxi-adamantan-2-ona

Se disuelve la 5-hidroxi-2-adamantanona (15 g, 90,2 mmoles, CAS n° 20098-14-0, adquirida a TCI) en EtOH (100 ml) y se añade a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (10 g, 143,9 mmoles) en NaOH 1N (80 ml). Se calienta la mezcla a 100 °C durante 2 horas. Se evapora el EtOH y se añaden agua y diclorometano. Se agita la mezcla resultante durante 10 min y después se filtra. Se recoge el sólido. Se separa la mezcla resultante. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con alto vacío. Se reúne el residuo resultante con el sólido de la filtración. Por cristalización en EtOAc se obtiene la oxima de la 5-hidroxi-adamantan-2-ona (12 g, 73%). Espectro de masas, m/z = 182 (M+1).

Paso 2: 4-amino-adamantan-1-ol

Se añade Rh/Al₂O₃ (2,3 g, 5 % p., 1,1 mmoles) a una mezcla de la oxima de la 5-hidroxi-adamantan-2-ona (10 g, 55 mmoles) en EtOH (100 ml) en una botella de hidrogenación Parr. Se efectúa la reacción de hidrogenación en un instrumento Parr de hidrogenación con una presión de hidrógeno de 55 psi a 50°C durante 48 horas. La desaparición del material de partida y la generación del producto se detectan por LC-EM. Se filtra la mezcla a través de Celite y se concentra con vacío a sequedad, obteniéndose el 4-amino-adamantan-1-ol (aprox. 9 g, ~98%), que se utiliza para el paso siguiente sin más purificación. Espectro de masas, m/z = 168,1 (M+1).

Compuesto intermedio 2: 4-amino-adamantan-1-ol (trans)



Paso 1. 4-(S-1-fenil-etilamino)-adamantan-1-ol

Se introduce el hidróxido de paladio sobre carbón (2,54 g, 50 % agua en peso, 20 % en p. de Pd base seca, 4,8 mmoles) en una botella Parr (350 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añaden sucesivamente en atmósfera de nitrógeno la 5-hidroxi-2-adamantanona (15 g, 90,2 mmoles), isopropóxido de aluminio (18,43 g, 90,2 mmoles), la (S)-(-)-1-fenil-etilamina (99+%, 99% ee, 10,94 g, 90,3 mmoles) y tolueno (150 ml). Se agita bien la mezcla durante unos pocos minutos y se somete a hidrogenación con H₂ (55 psi) a temperatura ambiente durante 5 h. Se añade una Solución 1N de NaOH (200 ml) y se mezcla bien la mezcla reaccionante. Se filtra a través de Celite y se lava con MeOH, se concentra el líquido filtrado para eliminar los disolventes orgánicos. Se extrae la mezcla acuosa básica restante con diclorometano (3 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se concentra con el vacío de la instalación doméstica y después con alto vacío, obteniéndose el 4-(S-1-fenil-etilamino)-adamantan-1-ol (21,65 g, 88%) en forma de aceite. Se determina una proporción entre trans y cis de 100:5 por RMN-H1 del material en bruto. Espectro de masas, m/z = 272,2 (M+1).

Paso 2: 4-amino-adamantan-1-ol (trans)

Se introduce cuidadosamente en un frasco Parr de 350 ml paladio al 10% sobre carbón (1,7 g, 1,6 mmoles). Se añade cuidadosamente al frasco Parr en atmósfera de nitrógeno una solución del trans-4-(S-1-fenil-etilamino)-adamantan-1-ol (del paso anterior, sin más purificación, 21,65 g, 79,8 mmoles) en etanol (150 ml). Se hidrogena la mezcla reaccionante en el aparato Parr con H₂ (55 psi) a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite en atmósfera de argón, se lava el Celite con etanol, se reúnen los líquidos filtrados y se concentran con alto vacío, obteniéndose un sólido pegajoso (15 g). Se añade acetonitrilo (60 ml) y se liofiliza la solución, obteniéndose el trans-4-amino-adamantan-1-ol (13,8 g, rendimiento cuantitativo) en forma de polvo. Espectro de masas, m/z = 168,1 (M+1).

A continuación se describe un método preferido de obtención del compuesto intermedio 2 partiendo de la 5-hidroxi-adamantan-2-ona.

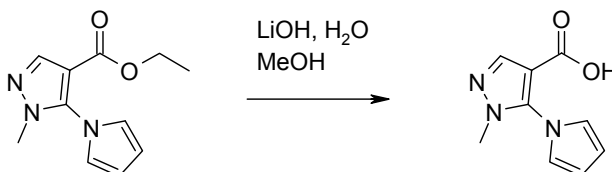
Paso 1: 4-amino-adamantan-1-ol

Se introduce en un reactor Parr la 5-hidroxi-adamantan-2-ona (15 g, 90,24 mmoles, International Specialty) y Pd/C (1,498 g, Degussa 19985880, al 5%, 50% de agua), después se introduce el amoníaco en solución metanólica (7N, 300,4 ml, 2,1 moles). Se presuriza el reactor con hidrógeno a 200 - 250 psi durante 18 h. Se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y se concentra con vacío, obteniéndose el 4-amino-adamantan-1-ol (15,15 g, 4/1 = trans/cis según NMR-D₂O) en forma de sólido blanco. Este material se emplea directamente sin más purificación.

Paso 2: clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol

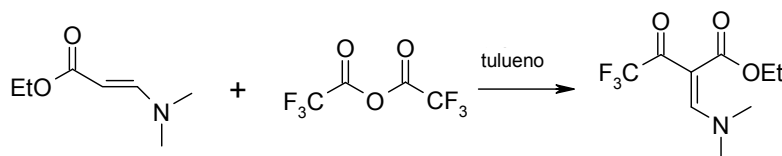
Se suspende el 4-amino-adamantan-1-ol (15,15 g, 90,58 mmoles en forma de mezcla 4/1 de trans/cis) en metanol y se enfría a 0 °C. Se añade lentamente el cloruro de trimetilsililo (12,16 ml, 95,11 mmoles), manteniendo la temperatura interna por debajo de 7°C. Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 1 h, después se calienta a temp. ambiente y se tritura a reflujo durante 6 h. Se enfría la suspensión a temp. ambiente y se agita durante 13 h. Se filtra el sólido y se seca a 60 °C con vacío durante 18 h. Se obtiene el clorhidrato de trans-4-amino-adamantan-1-ol (12,7 g) en forma de sólido blanco (95,15%, pureza según cromatografía de gases, isómero trans puro según RMN-D₂O).

Compuesto intermedio 3: ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico



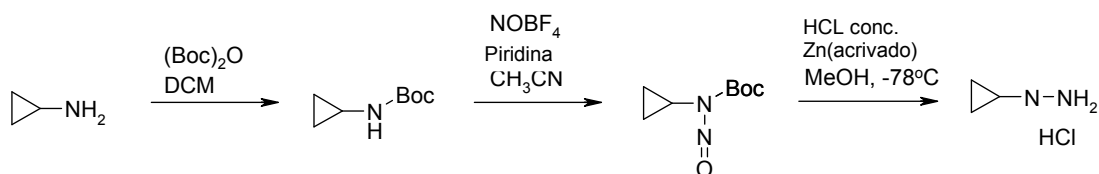
A una solución de 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (20 g, 91,2 mmoles; suministrado por Butt Park Ltd., Camelford, Cornwall, UK) en metanol (100 ml) y agua (100 ml) se le añade LiOH (2,4 g, 100 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 horas y se concentra a 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, se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico, que se utiliza sin más purificación.

Compuesto intermedio 4: 3-N,N-dimetilamino-2-trifluoracetilacrilato de etilo



Se añade por goteo durante unos 20 minutos el anhídrido trifluoracético (10,1 g, 48,1 mmoles) a una mezcla de N,N-dimetilaminoacrilato de etilo (6,9 g, 48,2 mmoles) en tolueno (10 ml) que se enfría en un baño de acetona-hielo (aprox. -10 °C). Se deja que la mezcla reaccionante vuelva a alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (100 ml) y agua (80 ml). Se agita la mezcla durante 15 minutos y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con vacío y se purifican por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 40% en hexanos, después acetato de etilo al 40 % en hexanos, obteniéndose el 3-N,N-dimetilamino-2-trifluoracetilacrilato de etilo (10,2 g, 89%).

Compuesto intermedio 5: clorhidrato de la ciclopropilhidrazina



Paso 1. N-(tert-butoxycarbonyl)ciclopropilamina

A una solución de ciclopropilamina (12,4 g, 252,2 mmoles) en diclorometano (50 ml) se le añade a 0°C en un baño de agua-hielo una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (43,7 g, 200 mmoles) en diclorometano (100 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evapora el disolvente con vacío, obteniéndose la N-(tert-butoxycarbonyl)ciclopropilamina (31 g, 99%).

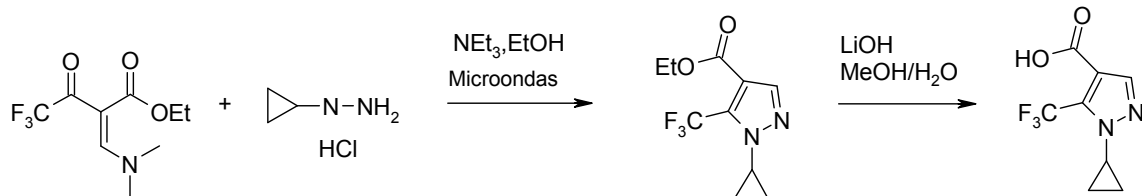
Paso 2. N-nitroso-N-(tert-butoxycarbonyl)amino-ciclopropano

Se añade con cuidado, en varias porciones el tetrafluorborato de nitrosonio (9,32 g, 79,8 mmoles) a una solución enfriada (-30 °C) de N-(tert-butoxycarbonyl)ciclopropilamina (9,57 g, 60,9 mmoles) y piridina anhidra (11,7 ml) en acetonitrilo seco (150 ml). Se agita la solución a -30 °C durante 30 minutos y después a 0 °C durante 2 horas. Se añaden agua-hielo y EtOAc, se separa la fase orgánica y se lava rápidamente con HCl 1N para eliminar la piridina. Se lava la fase orgánica con una solución 1N de NaHCO₃ y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra con alto vacío con un baño de agua de una temperatura inferior a 40 °C, obteniéndose el N-nitroso-N-(tert-butoxycarbonyl)amino-ciclopropano (12,1 g, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite.

Paso 3. clorhidrato de la ciclopropil-hidrazina

Se disuelve el N-nitroso-N-(tert-butoxycarbonyl)amino-ciclopropano (12 g, ~60,9 mmoles) en MeOH (600 ml) y se enfría a -78°C en un baño de acetona/hielo seco. Se añade a -78°C HCl conc. (54 ml) a la mezcla reaccionante agitada. Después se añade lentamente cinc activado (33,7 g, 516 mmoles; polvo activado nanométrico, de Aldrich) a -78°C a la mezcla reaccionante agitada. Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 8 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite. Se concentra el líquido filtrado con alto vacío con un baño de agua de una temperatura inferior a 40°C, obteniéndose el clorhidrato de ciclopropil-hidrazina en bruto, en forma de semisólido pegajoso.

Compuesto intermedio 6: ácido 1-ciclopropil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico



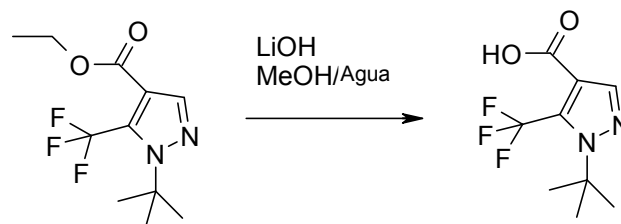
Paso 1. 1-ciclopropil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se añaden sucesivamente la trietilamina (2,2 g, 21,7 mmoles) y clorhidrato de ciclopropil-hidrazina (compuesto intermedio 5, sin más purificación; 0,8 g, 7,4 mmoles) a una solución de 3-N,N-dimetilamino-2-trifluoroacetilacrilato de etilo (compuesto intermedio 4, 1,76 g, 7,4 mmoles) en etanol (12 ml). Se mezcla bien la suspensión resultante y se divide en partes iguales en tres tubos de 10 ml de capacidad del tipo Personal Chemistry Microwave Process (Biotage AB, Suecia). Se sellan los tubos con un septo y se someten a 160°C durante 30 minutos por irradiación de microondas de 150 W de potencia utilizando el sistema llamado Personal Chemistry Microwave Synthesis (Biotage AB, Suecia). Se reúnen las mezclas reaccionantes contenidas en los tres tubos y se evapora el etanol a presión reducida. Se reparte la mezcla remanente entre diclorometano y agua y se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se purifican por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20% en hexanos, después acetato de etilo al 20% en hexanos, obteniéndose el 1-ciclopropil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (140 mg, 8%). Espectro de masas, m/z = 249,1 (M+1).

Paso 2. ácido 1-ciclopropil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

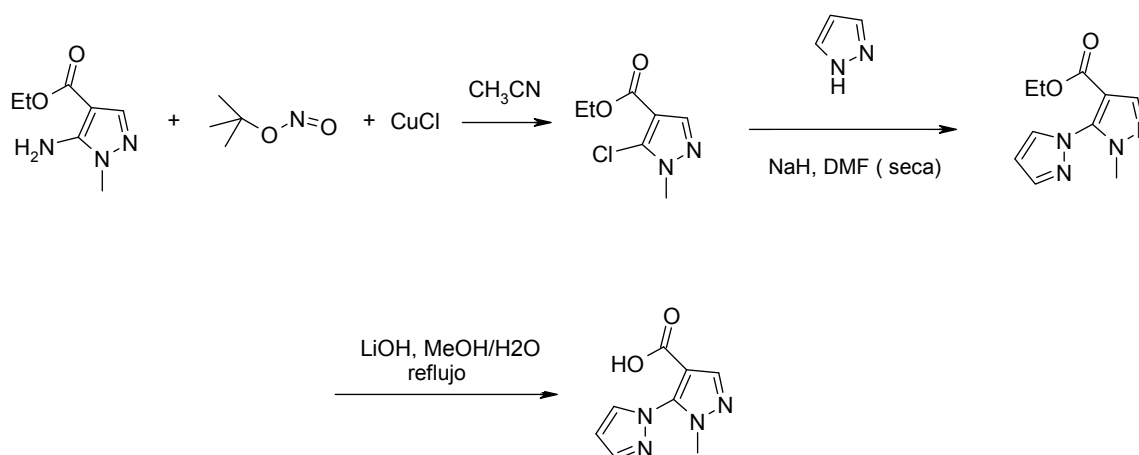
A una solución del 1-ciclopropil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (140 mg, 0,56 mmoles) en CH₃OH (2 ml) y agua (2 ml) se le añade el LiOH (16 mg, 0,67 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche y entonces se concentra la solución a presión reducida para eliminar el metanol. Se diluye el residuo con agua y la solución se acidifica a pH 2 con HCl concentrado. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo tres veces. Se reúnen los extractos orgánicos y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 1-ciclopropil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (130 mg, rendimiento cuantitativo), que se utiliza sin más purificación.

Compuesto intermedio 7: ácido 1-tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



A una solución de 1-tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5 g, 21,2 mmoles, suministrado por Bionet) en CH₃OH (45 ml) y agua (45 ml) se le añade LiOH (0,54 g, 22,5 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 la solución se acidifica a pH 2 con HCl concentrado. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo tres veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 1-tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (4,02 g, 80%), que se utiliza sin más purificación.

Compuesto intermedio 8: ácido 2'-metil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



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

A una mezcla de nitrito de t-butilo (29,5 ml, 248 mmoles), cloruro cuproso (17,6 g, 177,8 mmoles) y acetonitrilo anhidro (490 ml) se le añade a 0°C en porciones durante 30 minutos el 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (25 g, 148 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h, después a 65°C durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre HCl 6N (600 ml) y se extrae con diclorometano. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20 % en hexanos, después acetato de etilo al 20 % en hexanos, obteniéndose el 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (18 g, 64%).

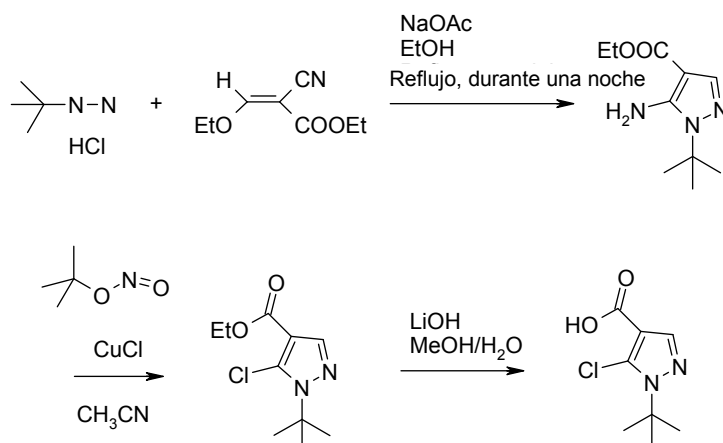
Paso 2. 2'-metil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxilato de etilo

En atmósfera de nitrógeno se añade a 0°C en un baño de agua-hielo durante 1 h hidruro sódico (al 60 % en aceite; 767 mg, 19 mmoles) a una solución de pirazol (1,36 g, 20 mmoles) en DMF seca (40 ml) y se calienta la mezcla a 40°C durante 1 h. Se añade el 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,89 g, 10 mmoles) y se calienta la mezcla a 100°C durante una noche y después se enfría. Se le añaden agua y acetato de etilo, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20 % en hexanos, después acetato de etilo al 20 % en hexanos, obteniéndose el 2'-metil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxilato de etilo (0,2 g, 9%).

Paso 3: ácido 2'-metil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico

A una solución de 2'-metil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxilato de etilo (340 mg, 1,54 mmoles) en CH₃OH (5 ml) y agua (55 ml) se le añade LiOH (41 mg, 1,71 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 la solución se acidifica a pH 2 con HCl concentrado. Se extrae la mezcla resultante tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 2'-metil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (300 mg, rendimiento cuantitativo), que se utiliza sin más purificación.

Compuesto intermedio 9: ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: 5-amino-1-tert-butil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se agita y se mantiene a reflujo durante 16 horas una solución que contiene la sal clorhidrato de la t-butilhidrazina (10 g, 80,3 mmoles), (etoximetileno)-cianoacetato de etilo (13,6 g, 80,4 mmoles) y acetato sódico anhidro (8,2 g, 100 mmoles) en 100 ml de etanol. Se vierte la solución sobre agua-hielo. Se separa la fase acuosa y se extrae tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con agua y una solución saturada de salmuera y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el 5-amino-1-tert-butil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (13 g, 77%).

Paso 2: 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla de nitrito de t-butilo (7,2 ml, 60,5 mmoles), cloruro cuproso (4,8 g, 48,5 mmoles) y acetonitrilo anhidro (120 ml) se le añade a 0°C en porciones durante 30 minutos el 5-amino-1-tert-butil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (8,4 g, 39,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h, después a 65 °C durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre HCl 6N (120 ml) y se extrae con diclorometano. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío, se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20 % en hexanos, después acetato de etilo al 20 % en hexanos, obteniéndose 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5,5 g, 39%).

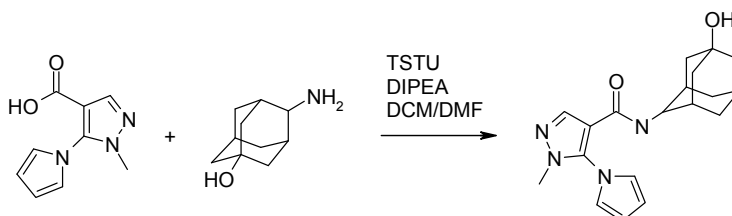
Paso 3: ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución de 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5 g, 21,7 mmoles) en metanol (50 ml) y agua (50 ml) se le añade LiOH (0,63 g, 26,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche y se concentra a presión reducida para eliminar el metanol. Se diluye el residuo con agua, se acidifica a pH 2 con HCl concentrado (4 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se concentran los extractos orgánicos con vacío, obteniéndose el ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (4 g, 91%), que se utiliza sin más purificación.

Obtención de los compuestos preferidos de la invención

Ejemplo 1

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico

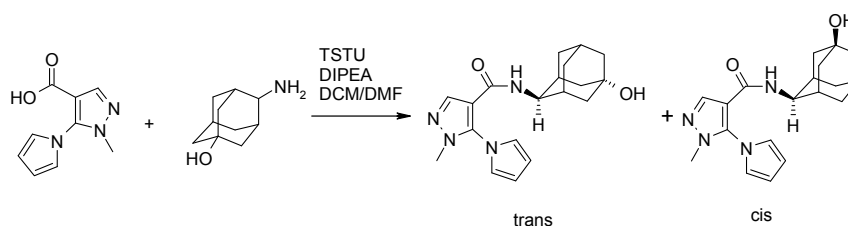


Ejemplo 1

Se disuelve el ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 3, 38 mg, 0,2 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (3,2 ml) y DMF seca (0,8 ml). Se añaden a la mezcla anterior la DIPEA (0,14 ml, 0,8 mmoles) y TSTU (72 mg, 0,22 mmoles). Después se agita la mezcla durante 1 h, se detecta la aparición del éster activo por LC-EM. A continuación se añade el 4-amino-adamantan-1-ol (33 mg, 0,2 mmoles). Pasadas 2 horas más se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con vacío y se purifican por HPLC en columna C-18 en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 100 % en agua, obteniéndose el compuesto del ejemplo 1: la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico (44 mg, 65%). Espectro de masas, m/z = 341,2 (M+1).

Ejemplo 2

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico

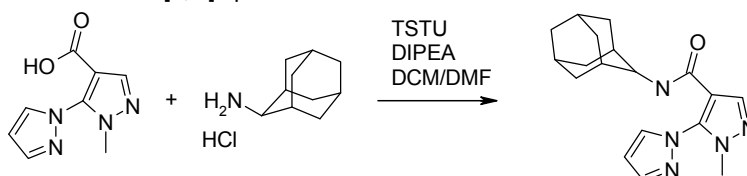


Ejemplo 2

Se disuelve el ácido metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 3, 2,66 g, 13,9 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (40 ml) y DMF seca (10 ml). A la mezcla anterior se le añade la DIPEA (14,5 ml, 83,2 mmoles) y TSTU (5,02 g, 15,2 mmoles). Después se agita la mezcla durante 1 h, se detecta la aparición del éster activo por LC-EM. Después se añade el 4-amino-adamantan-1-ol (2,32g, 13,9 mmoles). Pasadas 2 horas más se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con vacío y se purifica por HPLC prep. en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de 25-35%. Se aísla el compuesto del ejemplo 2, la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico como segundo pico del correspondiente espectro de masas de $m/z = 341,2$ ($M+1$).

Ejemplo 3

adamantan-2-ilamida del ácido 2'-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico

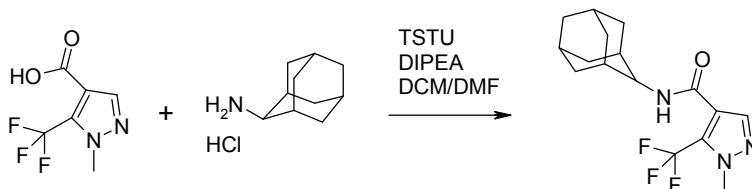


Ejemplo 3

Se disuelve el ácido 2'-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (compuesto intermedio 8, 50 mg, 0,26 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (3,2 ml) y DMF seca (0,8 ml). A la mezcla anterior se le añaden la DIPEA (0,23 ml, 1,3 mmoles) y TSTU (93 mg, 0,28 mmoles). Después se agita la mezcla durante 1 h, la aparición del éster activo se detecta por LC-EM. Luego se añade el clorhidrato de 2-aminoadamantano (58 mg, 0,31 mmoles). Pasadas 2 horas más se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con vacío y se purifican por HPLC prep. en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 100 % en agua, obteniéndose la adamantan-2-ilamida del ácido 2'-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (65 mg, 77%). Espectro de masas, $m/z = 362,2$ ($M+1$).

Ejemplo 4

adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

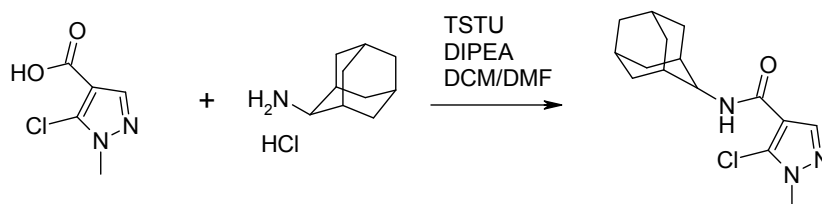


Ejemplo 4

Se disuelve el ácido metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (77 mg, 0,4 mmoles, CAS n° 119083-00-0, suministrado por Bionet) en una mezcla de diclorometano seco (3,2 ml) y DMF seca (0,8 ml). A la mezcla anterior se le añaden la DIPEA (0,28 ml, 1,6 mmoles) y TSTU (145 mg, 0,44 mmoles). Después se agita la mezcla durante 1 h, la aparición del éster activo se detecta por LC-EM. Luego se añade el clorhidrato de 2-aminoadamantano (75 mg, 0,4 mmoles). Pasadas 2 horas más se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con vacío y se purifican por HPLC en columna C-18 en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 100 % en agua, obteniéndose la adamantan-2-ilamida del ácido 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (85 mg, 65%). Espectro de masas, $m/z = 328,2$ ($M+1$).

Ejemplo 5

adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

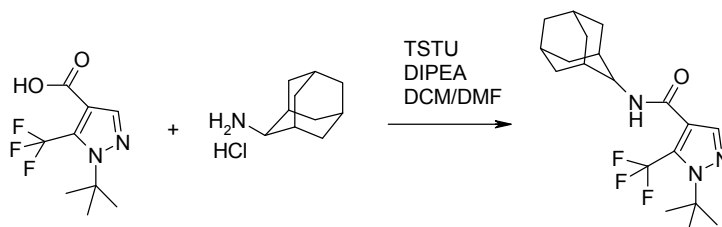


Ejemplo 5

Se disuelve el ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (64 mg, 0,4 mmoles, CAS nº 54367-66-7, suministrado por Oakwood) en una mezcla de diclorometano seco (3,2 ml) y DMF seca (0,8 ml). A la mezcla anterior se le añaden la DIPEA (0,28 ml, 1,6 mmoles) y TSTU (145 mg, 0,44 mmoles). Después se agita la mezcla durante 1 h, la aparición del éster activo se detecta por LC-EM. Luego se añade el clorhidrato de 2-aminoadamantano (75 mg, 0,4 mmoles). Pasadas 2 horas más se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con vacío y se purifican por HPLC en columna C-18 en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 100 % en agua, obteniéndose la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 60%). Espectro de masas, $m/z = 294,1$ ($M+1$).

Ejemplo 6

adamantan-2-ilamida del ácido tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

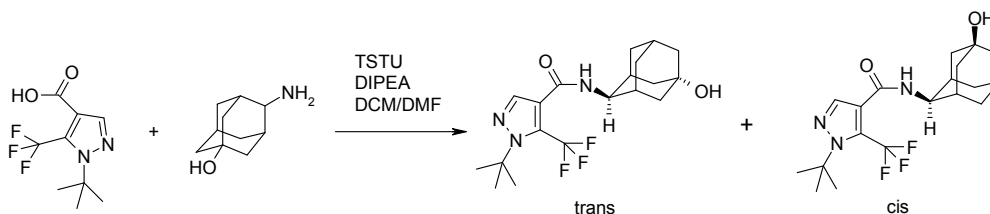


Ejemplo 6

Se disuelve el ácido tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 7, 61 mg, 0,26 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (3,2 ml) y DMF seca (0,8 ml). A la mezcla anterior se le añaden la DIPEA (0,23 ml, 1,3 mmoles) y TSTU (93 mg, 0,28 mmoles). Después se agita la mezcla durante 1 h, la aparición del éster activo se detecta por LC-EM. Luego se añade el clorhidrato de 2-aminoadamantano (58 mg, 0,31 mmoles). Pasadas 2 horas más se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con vacío y se purifican por HPLC en columna C-18 en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 100 % en agua, obteniéndose la adamantan-2-ilamida del ácido 1-tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (62 mg, 65%). Espectro de masas, $m/z = 370,2$ ($M+1$).

Ejemplos 7 y 8

amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico y amida del ácido cis-1-tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



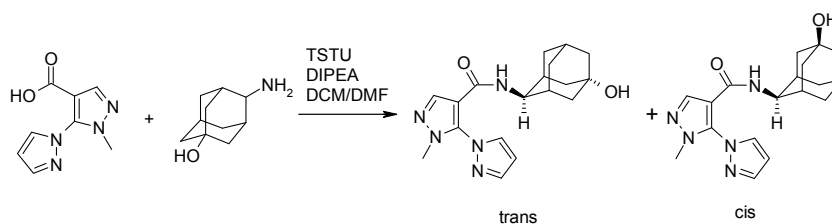
Ejemplo 7

Ejemplo 8

Se disuelve el ácido tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 7, 3,28 g, 13,9 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (40 ml) y DMF seca (10 ml). A la mezcla anterior se le añaden la DIPEA (14,5 ml, 83,4 mmoles) y TSTU (5 g, 16,7 mmoles). Después se agita la mezcla durante 2 h, la aparición del éster activo se detecta por LC-EM. Se añade el 4-amino-adamantan-1-ol (2,32 g, 13,9 mmoles). Pasadas 4 horas más se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con vacío y se purifican por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 60 % en hexanos, después acetato de etilo al 60 % en hexanos, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido cis-1-tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 8, 1,75 g, 33%) y la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 7, 0,85 g, 16%). El isómero trans eluye después del isómero cis. Ambos compuestos se caracterizan por el espectro de masas, $m/z = 386,2$ ($M+1$).

Ejemplo 9

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-metil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico

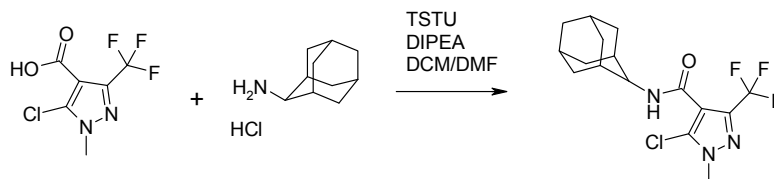


Ejemplo 9

Se disuelve el ácido 2'-metil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (compuesto intermedio 8, 296 mg, 1,54 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (24 ml) y DMF seca (6 ml). A la mezcla anterior se le añaden la DIPEA (1,6 ml, 9,2 mmoles) y TSTU (556 mg, 1,68 mmoles). Después se agita la mezcla durante 1 h, la aparición del éster activo se detecta por LC-EM. Se añade el 4-amino-adamantan-1-ol (258 mg, 1,54 mmoles). Pasadas 2 horas más se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con vacío y se purifica por HPLC prep. en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 15 al 20 % en agua, obteniéndose en primer lugar la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido cis-2'-metil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (100 mg, 19%, espectro de masas, $m/z = 342,2$ ($M+1$)), y después la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-metil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico.

Ejemplo 10

adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

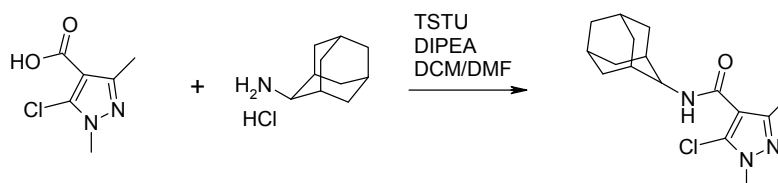


Ejemplo 10

Se disuelve el ácido 5-cloro-1-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (91 mg, 0,4 mmoles, CAS nº 128455-63-0, suministrado por Maybridge) en una mezcla de diclorometano seco (3,2 ml) y DMF seca (0,8 ml). A la mezcla anterior se le añaden la DIPEA (0,28 ml, 1,6 mmoles) y TSTU (145 mg, 0,44 mmoles). Después se agita la mezcla durante 1 h, la aparición del éster activo se detecta por LC-EM. Luego se añade el clorhidrato de 2-aminoadamantano (75 mg, 0,4 mmoles). Pasadas 2 horas más se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con vacío y se purifican por HPLC en columna C-18 en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 100 % en agua, obteniéndose la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (55 mg, 38%). Espectro de masas, $m/z = 362,1$ ($M+1$).

Ejemplo 11

adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

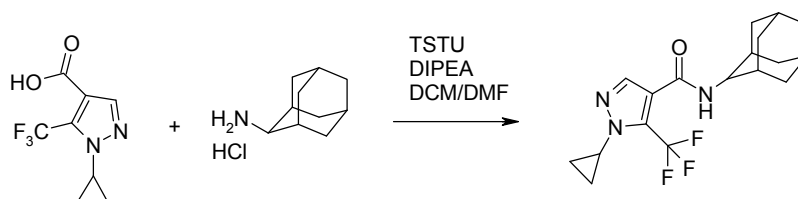


Ejemplo 11

Se disuelve el ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (69 mg, 0,4 mmoles, CAS nº 27006-82-2, suministrado por Maybridge) en una mezcla de diclorometano seco (3,2 ml) y DMF seca (0,8 ml). A la mezcla anterior se le añade la DIPEA (0,28 ml, 1,6 mmoles) y TSTU (145 mg, 0,4 mmoles). Después se agita la mezcla durante 1 h, la aparición del éster activo se detecta por LC-EM. Luego se añade el clorhidrato de 2-aminoadamantano (75 mg, 0,4 mmoles). Pasadas 2 horas más se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con vacío y se purifican por HPLC en columna C-18 en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 100 % en agua, obteniéndose la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (72 mg, 58%). Espectro de masas, $m/z = 308,1$ ($M+1$).

Ejemplo 12

adamantan-2-ilamida del ácido ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

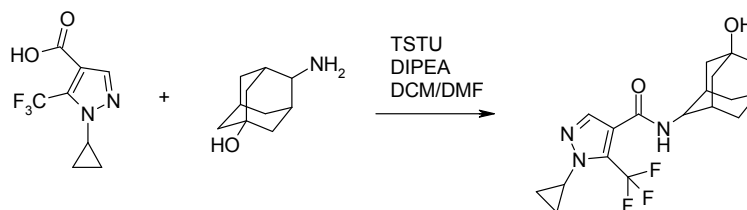


Ejemplo 12

Se disuelve el ácido 1-ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 6, 20 mg, 0,09 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (1,6 ml) y DMF seca (0,2 ml). A la mezcla anterior se le añaden la DIPEA (0,1 ml, 0,57 mmoles) y TSTU (33 mg, 0,11 mmoles). Después se agita la mezcla durante 1 h, la aparición del éster activo se detecta por LC-EM. Luego se añade el clorhidrato de 2-aminoadamantano (17 mg, 0,09 mmoles). Pasadas 2 horas más se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con vacío y se purifican por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 40 % en hexanos, después acetato de etilo al 40 % en hexanos, obteniéndose adamantan-2-ilamida del ácido 1-ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (18 mg, 56%). Espectro de masas, $m/z = 354,2$ ($M+1$).

Ejemplo 13

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

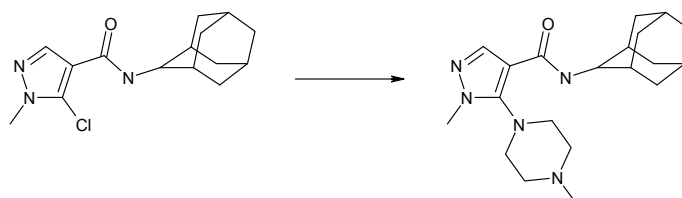


Ejemplo 13

Se disuelve el ácido 1-ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 6, 100 mg, 0,45 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (4 ml) y DMF seca (1 ml). A la mezcla anterior se le añaden la DIPEA (0,5 ml, 2,9 mmoles) y TSTU (165 mg, 0,5 mmoles). Después se agita la mezcla durante 2 h, la aparición del éster activo se detecta por LC-EM. Luego se añade el 4-amino-adamantan-1-ol (77 mg, 0,46 mmoles). Pasadas 4 horas más se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por HPLC preparativa en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 100 % en agua, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 1-ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (79 mg, 48%). Espectro de masas, $m/z = 370,2$ ($M+1$).

Ejemplo 14

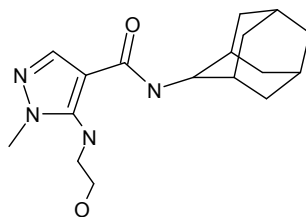
adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico



En un vial sellado se calienta a 230°C una solución de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 59 mg; 0,20 mmoles) y 1-metilpiperazina (0,47 ml; 4,2 mmoles) en N-metilpirrolidinona (0,8 ml) con irradiación de microondas durante 2 h. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose la adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (41 mg, 57%) en forma de sólido blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{20}H_{32}N_{5}O$ ($M+H^+$) 358,2602; hallado = 358,2597.

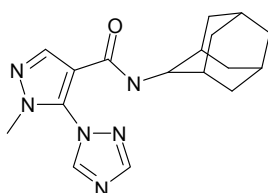
Ejemplo 15

adamantan-2-ilamida del ácido 5-(2-hidroxi-etilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



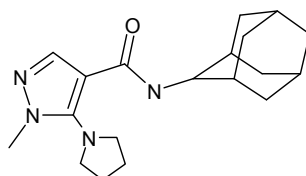
Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 59 mg; 0,20 mmoles) y etanolamina (0,20 ml; 3,3 mmoles) por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14, paso 2, y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 5-(2-hidroxi-etilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (26 mg, 41%) en forma de polvo blanco. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{17}H_{27}N_4O_2$ (M+H⁺) 319,2129; hallado = 319,2127.

Ejemplo 16
adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-[1,2,4]triazol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico



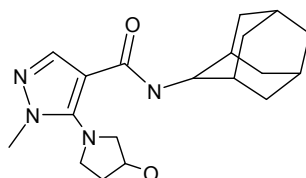
Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 88 mg; 0,30 mmoles), trietilamina (0,22 ml; 1,56 mmoles) y 1,2,4-triazol (0,21 g; 3,0 mmoles) por irradiación de microondas durante 4 h con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 1-metil-5-[1,2,4]triazol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico (11 mg, 11%) en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{17}H_{22}N_6O$ (M+H⁺) 327,1928; hallado = 327,1924.

Ejemplo 17
adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-pirrolidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico



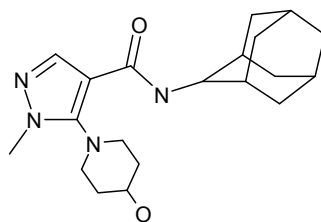
Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 88 mg; 0,30 mmoles) y pirrolidina (0,25 ml; 3,0 mmoles) por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 1-metil-5-pirrolidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 61%) en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{19}H_{29}N_4O$ (M+H⁺) 329,2336; hallado = 329,2334.

Ejemplo 18
adamantan-2-ilamida del ácido 5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 88 mg; 0,30 mmoles) y DL-3-pirrolidinol (0,25 ml; 3,0 mmoles) por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (68 mg, 66%) en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{19}H_{29}N_4O_2$ (M+H⁺) 345,2285; hallado = 345,2281.

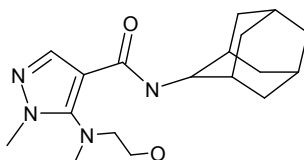
Ejemplo 19
adamantan-2-ilamida del ácido 5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



5 Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 88 mg; 0,30 mmoles) y 4-hidroxipiperidina (0,31 ml; 3,0 mmoles) por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (87 mg, 81%) en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{20}H_{31}N_4O_2$ (M+H⁺) 359,2442; hallado = 359,2437.

Ejemplo 20

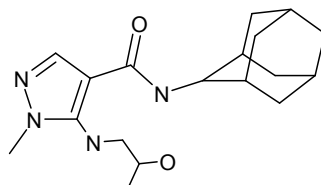
adamantan-2-ilamida del ácido 5-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



10 Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 88 mg; 0,30 mmoles) y 2-(metilamino)etanol (0,25 ml; 3,0 mmoles) por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 5-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (29 mg, 29%) en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{18}H_{29}N_4O_2$ (M+H⁺) 333,2285; hallado = 333,2282.

Ejemplo 21

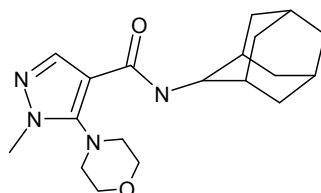
adamantan-2-ilamida del ácido 5-(2-hidroxi-propilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



20 Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 88 mg; 0,30 mmoles) y 1-amino-2-propanol (0,25 ml; 3,0 mmoles) por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 5-(2-hidroxi-propilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (65 mg, 65%) en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{18}H_{29}N_4O_2$ (M+H⁺) 333,2285; hallado = 333,2282.

Ejemplo 22

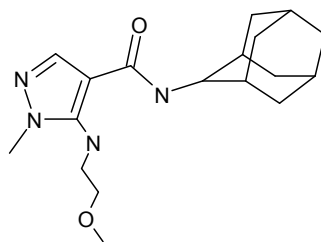
adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-morfolin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico



30 Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 88 mg; 0,30 mmoles) y morfolina (0,26 ml; 3,0 mmoles) por irradiación de microondas durante 4 h con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 1-metil-5-morfolin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico (76 mg, 74%) en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{19}H_{28}N_4O_2$ (M+H⁺) 345,2285; hallado = 345,2282.

Ejemplo 23

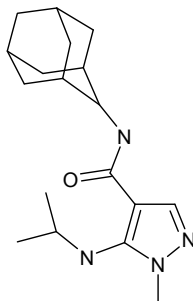
adamantan-2-ilamida del ácido 5-(2-metoxi-etilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 88 mg; 0,30 mmoles) y 2-metoxietilamina (0,26 ml; 3,0 mmoles) por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 5-(2-metoxi-etilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (65 mg, 65%) en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{18}H_{29}N_4O_2$ (M+H⁺) 333,2285; hallado = 333,2282.

Ejemplo 24

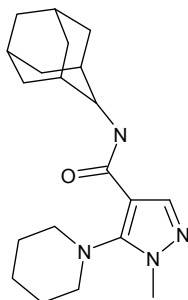
adamantan-2-ilamida del ácido 5-isopropilamino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 88 mg; 0,30 mmoles), trietilamina (0,43 ml; 3,1 mmoles) y ácido 2-aminoisobutírico (320 mg; 3,1 mmoles) por irradiación de microondas durante 6 h con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 5-isopropilamino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (28 mg, 29%) en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{18}H_{29}N_4O$ (M+H⁺) 317,2336; hallado = 317,2334.

Ejemplo 25

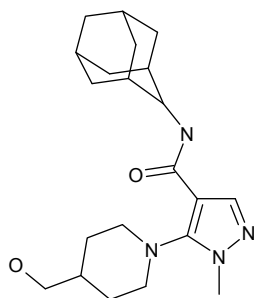
adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-piperidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico



Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 88 mg; 0,30 mmoles) y piperidina (0,31 ml; 3,1 mmoles) por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 1-metil-5-piperidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico (52 mg, 51%) en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{20}H_{31}N_4O$ (M+H⁺) 343,2493; hallado = 343,2489.

Ejemplo 26

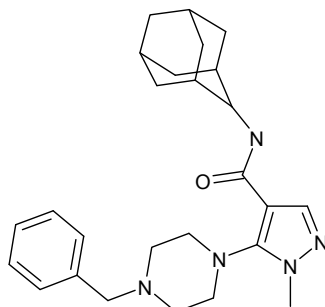
adamantan-2-ilamida del ácido 5-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



5 Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 88 mg; 0,30 mmoles) y piperidina (0,31 ml; 3,1 mmoles) por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 5-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (40 mg, 36%) en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{21}H_{33}N_4O_2$ (M+H⁺) 373,2598; hallado = 373,2597.

Ejemplo 27

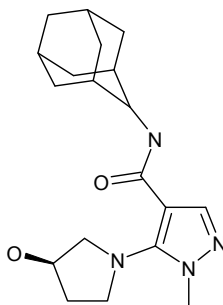
adamantan-2-ilamida del ácido 5-(4-bencil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



10 Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 88 mg; 0,30 mmoles) y N-bencilpiperazina (0,54 ml; 3,1 mmoles) por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 5-(4-bencil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 38%) en forma de polvo blanco mate.
15 EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{26}H_{35}N_5O$ (M+H⁺) 434,2915; hallado = 434,2910.

Ejemplo 28

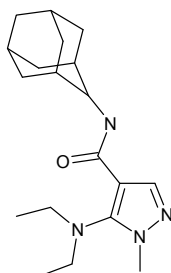
adamantan-2-ilamida del ácido 5-(R-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



20 Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 88 mg; 0,30 mmoles) y (R)-(+)-3-hidroxipirrolidina (0,26 ml; 3,1 mmoles) por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 5-(R-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (56 mg, 54%) en forma de polvo blanco mate.
25 EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{19}H_{29}N_4O_2$ (M+H⁺) 345,2285; hallado = 345,2283.

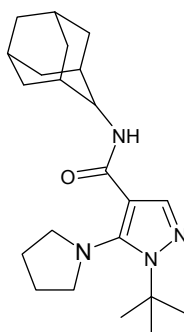
Ejemplo 29

adamantan-2-ilamida del ácido 5-dietilamino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



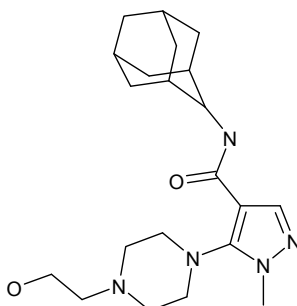
5 Calentando una mezcla de adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 88 mg; 0,30 mmoles) y dietilamina (0,32 ml; 3,1 mmoles) por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 5-diethylamino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (16 mg, 16%) en forma de polvo blanco mate. ES-MS m/e calculado para el $C_{19}H_{31}N_4O$ (M+H⁺) 331; hallado = 331.

Ejemplo 30
adamantan-2-ilamida del ácido tert-butil-5-pirrolidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico



10 Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg; 0,30 mmoles) y pirrolidina (0,25 ml; 3,0 mmoles) por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 37, Paso 5 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 1-tert-butil-5-piperidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico (14 mg, 16%) en forma de sólido blanco. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{22}H_{34}N_4O$ (M+H⁺) 371,2806; hallado = 371,2801.

Ejemplo 31
adamantanilamida del ácido 5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



20 Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 88 mg; 0,30 mmoles) y 1-(2-hidroxietil)piperazina (0,38 ml; 3,1 mmoles) por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantanilamida del ácido 5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (71 mg, 61%) en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{21}H_{34}N_5O_2$ (M+H⁺) 388,2707; hallado = 388,2702.

25 Ejemplo 32
adamantan-2-ilamida del ácido 5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

5

adamantan-2-ilamida del ácido 2'-tert-butil-2'H-[1.3']bipirazolil-4'-carboxílico

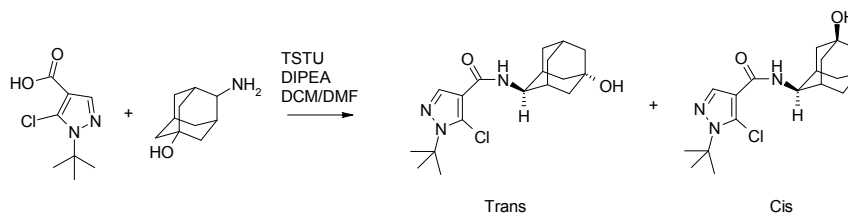
Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10. The reaction involves 1-(tert-butyl)-2-chloro-4-(adamantan-1-ylamino)-1H-imidazole and 1H-pyrazole. The reaction conditions are KF, DMSO, and Microwave at 230°C. The product is 1-(tert-butyl)-2-(1H-pyrazol-4-ylamino)-4-(adamantan-1-ylamino)-1H-imidazole.

En un tubo del tipo Personal Chemistry Microwave Process (Biotage AB, Suecia) se introducen la adamantan-2-ilamida del ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 36, 100 mg, 0,30 mmoles), pirazol (41 mg, 0,60 mmoles), KF (35 mg, 0,60 mmoles) y DMSO (2 ml) y se mezclan bien. Se sella el tubo con un septo y se somete a 230°C durante 20 minutos por irradiación de microondas de una potencia de 150 W empleando un sistema del tipo Personal Chemistry Microwave Synthesis (Biotage AB, Suecia). Se reparte la mezcla reaccionante 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 se purifica por HPLC prep. en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 100 % en agua, obteniéndose la adamantan-2-ilamida del ácido 2'-tert-butil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (45 mg, 41%). Espectro de masas, $m/z = 368,2$ (M+1).

15

20

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico



Se disuelve el ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 9, 2 g, 9,87 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (40 ml) y DMF seca (10 ml). A la mezcla anterior se le añade la DIPEA (10,3 ml, 59,1 mmoles) y TSTU (3,6 g, 10,9 mmoles). Después se agita la mezcla durante 2 h, la aparición del éster activo se detecta por LC-EM. Luego se añade el 4-amino-adamantan-1-ol (1,65 g, 9,9 mmoles). Pasadas 4 horas más se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con vacío. Se purifica la mezcla en bruto en primer lugar por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 60 % en hexanos, después acetato de etilo al 60 % en hexanos y a continuación se purifica por HPLC preparativa en fase inversa en una columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 25 al 50 % en agua, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido cis-1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 34, 900 mg, 26%, espectro de masas, $m/z = 352,2$ ($M+1$)) y después la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (1400 mg, 40%).

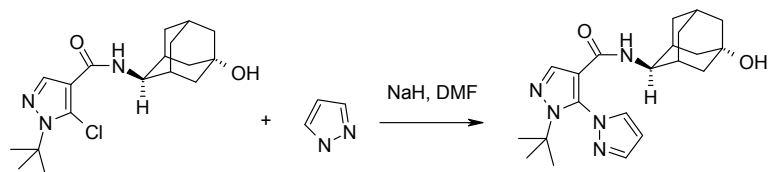
25

30

35

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico

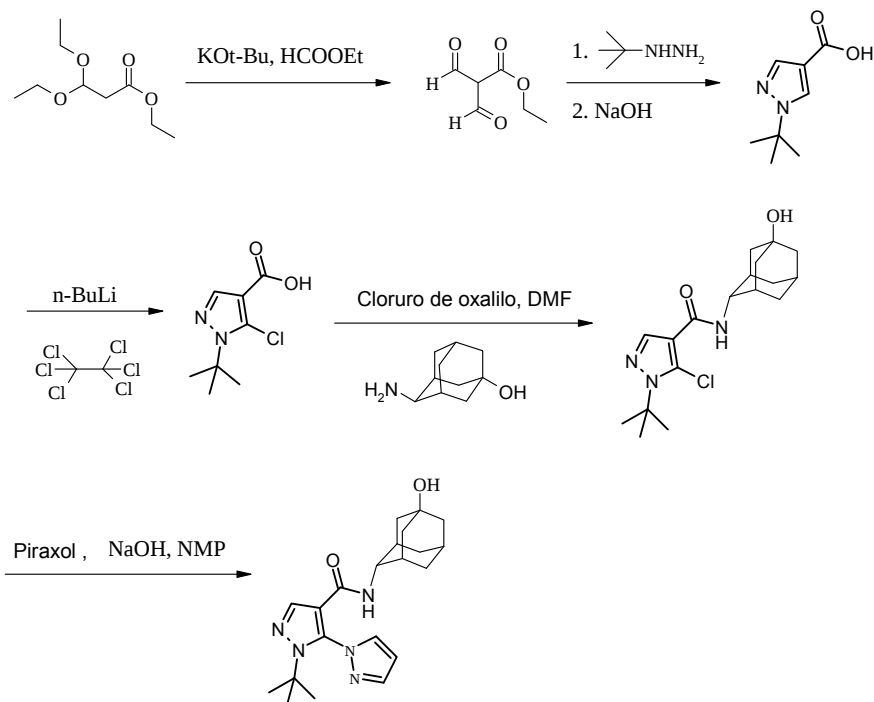
40



Ejemplo 35

En atmósfera de nitrógeno y en un baño de agua-hielo se añade a 0°C el hidruro sódico (al 60 % en aceite; 420 mg, 10,5 mmoles) a una solución de pirazol (714 mg, 10,5 mmoles) en DMF seca (140 ml) y se calienta la mezcla a 40 °C durante 1 h. Se añade la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-tert-butil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 34, 1,89 g, 5,4 mmoles), se calienta la mezcla a 110 °C durante una noche y después se enfría. Se añaden agua y acetato de etilo, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 100 % en agua, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (500 mg, 24%). Espectro de masas, m/z = 384,2 (M+1).

A continuación se describe un método preferido de obtención de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico partiendo del 3,3-dietoxipropionato de etilo.



Paso 1: 2-formil-3-oxo-propionato de etilo

Se disuelve el 3,3-dietoxipropionato de etilo (100 g, 525,7 mmoles) en THF (360 ml) a temp. ambiente. Se añade a temp. ambiente el formiato de etilo (175,1 ml, 2,1 moles). Se enfría la solución en un baño de hielo a 0 °C y con un embudo de decantación de añade lentamente durante 30 min el t-BuOK (solución 1M en THF, 1,156 ml, 1,156 moles), manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. El color cambia inmediatamente del incoloro al anaranjado oscuro. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temp. ambiente y se agita durante 2 h. Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temp. ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se elimina 1 l de disolvente. Se enfría la solución parduzca restante, que contiene un sólido blanco en su interior, en un baño de hielo y se le añade ácido clorhídrico (6N, 200 ml) para ajustar el pH = 3, manteniendo la temperatura interna por debajo de 20°C. Se calienta a temp. ambiente la suspensión amarilla brillante resultante y se agita durante 1 h. Se eliminan otros 700 ml de disolvente a temp. ambiente con vacío. Se añade agua (400 ml) para disolver la totalidad del sólido blanco, se añade acetato de etilo (500 ml) y se pasa la mezcla a un embudo de decantación. Se extrae la fase acuosa una vez con acetato de etilo (200 ml). Se reúnen los extractos orgánicos y se lavan una vez con salmuera (100 ml). Se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose el 2-formil-3-oxo-propionato de etilo (75,85 g) en forma de aceite amarillo.

Paso 2: ácido 1-tert-butil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disuelve el formil-3-oxo-propionato de etilo (75,85 g, 525,6 mmoles) en etanol (1 l) a temp. ambiente. Se le añade a temp. ambiente el clorhidrato de la tert-butilhidrazina (65,5 g, 525,6 mmoles) y la temperatura de la reacción sube gradualmente hasta 32°C. Entonces se coloca el matraz en un baño de hielo para volver a 20°C. Se necesita aprox. 1 h para disolver la totalidad de la t-butilhidrazina. Se agita la solución a temp. ambiente durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante en un baño de hielo. Se añade hidróxido sódico (4N, 152,4 g) para neutralizar al ácido clorhídrico. Entonces se elimina con vacío la mayor parte del etanol y se añade metanol (300 ml) y luego más hidróxido sódico (4N, 304,8 g, 1,05 moles). La temperatura interna sube gradualmente a 32°C. Se coloca el matraz de la reacción en un baño de agua para enfriarlo de nuevo a temp. ambiente y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temp. ambiente durante 18 h. Se elimina el metanol (300 ml) con vacío, manteniendo la temperatura del baño de agua por debajo de 30°C. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade lentamente ácido clorhídrico (6N, 190 ml) para mantener la temperatura interna por debajo de 15 °C. Se ajusta el pH de la solución a 2. Se mantiene la suspensión resultante en agitación en el baño de hielo durante 2 h y se filtra el sólido. Se seca a 60 °C con vacío durante 2,5 días, recogiendo el ácido 1-tert-butil-1H-pirazol-4-carboxílico (56,06 g) en forma de sólido blanco mate. Se extraen las aguas madres 3 veces con diclorometano (200 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan una vez con salmuera (100 ml) y se secan con sulfato magnésico. Se concentra con vacío y se seca, recogiendo 16,5 g de un sólido amarillento. Se cristaliza el material en bruto en acetato de isopropilo caliente (25 ml) y heptano (25 ml). Se enfría a temp. ambiente, se filtra el sólido y se lava la corta con una mezcla de disolventes de iso-propilo acetato y heptano (1/1 (v/v, 14 ml) y se seca en una estufa a 60 °C con vacío durante 5 h. Se recoge una segunda cosecha del ácido 1-tert-butil-1H-pirazol-4-carboxílico (7 g) en forma de sólido blanco.

Paso 3: ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disuelve el ácido tert-butil-1H-pirazol-4-carboxílico (5 g, 29,73 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) a temp. ambiente. En un matraz separado se introduce el n-butil-litio (solución 2,5M en hexano, 29,73 ml, 74,33 mmoles) y se enfría a -15°C. Se añade por goteo la solución del ácido 1-tert-butil-1H-pirazol-4-carboxílico sobre la solución del n-butil-litio, manteniendo la temperatura interna por debajo de -10 °C. La adición durante un total de 30 min. Se agita la suspensión parduzca y se mantiene entre -10°C y -15°C durante 40 min. Después se enfría la mezcla reaccionante entre -15°C y -20°C. Se añade por goteo una solución de hexacloroetano (14,08 g, 59,46 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de -10°C. La adición dura un total de 20 min. Una vez finalizada la adición se agita la solución parduzca oscura resultante entre -10°C y -15°C durante 30 min y se calienta a temp. ambiente durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 15 °C y se le añade lentamente agua (50 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 20°C. Se destilan a presión reducida 120 ml de los disolventes orgánicos en un baño de agua a 25°C, lo cual conduce a una suspensión. Se añade heptano (50 ml) obteniéndose una solución parduzca transparente, de dos fases. Se agita a temp. ambiente durante 15 min y se separa la fase acuosa (pH = 11,8). Se extrae la fase orgánica una vez con NaOH (1N, 20 ml). Se reúnen las fases acuosas, se lavan con heptano (25 ml) y se enfrían en un baño de hielo. Se añade ácido clorhídrico (6N) para ajustar el pH = 2, manteniendo la temperatura interna por debajo de 20°C. Se agita la suspensión en un baño de hielo a 0-5°C durante 1 h, se filtra el sólido y se lava con agua (40 ml). Se seca con vacío a 60°C durante 18 h, obteniéndose el ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (5,28 g) en forma de sólido ligeramente amarillo.

Paso 4: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico

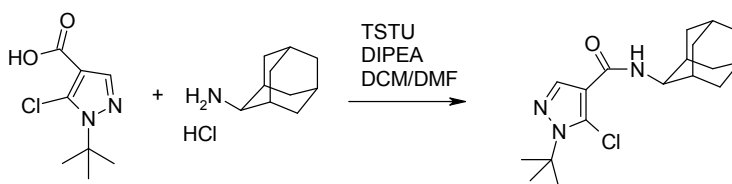
Se suspende el ácido tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (5 g, 24,67 mmoles) en tolueno (50 ml) a temp. ambiente. Se añade dimetilformamida (12 µl) y se coloca el matraz de la reacción en un baño de agua. A la suspensión se le añade por goteo durante 10 min el cloruro de oxalilo (3,3 ml, 37 mmoles). Se produce una reacción ligeramente exotérmica y la temperatura interna sube de 21°C hasta 23°C. Se mantiene la suspensión en agitación a temp. ambiente durante 5 h. Se elimina el tolueno (25 ml) con vacío a una temperatura de baño de 21°C para eliminar el exceso de cloruro de oxalilo. A la solución resultante de cloruro de acilo en tolueno se le añade tetrahidrofurano (25 ml) para obtener una solución anaranjada oscura y transparente. En un matraz aparte se introduce la sal clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol añadido (5,28 g, 25,91 mmoles, compuesto intermedio 2) y una solución de hidróxido sódico (1N, 49,34 ml, 49,34 mmoles), obteniéndose una solución lechosa. Se coloca esta solución en un baño de agua. Se añade la anterior solución de cloruro de acilo con un embudo de decantación a la solución acuosa durante 20 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de 25°C. Una vez finalizada la adición, se mantiene la suspensión resultante en agitación a temp. ambiente durante 18 h. Se filtra el sólido y se seca a 60°C con vacío durante 18 h. Se recoge la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (5,92 g) en forma de sólido blanco. Se añade heptano (50 ml) a las aguas madres y se agita la suspensión resultante a temp. ambiente durante 1 h. Se filtra de nuevo el sólido. Se seca a 60°C con vacío durante 18 h, recogiendo una segunda cosecha de 1,7 g. La pureza según HPLC es de 96,92%.

Paso 5: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico

A la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (20 g, 56,84 mmoles) y pirazol (7,74 g, 113,7 mmoles) se les añade la N-metilpirrolidina (400 ml) y se agita a temp. ambiente. Se añade una solución de hidróxido sódico (50%, 18,19 g, 227,4 mmoles). Se calienta la suspensión a 120°C, obteniéndose una solución amarillenta. Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 10 h. Se añaden más pirazol (3,87 g, 56,84 mmoles) y solución de hidróxido sódico (50%, 4,55 g, 56,84 mmoles). Se deja que la reacción progrese a 120°C durante 6 h. Se enfría la mezcla reaccionante en un baño de hielo a 5°C. Se añaden agua (500 ml) y una solución saturada de cloruro amónico (500 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 20°C. Se agita la suspensión resultante en un baño de hielo durante 2 h y después se filtra el sólido, se lava con agua (300 ml) y se seca en una estufa a 50°C con vacío durante 18 h. Se obtiene la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (16,81 g) en forma de sólido blanco.

Ejemplo 36

adamantan-2-ilamida del ácido tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico

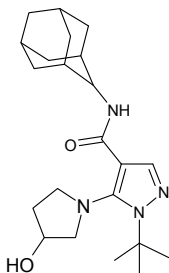


Ejemplo 36

Se disuelve el ácido tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 9, 0,5 g, 2,47 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (12 ml) y DMF seca (3 ml). A la mezcla anterior se le añade la DIPEA (2,6 ml, 14,9 mmoles) y TSTU (0,9 g, 2,7 mmoles). Después se agita la mezcla durante 1 h, la aparición del éster activo se detecta por LC-EM. Entonces se añade el clorhidrato de 2-aminoadamantano (0,44 g, 2,34 mmoles). Pasadas 2 horas más se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con vacío y se purifican por HPLC preparativa en fase inversa en una columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 100 % en agua, obteniéndose la adamantan-2-ilamida del ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (650 mg, 83%). Espectro de masas, m/z = 336,2 (M+1).

Ejemplo 37

adamantan-2-ilamida del ácido tert-butil-5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico



Pasos de 1 a 3: se obtiene el ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico con arreglo a los procedimientos descritos previamente para el compuesto intermedio 9.

Paso 4: obtención de la adamantan-2-ilamida del ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico

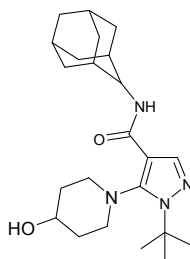
A una solución agitada del ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (3,040 g; 15,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida/cloruro de metileno (en proporción 1:4, 20 ml) se le añade a temperatura ambiente la diisopropiletilamina (21,2 ml; 120,4 mmoles). Se añade también TSTU (5,420 g; 18,0 mmoles). Se mantiene la mezcla resultante en agitación a temp. ambiente durante 2 h y después se le añade el clorhidrato de la 2-adamantilamina (2,844 g; 15,0 mmoles). Se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante un fin de semana y después se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se tritura la goma amarilla resultante con éter de dietilo, obteniéndose la adamantan-2-ilamida del ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (4,02 g, 80%) en forma de polvo blanco.

Paso 5: obtención de la adamantan-2-ilamida del ácido 1-tert-butil-5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

En un vial sellado se calienta a 250°C por irradiación de microondas durante 4 h una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 36, 101 mg; 0,30 mmoles) y pirrolidin-3-ol (+/-) (0,25 ml; 3,0 mmoles) en N-metilpirrolidinona (1 ml). Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose la adamantan-2-ilamida del ácido 1-tert-butil-5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (25 mg, 22%) en forma de sólido blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el C₂₂H₃₅N₄O₂ (M+H⁺) 358,2602; hallado = 358,2602.

Ejemplo 38

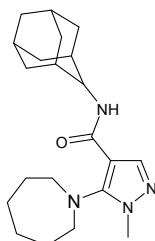
adamantan-2-ilamida del ácido tert-butil-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico



Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 36, 101 mg; 0,30 mmoles) y piperidin-4-ol (303 mg; 3,0 mmoles) por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 37, paso 5, y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 1-tert-butil-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (14 mg, 12%) en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el C₂₃H₃₇N₄O₂ (M+H⁺) 357,2649; hallado = 357,2650.

Ejemplo 39

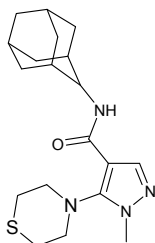
adamantan-2-ilamida del ácido 5-azepan-1-il-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 60 mg; 0,20 mmoles) y azepano (0,23 ml; 2,0 mmoles) a 250°C por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 5-azepan-1-il-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (41 mg, 58%) en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el C₂₁H₃₃N₄O (M+H⁺) 357,2649; hallado = 357,2644.

Ejemplo 40

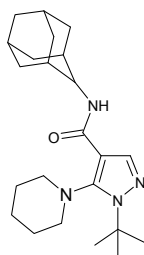
adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-tiomorfolin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico



Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 5, 60 mg; 0,20 mmoles) y tiomorfolina (0,20 ml; 2,0 mmoles) a 250°C por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 14 y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 1-metil-5-tiomorfolin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico (15 mg, 21%) en forma de polvo ligeramente marrón. EM-ES-HR m/e calculado para el C₁₉H₂₉N₄OS₄ (M+H⁺) 361,2057; hallado = 361,2053.

Ejemplo 41

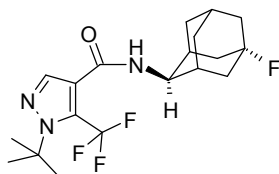
adamantan-2-ilamida del ácido tert-butil-5-piperidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico



Calentando una mezcla de la adamantan-2-ilamida del ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 36, 101 mg; 0,30 mmoles) y piperidina (0,30 ml; 3,0 mmoles) por irradiación de microondas con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 37, paso 5, y purificación por HPLC en fase inversa se obtiene la adamantan-2-ilamida del ácido 1-tert-butil-5-piperidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico (19 mg, 16%) en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{23}H_{37}N_4O$ ($M+H^+$) 385,2962; hallado = 385,2958.

Ejemplo 42

(5-fluor-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: obtención del ácido 1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

A una mezcla agitada de 1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,000 g; 11,4 mmoles) en metanol/agua (en proporción 1:1, 50 ml) se le añade a temperatura ambiente el hidróxido de litio (0,383 g; 16,0 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h, después se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra hasta aproximadamente la mitad de su volumen. Se acidifica la mezcla resultante con HCl 1N hasta $\sim$ pH = 1 y se extrae con cloruro de metileno. Se secan los extractos con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido 1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (2,47 g, 92%).

Paso 2: obtención de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

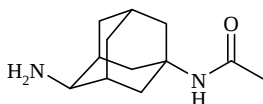
A una solución agitada del ácido 1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (2,334 g; 9,88 mmoles) en N,N-dimetilformamida/cloruro de metileno (en proporción 1:4, 15 ml) se le añade a temperatura ambiente la diisopropil-etilamina (9,00 ml; 51,13 mmoles). Después se añade el TSTU (5,420 g; 18,0 mmoles). Se mantiene la mezcla resultante en agitación a temperatura ambiente durante 2 h y después se le añade la 2-adamantilamina (1,654 g; 9,89 mmoles). Se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante una noche y después se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánicamente sucesivamente con HCl 0,5N, una solución saturada de bicarbonato sódico, después con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto en forma de sólido ligeramente marrón. Por purificación mediante cromatografía de columna (RediSep-120 g gel de sílice, acetato de etilo del 10 al 100 % en hexanos) se obtiene el isómero trans deseado de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,23 g, 32%) en forma de sólido blanco. El producto secundario en forma de goma ligeramente amarilla se tritura con éter de dietilo, obteniéndose la adamantan-2-ilamida del ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (4,02 g, 80%) en forma de polvo blanco. Se aísla también el isómero cis (1,58 g, 41%).

Paso 3: (5-fluor-adamantan-2-il)-amida del ácido 1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución agitada de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (isómero trans) (60 mg, 0,16 mmoles) en cloruro de metileno seco (2 ml) enfriada a 0°C se le añade en atmósfera de nitrógeno el reactivo DAST por goteo mediante una jeringuilla. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Después de 1 h se interrumpe la reacción con una solución saturada de bicarbonato sódico (0,5 ml). Se diluye la mezcla resultante con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra, obteniéndose un producto en bruto. Por purificación mediante HPLC en fase inversa se obtiene la (5-fluor-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (28 mg, 45%) en forma de sólido blanco. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{19}H_{26}F_4N_3O$ ($M+H^+$) 385,2962; hallado = 385,2963.

Ejemplo 43

trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida



Paso 1: trans-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

A una suspensión del clorhidrato de 4-amino-adamantanol (compuesto intermedio 2, 26,48 g; 130,0 mmoles) en diclorometano (800 ml) se le añade trietilamina (92,0 ml; 656,8 mmoles). A esta mezcla se le añade el Fmoc-OSu (65,78g; 195 mmoles) en porciones durante un período de 15 minutos. Se agita la suspensión resultante en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de 20 h se añaden la trietilamina (28 ml; 199 mmoles), Fmoc-OSu (21,92 g; 65,0 mmoles) y diclorometano (300 ml). Pasadas 20 h más se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade lentamente con agitación HCl 4N (400 ml) y se deja calentar a temperatura ambiente. Se separa la fase orgánica y se lava sucesivamente con agua (300 ml), una solución saturada de bicarbonato sódico (300 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (300 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 86,8 g de producto en bruto. Se tritura este material dos veces con hexanos (2 x 300 ml), se filtra el material sólido y se lava varias veces con hexanos (total: 300 ml) y se deja seca al aire, obteniéndose 40,6 g del trans-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo en forma de sólido blanco mate.

Paso 2: trans-(5-acetilamino-adamantan-2-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

A una suspensión agitada del trans-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (11,69 g; 30,0 mmoles), acetonitrilo (23 ml) y ácido acético glacial (30 ml) enfriada a 0°C se le añade ácido sulfúrico concentrado (30 ml) lentamente, durante un período de 20 minutos. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente, se mantiene en agitación durante 30 h y después se almacena el frigorífico durante una noche (20 h). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua / hielo triturado (500 ml) y se deja calentar a temperatura ambiente durante 2 h. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lava el extracto sucesivamente con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico y finalmente una solución saturada de cloruro sódico. Entonces se seca el extracto con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 10,23 g del trans-(5-acetilamino-adamantan-2-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo en forma de espuma amarilla.

Paso 3: trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida

A una solución agitada del trans-(5-acetilamino-adamantan-2-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (10,21 g; 23,7 mmoles) en dimetilformamida seca (30 ml) se le añade la piperidina (8 ml). Pasados 45 minutos se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se suspende el residuo resultante en agua (100 ml) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtra la suspensión resultante y se lava el material sólido con 100 ml de agua. Se reúnen los líquidos de filtración y de lavado y se introducen en un embudo de decantación, donde se lavan con éter de dietilo. Se concentra la fase acuosa con vacío, obteniéndose un líquido viscoso, que se liofiliza, obteniéndose 3,28 g de la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida en forma de sólido amarillo pálido. Este material se utiliza sin más purificación.

A continuación se describe un método preferido para la obtención de la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida partiendo del clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (compuesto intermedio 2).

Paso 1: N-(5-acetilamino-adamantan-2-il)-2,2,2-trifluor-acetamida

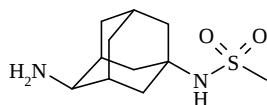
Se introduce el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (120 g, 589,1 mmoles) en un reactor, después se introducen el acetonitrilo (1,5 l) y el ácido trifluoroacético (1 l, 12,85 moles). Se agita la mezcla reaccionante a temp. ambiente durante 6 días y se concentra con vacío. Se recoge el contenido en acetato de etilo (4 l), se lava sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico (2x3 l) y agua (1x 3 l). Se separa la fase orgánica y se filtra a través de un embudo sinterizado. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 150 g de sólido. Se recoge este sólido en acetato de etilo (1 l) y se agita durante una hora. Al tiempo que se concentra, se cambia el disolvente por heptano (1 l) y se filtra la suspensión resultante. Se lava el sólido con una mezcla de disolventes de acetato de etilo-heptano (1/4, 500 ml). Se filtra el sólido y se seca en una estufa a 45 °C con vacío durante 18 h, obteniéndose la N-(5-acetilamino-adamantan-2-il)-2,2,2-trifluor-acetamida (135 g) en forma de sólido blanco.

Paso 2: clorhidrato de la N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida

Se introduce en un matraz la N-(5-acetilamino-adamantan-2-il)-2,2,2-trifluor-acetamida (135 g, 443,6 mmoles) y después el etanol (2 l) e hidróxido sódico (37 g, 913,8 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 50-55 °C y se agita durante un fin de semana. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temp. ambiente y se le añade el ácido acético glacial (100 ml, 1,748 moles). Se concentra la mezcla resultante con vacío, obteniéndose un sólido blanco. Se suspende el sólido en éter (1 l) y se agita durante una hora. Se filtra el sólido, se lava con éter (200 ml) y se seca en estufa a 45°C durante 18 h, obteniéndose 240 g de un sólido. Se recoge el sólido en metanol (500 ml). Se añade con agitación el ácido clorhídrico (solución 4N en dioxano, 500 ml) y después se añaden por goteo 2 l de éter. Se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose un sólido blanco. Se recoge el sólido en metanol (1 l) y se agita durante una hora. Se filtra el sólido y se descarta. Se concentra el líquido filtrado con vacío hasta que empieza a cristalizar (aprox. 500 ml). Se traslada la suspensión ligera a un matraz. Se añade por goteo y con agitación el éter (2 l), obteniéndose una suspensión pesada de sólido blanco. Se filtra el sólido y se lava con éter. Se seca en estufa a 45°C durante 18 h, obteniéndose el clorhidrato de la N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida (96 g) en forma de sólido blanco.

Ejemplo 44

trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-metanosulfonamida



Paso 1: trans-[5-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-2-il]-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

A una mezcla agitada de trans-(5-hidroxi-adamantan-2-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (11,69 g; 30,0 mmoles), cloroacetnitrilo (20 ml) y ácido acético glacial (25 ml) enfriada a 0°C se le añade ácido sulfúrico concentrado (25 ml). Se deja calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente. Pasadas 7 h se almacena la mezcla en un congelador a -20°C durante una noche y después se deja calentar a temperatura ambiente durante 6 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado / agua (600 ml) y se deja calentar a temperatura ambiente con agitación durante 3 h. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (550 ml). Se lava el extracto sucesivamente con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 6,18 g del trans-[5-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-2-il]-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo en forma de espuma amarilla.

Paso 2: trans-(5-amino-adamantan-2-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

A una solución agitada del trans-[5-(2-cloro-acetilamino)-adamantan-2-il]-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,017 g; 2,19 mmoles) en etanol (10 ml) se le añade tiourea (206 mg; 2,67 mmoles) y después ácido acético glacial (2 ml). Se calienta la solución resultante a 80°C en un tubo sellado durante 21 h y después se deja en reposo a temperatura ambiente durante 72 h. Se concentra la mezcla hasta la mitad de su volumen en un corriente de nitrógeno seco, se suspende en éter de dietilo y se filtra el material sólido. Se lava el sólido con éter de dietilo, obteniéndose 1,14 g del trans-(5-amino-adamantan-2-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo en forma de sólido blanco.

Paso 3: trans-(5-metanosulfonilamino-adamantan-2-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-il-metilo

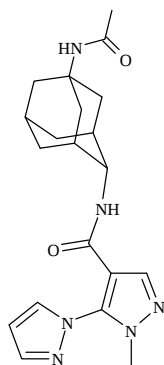
A una solución agitada del trans-(5-amino-adamantan-2-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (991 mg; 2,33 mmoles) en acetato de etilo (100 ml) se le añade una solución saturada de bicarbonato sódico (75 ml) y después agua (25 ml). Se añade por goteo durante 5 minutos el cloruro de metanosulfonilo (2,0 ml; 25,7 mmoles) y se continúa la agitación durante 1,5 h. Entonces se añade lentamente carbonato sódico (5,83 g) a la mezcla reaccionante y después cloruro de metanosulfonilo (2,0 ml) y se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 20 h. Se repite la adición lenta del carbonato sódico (18,2 g) y del cloruro de metanosulfonilo (4,0 ml) y se mantiene de nuevo la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se lava la fase orgánica varias veces con una solución 3N de ácido clorhídrico, después con una solución saturada de bicarbonato sódico y finalmente con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 722 mg del producto en bruto en forma de sólido blanco mate. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía (sistema de la empresa ISCO, columna de gel de sílice RS-40g; eluyente: acetato de etilo/hexanos; gradiente: 0-100%; caudal: 40 ml/min), obteniéndose 660 mg del trans-(5-metanosulfonilamino-adamantan-2-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-il-metilo en forma de espuma blanca.

Paso 4: trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-metanosulfonamida

A una solución del trans-(5-metanosulfonilamino-adamantan-2-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-il-metilo (1,73 g; 3,71 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añade la piperidina (1,0 ml). A los pocos minutos la mezcla adquiere viscosidad y se le añaden otros 4 ml de dimetilformamida y 1,0 ml de piperidina para facilitar la agitación. Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre éter de dietilo y agua. Se concentra la fase acuosa con vacío y calentando y se liofiliza el residuo aceitoso de color amarillo claro, obteniéndose 741 mg de la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-metanosulfonamida en forma de sólido amarillo pálido.

Ejemplo 45

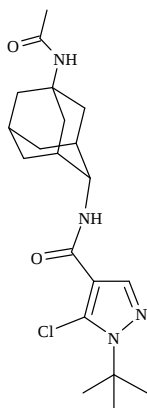
(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



A una solución agitada de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-metil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (103 mg; 0,30 mmoles; obtenida en el ejemplo 9) en acetonitrilo (3 ml) y ácido acético glacial (0,10 ml) y enfriada a 0°C se le añade por goteo ácido sulfúrico concentrado (0,10 ml). Se retira el baño de hielo y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Pasadas 4 h se añaden el ácido acético glacial (0,5 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,50 ml) y se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 70 h. Se concentra la mezcla reaccionante en una corriente de nitrógeno seco para eliminar el acetonitrilo y entonces se le añade hielo (15 ml). Se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtra la mezcla y se lava el sólido blanco varias veces con una solución saturada de bicarbonato sódico y después con agua y se deja secar el sólido en el aire durante una noche, obteniéndose 93 mg de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-metil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico en forma de sólido blanco. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{20}H_{26}N_6O_2Na$ ($M+Na^+$) 405,2009; hallado = 405,2007.

Ejemplo 46

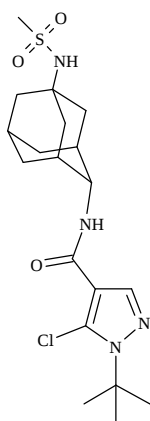
(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico



A una solución del ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 9; 134 mg; 0,66 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se le añade la N,N-diisopropiletilamina (0,63 ml; 3,60 mmoles) y después el TSTU (253 mg; 0,84 mmoles). Pasada 1 h se añade la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida (obtenida en el ejemplo 43; 125 mg; 0,60 mmoles) y se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante en una corriente de nitrógeno seco, se recoge en acetato de etilo y se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5N, una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica (sulfato sódico), se filtra y se concentra, obteniéndose un sólido beige en bruto. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose 104 mg de la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{20}H_{30}N_4O_2Cl$ ($M+H^+$) 393,2052; hallado = 393,2053.

Ejemplo 47

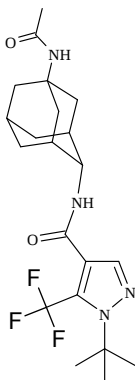
(5-metanosulfonilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico



Por reacción del ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 9; 100 mg; 0,50 mmoles) y la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-metanosulfonamida (obtenida en el ejemplo 44; 110 mg; 0,45 mmoles) utilizando el TSTU con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 46, una vez realizada la HPLC en fase inversa se obtienen 63 mg de la (5-metanosulfonilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{19}H_{30}N_4O_3ClS$ ($M+H^+$) 429,1722; hallado = 429,1722.

Ejemplo 48

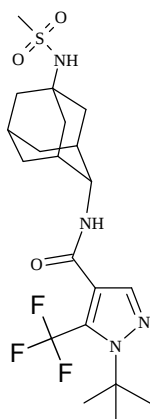
(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico



Por reacción del ácido 1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 7; 52 mg; 0,26 mmoles) y la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida (obtenida en el ejemplo 43; 125 mg; 0,60 mmoles) utilizando el TSTU con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 46 y purificación por HPLC en fase inversa se obtienen 43 mg de la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de polvo blanco. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{21}H_{30}N_4O_2F_3$ ($M+H^+$) 427,2316; hallado = 427,2314.

Ejemplo 49

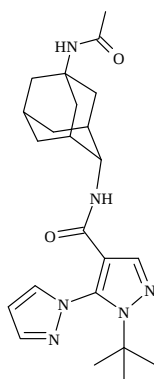
(5-metanosulfonilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico



Por reacción del ácido 1-tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 7; 62 mg; 0,22 mmoles) y de la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-metanosulfonamida (obtenida en el ejemplo 44; 61 mg; 0,25 mmoles) utilizando el TSTU con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 46 y purificación por HPLC en fase inversa se obtienen 44 mg de la (5-metanosulfonilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de polvo blanco. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{20}H_{30}N_4O_3F_3S$ ($M+H^+$) 463,1985; hallado = 463,1982.

Ejemplo 50

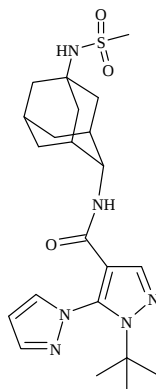
(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



A una suspensión agitada de hidruro sódico (601 mg; 15,03 mmoles) en N,N-dimetilformamida (25,0 ml) en atmósfera de argón se le añade a temperatura ambiente el pirazol (1,255 g; 18,06 mmoles). Una vez ha cesado el desprendimiento de hidrógeno se calienta la mezcla a 40°C en un tubo de presión sellado durante 1 h. Se añade la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (obtenida en el ejemplo 46; 589 mg; 1,50 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a 110°C en un tubo de presión sellado durante 17 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y con calentamiento. Se suspende el residuo en agua (50 ml), se acidifica a pH = 1 con ácido clorhídrico 1N y se diluye con 100 ml de agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se tritura el residuo con éter de dietilo, obteniéndose 593 mg de la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{23}H_{33}N_6O_2$ ($M+H^+$) 425,2660; hallado = 425,2660.

Ejemplo 51

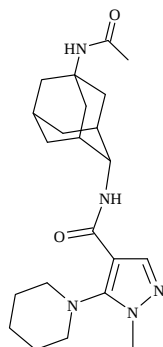
(5-metanosulfonilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Por reacción de la (5-metanosulfonilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (obtenida en el ejemplo 47; 50 mg; 0,12 mmoles) con un exceso de pirazol (102 mg; 1,47 mmoles) e hidruro sódico (50 mg; 1,24 mmoles) aplicando el procedimiento descrito en el ejemplo 50 y extracción de la mezcla acuosa acidificada con cloruro de metileno y posterior tritura del producto en bruto con éter de dietilo se obtienen 51 mg de la (5-metanosulfonilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico en forma de polvo blanco mate. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{22}H_{33}N_6O_3S$ ($M+H^+$) 461,2330; hallado = 461,2329.

Ejemplo 52

(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-metil-5-piperidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

Por reacción del ácido 1-metil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS nº 54367-66-7, suministrado por Oakwood; 2,00 g; 12,46 mmoles) y trans-4-amino-adamantan-1-ol (compuesto intermedio 2; 2,84 g; 14,00 mmoles) utilizando TSTU con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 46 y posterior trituración del producto en bruto con éter de dietilo se obtienen 1,44 g de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco.

Paso 2: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-metil-5-piperidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico

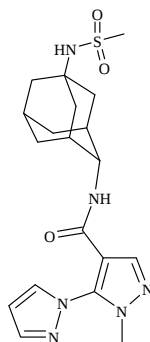
En un tubo de presión sellado se calienta a 250°C por irradiación de microondas durante 3 h una mezcla de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg; 1,62 mmoles) y piperidina (1,29 ml; 13,0 mmoles) en N-metilpirrolidinona (10 ml). Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se elimina la mayor parte del exceso de piperidina con alto vacío. Se purifica la solución resultante por HPLC en fase inversa, obteniéndose 545 mg de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-metil-5-piperidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de polvo blanco.

Paso 3: (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-metil-5-piperidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución agitada de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-metil-5-piperidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg; 0,20 mmoles) en acetonitrilo (1,0 ml) y ácido acético glacial (0,20 ml) se le añade por goteo a temperatura ambiente el ácido sulfúrico concentrado (0,40 ml). Pasadas 22 h se neutraliza la mezcla reaccionante con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y se seca el extracto (sulfato sódico), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose 35 mg de la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-metil-5-piperidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de polvo blanco. EM-ES-HR m/e calculado para el $C_{22}H_{34}N_5O_2$ ($M+H^+$) 400,2707; hallado = 400,2708.

Ejemplo 53

(5-metanosulfonilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Paso 1: (5-metil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

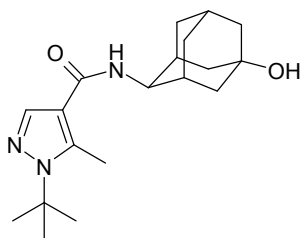
Por reacción del ácido 1-metil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS nº 54367-66-7, suministrado por Oakwood; 80 mg; 0,50 mmoles) y la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-metanosulfonamida (obtenida en el ejemplo 44; 110 mg; 0,45 mmoles) utilizando el TSTU con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 46 y posterior purificación del producto en bruto por HPLC en fase inversa se obtienen 60 mg de la (5-metil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco.

Paso 2: (5-metanosulfonilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico

Por reacción de la (5-metil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (46 mg; 0,12 mmoles) con un exceso de pirazol (71 mg; 1,02 mmoles) e hidruro sódico (39 mg; 0,97 mmoles) aplicando el procedimiento descrito en el ejemplo 50 y extracción de la mezcla acuosa acidificada con cloruro de metileno y trituración del producto en bruto con éter de dietilo se obtienen 43 mg de la (5-metanosulfonilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-metil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico en forma de polvo blanco mate. EM-ES-LR m/e calculado para el C₁₉H₂₇N₆O₃S (M+H⁺) 419; hallado = 419.

Ejemplo 54

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: 2-dimetilaminometileno-3-oxo-butirato de metilo

Se calienta a 80°C durante 2,3 h una solución de acetoacetato de metilo (5,0 ml, 46,33 mmoles) y dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida (6,8 ml, 47,95 mmoles), después se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se concentra con vacío, obteniéndose el 2-dimetilaminometileno-3-oxo-butirato de metilo (7,43 g, 94%) en forma de sólido rojo/negro. Este material se utiliza sin más purificación.

Paso 2: 1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Se trata una solución de 2-dimetilaminometileno-3-oxo-butirato de metilo (7,43 g, 43,40 mmoles) en etanol absoluto (70 ml) con el clorhidrato de la tert-butilhidrazina (5,52 g, 44,29 mmoles) y acetato sódico (4,42 g, 53,88 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 90°C durante 18 h. A continuación se enfría la mezcla a 25°C. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, empleando diclorometano para facilitar la transferencia (50 ml). Se pasa la mezcla a un embudo de decantación, se agitan las capas y se separan. Se extrae la fase acuosa con diclorometano (1 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío. Por cromatografía ISCO CombiFlash (columna de 120g; acetato de etilo del 0 al 10% en hexanos) se obtiene el 1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (6,04 g, 71%) en forma de aceite amarillo.

Paso 3: ácido 1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se trata una solución del 1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (2,0 g, 10,19 mmoles) en metanol (6,8 ml), enfriada a 0°C, por goteo con una solución acuosa 4N de hidróxido sódico (5,1 ml, 20,4 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante lentamente a 25°C. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. A continuación se concentra con vacío para eliminar el metanol. Se diluye el residuo con agua (25 ml) y se extrae con acetato de etilo (1 x 25 ml). Se acidifica la fase acuosa a pH = 1 con una solución acuosa 3N de ácido clorhídrico. Se recoge por filtración el precipitado formado, se lava con agua y hexanos y se seca con vacío, obteniéndose el ácido 1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,43 g, 78%) en forma de sólido blanco.

Paso 4: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

En atmósfera de nitrógeno se enfría a 0°C una solución del ácido 1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2,74 mmoles), el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (590 mg, 2,89 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (450 mg, 3,33 mmoles) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,25 g, 3,29 mmoles) en N,N-dimetilformamida (8,0 ml, 0,34 M) y se agita a 0°C durante 35 min. A continuación se trata la mezcla reaccionante por goteo desde un embudo de decantación con N,N-diisopropiletilamina (1,9 ml, 10,90 mmoles). Se deja calentar gradualmente la mezcla reaccionante a 25°C. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Luego se enfría a 0°C y se trata por goteo con una solución acuosa 2N de hidróxido sódico (4,2 ml, 8,40 mmoles). Se deja calentar gradualmente la mezcla resultante a 25°C durante 3 h. A continuación se trata la mezcla reaccionante con diclorometano (25 ml). Se agita la solución resultante a 25°C durante 1,5 h más. Seguidamente se reparte la mezcla reaccionante entre agua (25 ml) y diclorometano (25 ml). Se extrae la fase acuosa con diclorometano (1 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 25 ml), se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Por cromatografía ISCO CombiFlash (columna de 40 g; acetato de etilo del 50 al 100 % en hexanos) se obtiene la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (75,3 mg, 8%) en forma de sólido blanco. EM-ES+-HR m/e calculado para el C₁₉H₂₉N₃O₂ (M+H⁺) 332,2333; hallado = 332,2333.

De manera similar se obtienen:

A partir del 4-metoxi-3-oxo-butilato de metilo: la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido ligeramente marrón (494,6 mg, 58,2%). EM-ES+-HR m/e calculado para el $C_{20}H_{31}N_3O_3$ (M+H+) 362,2438; hallado = 362,2437.

- 5 A partir del 4,4,5,5,5-pentafluor-3-oxo-pentanoato de metilo: la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-pentafluoretil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (13,1 mg, 29%). EM-ES+-HR m/e calculado para el $C_{20}H_{26}F_5N_3O_2$ (M+H+) 436,2018; hallado = 436,2018.

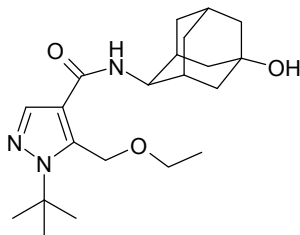
- 10 A partir del 5-metoxi-3-oxo-pentanoato de metilo: la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate (389 mg, 47%). EM-ES+-HR m/e calculado para el $C_{21}H_{33}N_3O_3$ (M+H+) 376,2595; hallado = 376,2595.

- 15 A partir del 3-oxo-hexanoato de metilo: la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate (698,2 mg, 81,6%). EM-ES+-HR m/e calculado para el $C_{21}H_{33}N_3O_2$ (M+H+) 360,2646; hallado = 360,2645.

- 20 A partir del 3-oxo-pentanoato de metilo: la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate (683,9 mg, 77,9%). EM-ES+-HR m/e calculado para el $C_{20}H_{31}N_3O_2$ (M+H+) 346,2489; hallado = 346,2490.

- 25 A partir del 4-metil-3-oxo-pentanoato de metilo: la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-isopropil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (94,5 mg, 28%). EM-ES+-HR m/e calculado para el $C_{21}H_{33}N_3O_2$ (M+H+) 360,2646; hallado = 360,2646.

- 25 Ejemplo 55
(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-etoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: 5-bromometil-1-tert-butil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

- 30 Se trata una solución del 1-tert-butil-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,38 g, 17,22 mmoles) (obtenido del modo descrito en el ejemplo 54, paso 2) en tetracloruro de carbono (12,2 ml, 1,41 M) a 25°C con la N-bromosuccinimida (3,10 g, 17,41 mmoles). Sobre el matraz de reacción se monta un condensador de reflujo. Se envuelve el montaje con una lámina de aluminio y se ilumina con una lámpara de 250 vatios de luz diurna durante 3 h. Seguidamente se filtra la mezcla reaccionante y se enjuaga con tetracloruro de carbono. Se traspasa el líquido filtrado a un embudo de decantación y se lava con agua (1 x 50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra, se enjuaga con tetracloruro de carbono y se concentra con vacío, obteniéndose un aceite ligeramente amarillo. Por cromatografía ISCO CombiFlash (120 g, acetato de etilo del 0 al 10% en hexanos) se obtiene el 5-bromometil-1-tert-butil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (4,51 g, 95%) en forma de aceite transparente. Se utiliza el material sin más purificación.

- 40 Paso 2: 1-tert-butil-5-etoximetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

- Se trata una solución de 5-bromometil-1-tert-butil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (220 mg, 0,79 mmoles) en etanol (4,0 ml, 0,2M) con etóxido sódico (65,4 mg, 0,96 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 90°C, se agita a esta temperatura durante 2,5 h. A continuación se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se reparte el residuo entre acetato de etilo (75 ml) y agua (50 ml). Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el 1-tert-butil-5-etoximetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (102,8 mg, 51%) en forma de aceite anaranjado. Se utiliza el material sin más purificación.

- 50 Paso 3: ácido 1-tert-butil-5-etoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se trata a 25°C una solución del 1-tert-butil-5-etoximetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (99,8 mg, 0,39 mmoles) en metanol (0,5 ml) y agua (0,5 ml) con hidróxido de litio monohidratado (20,2 mg, 0,48 mmoles). Se dota el matraz de un condensador de reflujo y se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 2 h. A continuación se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se acidifica el residuo a pH = 1 con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Se forma una mezcla turbia. Se lleva el material a pH básico por tratamiento con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico. Se extrae esta solución con acetato de etilo (1 x 10 ml). Se descarta la fase orgánica. Se acidifica de nuevo la fase acuosa a pH = 1 con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Se extrae esta solución con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se seca esta fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido 1-tert-butil-5-etoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico (77,5 mg, 87%) en forma de sólido amarillo. Se utiliza el material sin más purificación.

Paso 4: ácido trans-1-tert-butil-5-etoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico

En atmósfera de nitrógeno se enfría a 0°C una solución del ácido 1-tert-butil-5-etoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico (76,8 mg, 0,33 mmoles), clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (71,3 mg, 0,35 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (55,8 mg, 0,41 mmoles) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (155,1 g, 0,40 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml, 0,34 M) y se agita a 0°C durante 35 min. A continuación se trata la mezcla reaccionante por goteo con N,N-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,34 mmoles). Se deja calentar gradualmente la mezcla reaccionante a 25°C. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se trata por goteo con una solución acuosa 2N de hidróxido sódico (0,55 ml, 1,1 mmoles). Se deja calentar gradualmente la mezcla resultante a 25°C durante 5 h. seguidamente se trata la mezcla reaccionante con diclorometano (5 ml). Se agita la solución resultante a 25°C durante 1,5 h más. En este momento se reparte la mezcla reaccionante entre agua (25 ml) y diclorometano (25 ml). Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 25 ml), se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Por cromatografía ISCO CombiFlash (columna de 4 g, metanol del 0,5 al 4% en diclorometano) se obtiene la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-etoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico (66,2 mg, 52%) en forma de sólido blanco mate. EM-ES+-HR m/e calculado para el C₂₁H₃₃N₃O₃ (M+H⁺) 376,2595; hallado = 376,2595.

De manera similar se obtienen:

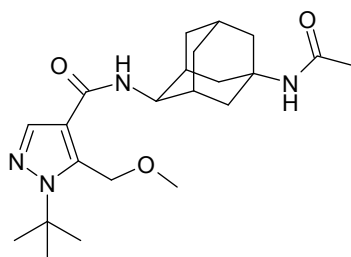
A partir del 5-bromometil-1-tert-butil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo y propan-2-ol: la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-isopropoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (274,7 mg, 68%). EM-ES+-HR m/e calculado para el C₂₂H₃₅N₃O₃ (M+H⁺) 390,2751; hallado = 390,2751.

A partir del 5-bromometil-1-tert-butil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo y 2-metil-propan-1-ol: la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-isobutoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate (130,5 mg, 41%). EM-ES+-HR m/e calculado para el C₂₃H₃₇N₃O₃ (M+H⁺) 404,2908; hallado = 404,2905.

A partir del 5-bromometil-1-tert-butil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo y ciclopropil-metanol: la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-ciclopropilmtoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (153,4 mg, 61%). EM-ES+-HR m/e calculado para el C₂₃H₃₅N₃O₃ (M+H⁺) 402,2751; hallado = 402,2753.

Ejemplo 56

(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: ácido 1-tert-butil-5-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico

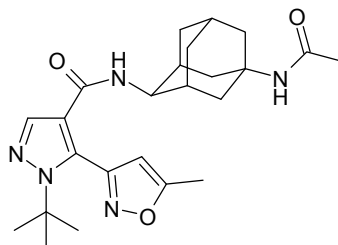
Se calienta a 90°C una solución del 5-bromometil-1-tert-butil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (1,51 g, 5,48 mmoles) (obtenido en el ejemplo 55, paso 1) en metóxido sódico (23,8 ml, 11,9 mmoles, solución 0,5M en metanol) y se agita a esta temperatura durante 2,5 h. A continuación se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se recoge el sólido blanco resultante en agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (1 x 150 ml). Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 ml), agua (1 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío. Cuando se observó que el producto no estaban dentro del extracto orgánico, se reunieron las fases acuosas y se acidificaron a pH = 1 con una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico y se extrajeron con diclorometano (1 x 150 ml). Se seca esta fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido 1-tert-butil-5-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,03 g, 88%) en forma de sólido blanco. Se utiliza el material sin más purificación.

Paso 2: (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se trata una solución del ácido 1-tert-butil-5-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico (317,9 mg, 1,49 mmoles) en diclorometano (8,5 ml, 0,18 M) con N,N-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,18 mmoles) y tetrafluorborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(N-succinimidil)uronio (539,5 mg, 1,79 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 25°C durante 2,6 h, seguidamente se trata la mezcla reaccionante con el clorhidrato de la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida (476,8 mg, 1,94 mmoles) (obtenido en el ejemplo 43). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Seguidamente se reparte la mezcla reaccionante entre agua (100 ml) y diclorometano (100 ml). Se extrae la fase acuosa con diclorometano (1 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (4 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml), se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Por cromatografía ISCO CombiFlash (columna de 40 g, metanol del 0,5 al 5% en diclorometano) se obtiene la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico (428,7 mg, 71%) en forma de sólido blanco. EM-ES+-HR m/e calculado para el C₂₂H₃₄N₄O₃ (M+H⁺) 403,2704; hallado = 403,2706.

Ejemplo 57

(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: 3-dimetilamino-2-(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-acrilato de etilo

Se trata una solución del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (3,5 g, 27,53 mmoles) en diclorometano (27,53 ml, 1,0M) enfriada a 0°C con cloruro de oxalilo (5,63 ml, 63,33 mmoles, 98%) y después una pocas gotas de N,N-dimetilformamida. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min. Después se deja calentar gradualmente a 25°C. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Seguidamente se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se seca con alto vacío durante 1,5 h. Se suspende el sólido resultante con tolueno (21,2 ml, 1,3M) a 25°C y se trata por goteo con una solución de (3-dimetilamino)acrilato de etilo (3,98 g, 27,81 mmoles) en trietilamina (8,02 ml, 57,55 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante negra resultante a 120°C durante una noche. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se reparte entre agua (150 ml) y diclorometano (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 3-dimetilamino-2-(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-acrilato de etilo (se supone con resultado cuantitativo, 27,53 mmoles) en forma de aceite negro. Se utiliza el material sin más purificación.

Paso 2: 1-tert-butil-5-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Se trata una solución de 3-dimetilamino-2-(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-acrilato de etilo (27,53 mmoles) en etanol absoluto (41,7 ml) con el clorhidrato de la tert-butilhidrazina (3,57 g, 28,63 mmoles) y acetato sódico (2,80 g, 34,13 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 90°C durante 18 h. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 25°C. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (200 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 150 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 1-tert-butil-5-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (7,37 g, 96%) en forma de sólido negro. Se utiliza el material sin más purificación.

Paso 3: ácido 1-tert-butil-5-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

Se trata por goteo una solución de 1-tert-butil-5-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (7,37 g, 26,59 mmoles) en metanol (17,7 ml, 1,5M) enfriada a 0°C con una solución acuosa 4N de hidróxido sódico (13,3 ml, 53,15 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante lentamente a 25°C. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Seguidamente se concentra la mezcla reaccionante con vacío para eliminar el metanol. Se diluye el residuo con agua (150 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 150 ml). Se descarta esta fase orgánica. Se acidifica la fase acuosa a pH = 1 con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico. Se extrae esta solución con una solución 90/10 de diclorometano/metanol (3 x 150 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 1-tert-butil-5-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (5,42 g, 82%) en forma de sólido marrón. Se utiliza el material sin más purificación.

Paso 4: (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

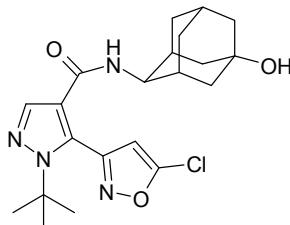
Se trata una solución del ácido 1-tert-butil-5-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (350 mg, 1,40 mmoles) en diclorometano (7,8 ml, 0,18 M) con N,N-diisopropiletilamina (1,49 ml, 8,60 mmoles) y tetrafluorborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(N-succinimidil)uronio (507,2 mg, 1,68 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 25°C durante 2 h. Seguidamente se trata la mezcla reaccionante con el clorhidrato de la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida (446,7 mg, 1,82 mmoles) (obtenido en el ejemplo 43). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. A continuación se reparte la mezcla reaccionante entre agua (150 ml) y diclorometano (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Por cromatografía Biotage (columna 40M, metanol del 2 al 4% en diclorometano) se obtiene la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (330,8 mg, 54%) en forma de sólido blanco mate. EM-ES+-HR m/e calculado para el $C_{24}H_{33}N_5O_3$ (M+H⁺) 440,2656; hallado = 440,2656.

De manera similar se obtiene:

A partir del ácido 1-tert-butil-5-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico y trans-4-amino-adamantan-1-ol: la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-(5-metil-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate (193,4 mg, 60%). EM-ES+-HR m/e calculado para el $C_{22}H_{30}N_4O_3$ (M+H⁺) 399,2391; hallado = 399,2387.

Ejemplo 58

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-(5-cloro-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: 2-(5-cloro-isoxazol-3-carbonil)-3-dimetilamino-acrilato de etilo

Se trata una solución del ácido 5-cloro-isoxazol-3-carboxílico (791 mg, 5,43 mmoles) (obtención descrita en WO 03/093250 A2) en diclorometano (27,2 ml, 0,2M) enfriada a 0°C con cloruro de oxalilo (0,71 ml, 8,15 mmoles, del 98%) y unas pocas gotas de N,N-dimetilformamida. Se deja calentar gradualmente la mezcla reaccionante a 25°C. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. A continuación se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano y se concentra de nuevo, dos veces, para eliminar el cloruro de oxalilo residual. Se disuelve el residuo en diclorometano (16 ml, 0,34M) y se trata por goteo con una solución de 3-(dimetilamino)acrilato de etilo (0,79 g, 5,51 mmoles) en trietilamina (1,6 ml, 11,47 mmoles). Se calienta la solución reaccionante resultante, de color rojo anaranjado, a 60°C durante una noche. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se reparte entre agua (50 ml) y diclorometano (100 ml). Se lava la fase orgánica con agua (50 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío. Por cromatografía Biotage (columna 40M, acetato de etilo del 50 al 60 % en hexanos) se obtiene el 2-(5-cloro-isoxazol-3-carbonil)-3-dimetilamino-acrilato de etilo (300,6 mg, 20%) en forma de aceite rojo.

Paso 2: 1-tert-butil-5-(5-cloro-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se trata una solución de 2-(5-cloro-isoxazol-3-carbonil)-3-dimetilamino-acrilato de etilo (294,8 mg, 1,08 mmoles) en etanol absoluto (1,4 ml, 0,77M) con clorhidrato de tert-butilhidrazina (137,3 mg, 1,10 mmoles) y acetato sódico (108,6 mg, 1,32 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 90°C durante una noche. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se concentra con vacío. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua (200 ml) y diclorometano (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Por cromatografía Biotage (columna 40S, acetato de etilo al 60 % en hexanos) y posterior cromatografía ISCO CombiFlash (columna 4 g, acetato de etilo del 0 al 20 % en hexanos) se obtiene el 1-tert-butil-5-(5-cloro-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (67,4 g, 21%) en forma de aceite amarillo.

Paso 3: ácido 1-tert-butil-5-(5-cloro-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

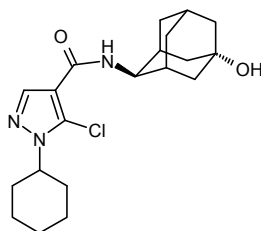
Se trata una solución de 1-tert-butil-5-(5-cloro-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (55,3 mg, 0,18 mmoles) en etanol absoluto (0,93 ml, 0,2M) con una solución acuosa 2M de hidróxido de litio (0,18 ml, 0,37 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 1,5 h y después se calienta a 100°C durante 1 h. A continuación se deja enfriar a 25°C y se agita a 25°C durante una noche. Seguidamente se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se trata el residuo con agua y después se acidifica a pH = 1 con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Se recoge por filtración el precipitado formado, se lava con agua y hexanos y se seca con vacío, obteniéndose el ácido 1-tert-butil-5-(5-cloro-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (38,7 mg, 77%) en forma de sólido blanco mate.

Paso 4: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-(5-cloro-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

Se trata a 25°C una solución del ácido 1-tert-butil-5-(5-cloro-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (36,2 mg, 0,13 mmoles) en diclorometano (0,54 ml) y N,N-dimetilformamida (0,13 ml) con N,N-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,03 mmoles) y tetrafluorborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(N-succinimidil)uronio (48,3 mg, 0,16 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 25°C durante 6,5 h. Seguidamente se trata la mezcla reaccionante con el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (compuesto intermedio 2; 35,3 mg, 0,17 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Seguidamente se reparte la mezcla reaccionante entre agua (25 ml) y diclorometano (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 25 ml), se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Por cromatografía ISCO CombiFlash (columna de 4 g, acetato de etilo 0-44-100% en hexanos) se obtiene la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-(5-cloro-isoxazol-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (12,8 mg, 23%) en forma de sólido blanco mate. EM-ES+-HR m/e calculado para el C₂₁H₂₇ClN₄O₃ (M+H⁺) 419,1845; hallado = 419,1844.

Ejemplo 59

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: 5-amino-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se combinan el clorhidrato de la ciclohexilhidrazina (3,057 g, 20,29 mmoles, CAS nº 24214-73-1, suministrado por Aldrich) con el (etoximetileno)-cianoacetato de etilo (3,390 g, 20,04 mmoles) y acetato sódico anhidro (2,080 g, 25,36 mmoles) en 30 ml de etanol. Se calienta la mezcla a 70°C durante 16 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se separa la fase acuosa y se extrae con una segunda porción de cloruro de metileno. Se lavan sucesivamente las fases orgánicas con agua y salmuera y después se reúnen, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 25 al 70 % en hexanos, obteniéndose el 5-amino-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (4,42 g, 92%). Espectro de masas, m/z = 238,1 (M+H).

Paso 2: 5-cloro-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se suspende el cloruro de cobre (I) (2,500 g, 25,25 mmoles) en 7,0 ml de acetonitrilo anhidro frío (baño de hielo/acetona). Se añade el nitrito de t-butilo (5,75 ml, del 90%, 43,56 mmoles) y después una suspensión de 5-amino-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (4,408 g, 18,58 mmoles) en 27,0 ml de acetonitrilo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos y después a 70°C durante 1,25 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte lentamente sobre HCl 6N (17,5 ml) y se extrae con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera. Se extraen de nuevo las fases acuosas con una segunda porción de cloruro de metileno. Se reúnen las dos fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 10 al 50 % en hexanos, obteniéndose 5-cloro-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,98 g; 42%). Espectro de masas, m/z = 257,3 (M+H).

Paso 3: ácido 5-cloro-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxílico

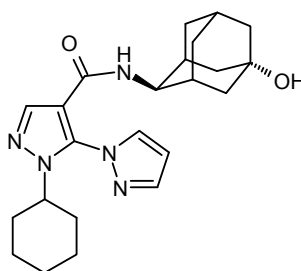
Se disuelve el 5-cloro-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,969 g, 7,67 mmoles) en metanol (11,5 ml). Se le añaden hidróxido de litio (0,250 g; 10,44 mmoles) y agua (11,5 ml). Se calienta la mezcla a 80-85°C durante 1,5 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra con vacío para eliminar el metanol. Se diluye el residuo con tetrahidrofurano y se concentra de nuevo para asegurar que el metanol se ha eliminado por completo. Se diluye este residuo con agua y se acidifica con HCl 6N (1,80 ml) a pH = 2-2,5. Se recoge el precipitado formado por filtración, se lava con agua y se seca a presión reducida a 100°C, obteniéndose el ácido 5-cloro-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,676 g, 96%), que se utiliza sin más purificación. Espectro de masas, m/z = 229,0 (M+H)

Paso 4: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disuelve el ácido 5-cloro-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,152 g, 0,66 mmoles) en una mezcla de N,N-dimetilformamida seca (2,6 ml) y cloruro de metileno seco (0,7 ml). Se añaden a la solución la N,N-diisopropil-N-etilamina (0,91 ml, 5,26 mmoles) y el TSTU (0,238g, 0,79 mmoles) y se agita la solución en atmósfera de argón durante 3,5 horas. A continuación el análisis LC-EM indica que se ha formado el éster activo y se añade el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (0,136 g, 0,67 mmoles, compuesto intermedio 2). Se continúa la agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 44 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae dos veces con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan dos veces con agua y después con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 60 al 100 % en hexanos. Se concentran con vacío las fracciones que contienen producto y se tritura el residuo con acetato de etilo-hexanos, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (0,179 g, 71%) EM-HR (ES) m/e calculado para el $C_{20}H_{28}ClN_3O_2$ ($M+H^+$) 378,1943; hallado = 378,1943.

Ejemplo 60

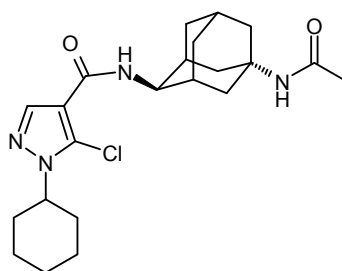
(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclohexil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Se combinan la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxílico (117 mg, 0,310 mmoles, ejemplo 59) y pirazol (66 mg, 0,969 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (2,1 ml). Se añade una solución acuosa de hidróxido sódico al 50 % (135 mg, 1,688 mmoles) y se calienta la mezcla a 120°C durante 10-11 horas. Se enfría la mezcla en un baño de agua-hielo y se le añaden sucesivamente agua (2,62 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro amónico (2,62 ml). Se forma una solución transparente durante un corto espacio de tiempo antes de precipitar el producto. Después de agitar en frío durante 1,5 horas se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca con alto vacío a 100°C, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclohexil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (107,5 mg, 85%). EM-HR (ES) m/e calculado para el $C_{23}H_{31}N_5O_2$ ($M+H^+$) 410,2551; hallado = 410,2550.

Ejemplo 61

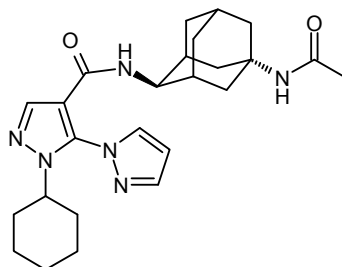
(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxílico



Se disuelve el ácido 5-cloro-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,213 g, 0,93 mmoles, obtenido en el ejemplo 59, paso 3) en una mezcla de N,N-dimetilformamida seca (3,6 ml) y cloruro de metileno seco (0,9 ml). Se añade la N,N-diisopropil-N-etilamina (1,25 ml, 7,22 mmoles) y el TSTU (0,334 g, 1,11 mmoles) y se agita la solución a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 3 horas. A continuación el análisis por LC-EM indica que se ha formado el éster activo. Se añade la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)acetamida (0,194 g, 0,93 mmoles, obtenida en el ejemplo 43). Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae dos veces con cloruro de metileno. Se lava cada fase orgánica con agua y salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 40 % en cloruro de metileno. Se concentran con vacío las fracciones que contienen producto. Se cristaliza el residuo en acetato de etilo/hexanos caliente y se seca con alto vacío a 100°C, obteniéndose la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (0,194 g, 50%). EM-HR (ES) m/e calculado para el $C_{22}H_{31}ClN_4O_2$ ($M+H^+$) 419,2209; hallado = 419,2207.

Ejemplo 62

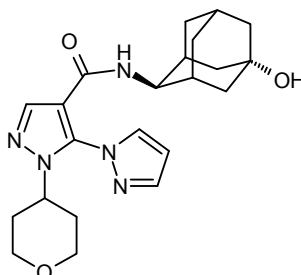
(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclohexil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



- 5 Se combinan la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxílico (151,8 mg, 0,362 mmoles, ejemplo 61) y pirazol (77 mg, 1,131 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (2,4 ml). Se añade hidróxido sódico acuoso del 50 % (158 mg, 1,975 mmoles) y se calienta la mezcla a 120°C durante 11 horas. Se enfría la mezcla en un baño de agua-hielo y se le añaden agua (3,2 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro amónico (3,2 ml). Se forma una solución transparente durante un corto período de tiempo y después precipita el
- 10 producto. Se agita la mezcla en frío durante ~2 horas y entonces se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca con alto vacío a 100°C, obteniéndose la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclohexil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (139,1 mg, 84%). EM-HR (ES) m/e calculado para el $C_{25}H_{34}N_6O_2$ ($M+H^+$) 451,2816; hallado = 451,2816.

Ejemplo 63

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(tetrahydro-piran-4-il)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



- Paso 1: N'-(tetrahydro-piran-4-ilideno)-hidrazinacarboxilato de tert-butilo
- 20 Se combinan la tetrahydro-4H-piran-4-ona (1,002 g, 10,01 mmoles, CAS nº 29943-42-8, suministrado por Fluka) con carbazato de tert-butilo (1,322 g, 10,00 mmoles) en hexanos (10 ml). Se calienta la mezcla en un baño de aceite a 65-70°C durante 75 minutos. Empieza formarse un nuevo precipitado en la solución antes de que el carbazato se haya disuelto por completo. Debido al precipitado sólido, la solución se vuelve muy viscosa. Se diluye con más hexanos y se calienta durante 15 minutos más. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con
- 25 vacío. Se añade isopropanol al residuo, se agita la mezcla vigorosamente durante 5 minutos, se diluye con éter y se enfría. Se recoge el sólido por filtración y se seca con vacío, obteniéndose el N'-(tetrahydro-piran-4-ilideno)-hidrazinacarboxilato de tert-butilo (1,326 g, 62%). Se recoge una segunda cosecha (0,373 g, 17%) a partir de las aguas madres.
- Paso 2: clorhidrato de la (tetrahydro-piran-4-il)-hidrazina
- 30 Se disuelve el N'-(tetrahydro-piran-4-ilideno)-hidrazinacarboxilato de tert-butilo (5,210 g, 24,32 mmoles) en una mezcla de tetrahydrofurano seco (22 ml) y metanol seco (30 ml). Se añade cianoborhidruro a la solución resultante de la efervescencia. Cuando remite la efervescencia, se calienta la mezcla a reflujo durante 5-10 minutos. Se enfría a temperatura ambiente, se le añade lentamente HCl 6N (10,5 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 20
- 35 minutos. Se enfría a temperatura ambiente y se elimina el disolvente con vacío. Se tritura el residuo con isopropanol caliente, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con éter y se enfría. Se recoge el sólido por filtración y se observa que es el material reducido, pero no desprotegido por completo. Se disuelve el sólido en la misma mezcla de THF-metanol y se trata con HCl 6N (10,5 ml) a reflujo durante 1,5 horas más. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se filtra para eliminar una pequeña cantidad de material insoluble. Se concentra el líquido
- 40 filtrado con vacío. Al residuo se le añade isopropanol y el sólido empieza rápidamente a cristalizar en la solución. Se enfría durante una noche, se añade éter y se enfría de nuevo. Se recoge el sólido por filtración, se lava con éter y se seca con vacío, obteniéndose el clorhidrato de la (tetrahydro-piran-4-il)-hidrazina (2,22g, 60%).

Paso 3: 5-amino-1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se combinan el clorhidrato de la (tetrahidro-piran-4-il)-hidrazina (1,975 g, 12,94 mmoles), (etoximetileno)-cianoacetato de etilo (1,958 g, 11,57 mmoles) y acetato sódico (1,370 g; 16,70 mmoles) en etanol (16 ml). Se calienta la mezcla a 80-85o C durante 17 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se concentra y se reparte el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se separa la fase orgánica y se lava con agua y con salmuera. Se extrae de nuevo cada fase acuosa con cloruro de metileno. Se reúnen las dos fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo del 60 al 100 % en hexanos, obteniéndose el 5-amino-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,554 g, 92%).

Paso 4: 5-cloro-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se suspende el cloruro de cobre (I) (1,700 g, 17,17 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) frío (baño de agua-hielo). Se añade nitrito de t-butilo (2,35 ml, 90%, 17,80 mmoles) a la suspensión y después se añade por goteo una solución de 5-amino-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,157 g, 13,19 mmoles) en acetonitrilo (19 ml). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 70o C durante 1 hora. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte sobre HCl 6N (12,5 ml). Se agita la mezcla durante 15 minutos y se extrae con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera. SE lava de nuevo cada fase acuosa con una porción de cloruro de metileno. Se reúnen las dos fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de EtOAc del 40 al 100 % en hexanos, se obtiene el 5-cloro-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,205 g, 63%). Espectro de masas, m/z = 259,30 (M+H).

Paso 5: ácido 5-cloro-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disuelve el 5-cloro-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,194 g (98%), 8,31 mmoles) en metanol (12,5 ml). Se añade hidróxido de litio (0,274 g, 11,44 mmoles) y agua (12,5 ml) y se calienta la mezcla a 80oC durante 1 hora. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra para eliminar el metanol. Se añade tetrahydrofurano al residuo y se elimina con vacío para asegurar que el metanol ha desaparecido por completo. Se trata el residuo acuoso con HCl 6N (1,88 ml), provocando la precipitación de un sólido lechoso y espeso. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca con alto vacío y con calor, obteniéndose el ácido 5-cloro-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,900 g, 99%). Espectro de masas, m/z = 231,30 (M+H).

Paso 6: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

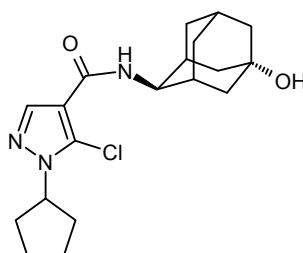
Se disuelve el ácido 5-cloro-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (124,5 mg, 0,540 mmoles) en una mezcla de N,N-dimetilformamida seca (2,1 ml) y cloruro de metileno seco (0,5 ml). Se añaden a la solución sucesivamente la N,N-diisopropil-N-etilamina (0,75 ml, 4,335 mmoles) y el TSTU (193,8 mg, 0,644 mmoles). Pasadas 2 horas, el análisis LC-EM indica que se ha formado el éster activo. Se añade el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (113,0 mg, 0,555 mmoles, compuesto intermedio 2) y se agita la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 45 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae dos veces con cloruro de metileno. Se reúnen las dos fases orgánicas y se lavan dos veces con agua y una vez con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de metanol del 5 al 10% en cloruro de metileno, y posterior cristalización en acetato de etilo-hexanos se obtiene la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (138 mg (pureza del 96%), 65%). EM-HR (ES) m/e calculado para el C₁₉H₂₆ClN₃O₃ (M+H⁺) 380,1736; hallado = 380,1733.

Paso 7: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(tetrahidro-piran-4-il)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico

Se combinan la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (78,3 mg, 96%, 0,198 mmoles) con pirazol (46 mg, 0,676 mmoles) e hidróxido sódico acuoso del 50 % (105,0 mg, 1,313 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona. Se calienta la mezcla a 120o C durante 12 horas y después se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Se trata la mezcla heterogénea y viscosa resultante sucesivamente con agua (1,74 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro amónico (1,74 ml). Se forma una solución transparente por poco tiempo, después empieza formarse un precipitado. Se agita la mezcla en frío durante 2 horas y se filtra, se lava con agua y se seca con alto vacío con calor, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(tetrahidro-piran-4-il)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (59,3 mg, 73%). EM-HR (ES) m/e calculado para el C₂₂H₂₉N₅O₃ (M+H⁺) 412,2343; hallado = 412,2343.

Ejemplo 64

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: N'-ciclopentil-hidrazinacarboxilato de tert-butilo

Se disuelve la ciclopentanona (5,000 g, 59,44 mmoles; CAS nº 120-92-3, suministrado por Aldrich) en hexanos (90 ml). Se le añade carbazato de t-butilo (7,860 g, 59,47 mmoles) y se calienta la mezcla a 65-70°C durante 1 hora. Se enfría la mezcla y se concentra con vacío. Se recoge el residuo en isopropanol (25 ml)-éter (25 ml)-hexanos (50 ml) y se enfría. Se recoge el material cristalino por filtración, obteniéndose el N'-ciclopentil-hidrazinacarboxilato de tert-butilo (5,51 g; 47%). Se recoge una segunda cosecha (2,62 g, 22%) de las aguas madres.

Paso 2: clorhidrato de la ciclopentil-hidrazina

Se disuelve el N'-ciclopentil-hidrazinacarboxilato de tert-butilo (5,448 g, 27,48 mmoles) en tetrahidrofurano seco (25 ml) y metanol seco (34 ml). Se añade en porciones el cianoborhidruro sódico (2,044 g, 32,53 mmoles) y se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo en atmósfera de argón durante 10 minutos. Se enfría a temperatura ambiente, se añade HCl 6N (12 ml) y se mantiene la mezcla a reflujo durante 1,5 horas. El análisis RMN de una parte alícuota indica en este momento que sigue habiendo algo de material protegido con BOC. Se añade más HCl 6N y se mantiene la mezcla a reflujo durante 3 horas más, se enfría a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se filtra la mezcla para eliminar el material insoluble, se concentra y se somete a destilación azeotrópica tres veces con tolueno para eliminar el agua. Se disuelve el residuo en isopropanol caliente, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con éter y se enfría. Por filtración se obtiene el clorhidrato de la ciclopentil-hidrazina (3,903 g, 103%), que se utiliza sin más purificación.

Paso 3: 5-amino-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se combinan el clorhidrato de la ciclopentil-hidrazina (1,000 g; 7,32 mmoles), el (etoximetileno)-cianoacetato de etilo (1,026 g, 6,61 mmoles) y acetato sódico anhidro (0,644 g, 7,85 mmoles) en etanol (10 ml) y se calientan a 70°C durante 20 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se elimina el etanol con vacío y se reparte el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera. Se extrae de nuevo cada fase acuosa con una sola porción de cloruro de metileno. Se reúnen las dos fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía flash, eluyendo con EtOAc del 10 al 40 % en hexanos, se obtiene el 5-amino-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,170 g, 73%). Espectro de masas, m/z = 224,1 (M+H).

Paso 4: 5-cloro-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se disuelve el 5-amino-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,164 g, 4,96 mmoles) en acetonitrilo (10,0 ml). Se añaden el cloruro de cobre (I) (0,722 g, 7,29 mmoles) y ácido acético glacial (0,60 ml, 10,48 mmoles) y se enfría la mezcla en un baño de agua-hielo. Se añade una primera porción de nitrito de t-butilo (0,29 ml, 90%, 2,20 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Se añade una segunda porción de nitrito de t-butilo (0,58 ml, 4,39 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se interrumpe la reacción con agua y se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo. Después de agitar vigorosamente, se separan las fases. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 20 al 80 % en hexano, se obtiene el 5-cloro-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,710 g; 61%). Espectro de masas, m/z = 243,1 (M+H).

Paso 5: ácido 5-cloro-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxílico

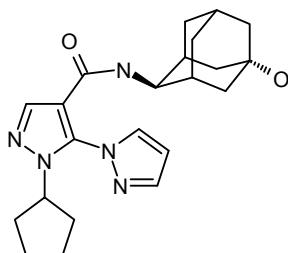
Se disuelve el 5-cloro-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,710 g, 2,93 mmoles) en metanol (4,3 ml). Se añaden agua (4,3 ml) e hidróxido de litio (0,097 g, 4,05 mmoles) y se calienta la mezcla a 80°C durante 2 horas. Se enfría a temperatura ambiente, se elimina el metanol con vacío. Se añade tetrahidrofurano al residuo y después se elimina con vacío para asegurar que el metanol se ha eliminado por completo. Se diluye el residuo con agua y trata con HCl 6N hasta pH = 2-3, lo cual provoca la formación de un precipitado lechoso. Se recoge el sólido, se lava con agua y se seca con el vacío de la instalación doméstica a 45°C, obteniéndose el ácido 5-cloro-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,580 g, 91%). Este material se utiliza tal cual, sin más purificación.

Paso 6: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disuelve el ácido 5-cloro-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,225 g, 1,05 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (4,0 ml) y cloruro de metileno seco (1,0 ml). Se añaden sucesivamente a la solución la N,N-diisopropil-N-etilamina (1,45 ml, 8,38 mmoles) y el TSTU (0,359 g, 1,19 mmoles) y se continúa la agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 2,5 horas, en tal momento el análisis LC-EM indica que la reacción de obtención del éster activado se ha completado. Se añade el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (0,224 g, 1,10 mmoles, compuesto intermedio 2) y se agita la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con cloruro de metileno dos veces. Se lava cada fase orgánica con agua y con salmuera. Se reúnen las dos fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía flash (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 50 al 100 % en hexanos) y posterior cristalización en acetato de etilo-hexanos se obtiene la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,174 g, 46%). EM-HR (ES) m/e calculado para el C₁₉H₂₆ClN₃O₂ (M+H⁺) 364,1787; hallado = 364,1785.

Ejemplo 65

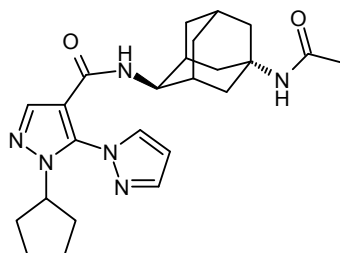
(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclopentil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Se combina la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxílico (137 mg, 0,376 mmoles, ejemplo 64) con pirazol (82,8 mg, 1,216 mmoles) y hidróxido sódico acuoso del 50 % (164 mg, 2,050 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 ml) y se calienta a 120°C durante 11 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 8 horas. Se le añaden sucesivamente agua (3,0 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro amónico (3,0 ml). Se visualiza brevemente una solución transparente antes de que empiece formarse el precipitado. Se agita la mezcla en un baño de agua-hielo durante 2 horas y se filtra, se lava con agua y se seca con alto vacío a 100°C, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclopentil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (126,5 mg, 84%). EM-HR (ES) m/e calculado para el $C_{22}H_{29}N_5O_2$ ($M+H^+$) 418,2213; hallado = 418,2213

Ejemplo 66

(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclopentil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Paso 1: (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxílico

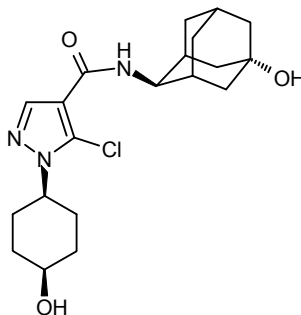
Se disuelve el ácido 5-cloro-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,334 g, 1,56 mmoles, obtenido en el ejemplo 64, paso 5) en N,N-dimetilformamida seca (6,0 ml) y cloruro de metileno seco (1,5 ml). Se añaden sucesivamente a la solución la N,N-diisopropil-N-etilamina (2,15 ml, 12,43 mmoles) y el TSTU (0,563 g, 1,87 mmoles) y se continúa la agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 3 horas, en tal momento el análisis LC-EM indica que ha finalizado la formación del éster activado. Se añade la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida (0,330 g, 1,58 mmoles, obtenida en el ejemplo 43) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 22 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con cloruro de metileno dos veces. Se reúnen las dos fases orgánicas, se lavan dos veces con agua y una vez con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica el material en bruto por una combinación de cromatografía flash y cristalización en una mezcla caliente de cloruro de metileno-éter-hexanos, obteniéndose la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,417g, 66%). EM-HR (ES) m/e calculado para el $C_{21}H_{29}ClN_4O_2$ ($M+H^+$) 405,2052; hallado = 405,2052.

Paso 2: (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclopentil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico

Se combina la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxílico (150,0 mg, 0,333 mmoles) con pirazol (69,2 mg, 1,016 mmoles) y una solución acuosa de hidróxido sódico al 50 % (148 mg, 1,850 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (2,2 ml). Se calienta la mezcla a 120°C, después se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 5 horas. Se añaden a la mezcla viscosa agua (2,8 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro amónico (2,8 ml). Se observa brevemente una solución transparente antes de que empiece a formarse un precipitado. Se agita la mezcla en el baño durante 1,5 horas, después se filtra, se lava con agua y se seca con alto vacío a 100°C. Se recrystaliza el sólido en bruto en cloruro de metileno-éter-hexanos, obteniéndose la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclopentil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (103 mg, 71%). EM-HR (ES) m/e calculado para el $C_{24}H_{32}N_6O_2$ ($M+H^+$) 437,2660; hallado = 437,2660.

Ejemplo 67

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: N'-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexilideno]-hidrazinacarboxilato de tert-butilo

Se disuelve la tert-butildimetilsililoxy-ciclohexanona (3,146 g, 97%, 13,36 mmoles, CAS nº 55145-45-4, suministrado por Aldrich) en hexanos (24 ml). Se le añade el carbazato de tert-butilo (1,80 g, 98%, 13,35 mmoles) y se calienta la mezcla a 70° C durante 3 horas. Al enfriar a temperatura ambiente se forma un precipitado blanco en la solución. Se recoge el sólido por filtración, se lava con hexanos y se seca, obteniéndose el N'-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexilideno]-hidrazinacarboxilato de tert-butilo (4,12 g, 90%).

Paso 2: clorhidrato del 4-hidrazino-ciclohexanol

Se disuelve el N'-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexilideno]-hidrazinacarboxilato de tert-butilo (4,103 g, 11,98 mmoles) en tetrahidrofurano seco (11,5 ml) y metanol seco (15,0 ml). Se le añade en porciones el cianoborhidruro sódico (0,945 g, 14,29 mmoles). Cuando remite la efervescencia se mantiene la mezcla en reflujo durante 1,5 horas. En tal momento se añade una pequeña cantidad adicional de cianoborhidruro sódico (0,047 g, 0,75 mmoles) y se continúa el reflujo durante 30 minutos más para asegurar que la reacción se ha completado. Se enfría a temperatura ambiente y se añade HCl 6N (10 ml), lo cual provoca la precipitación de un sólido blanco. Se calienta la mezcla a 70° C durante 6 horas, se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 12 horas. Se concentra la mezcla reaccionante y se somete a destilación azeotrópica con tolueno para eliminar la práctica totalidad del agua. Se disuelve el residuo en isopropanol caliente y se enfría de nuevo a temperatura ambiente. Se elimina por filtración cualquier material insoluble presente. Se diluye el líquido filtrado con éter y se enfría. De la solución se separa un material en forma de aceite/goma. Se separan las aguas madres por decantación. Se lava con éter el aceite/goma y se seca con vacío, obteniéndose el clorhidrato del 4-hidrazino-ciclohexanol (1,920 g, 96%). Se recoge una segunda cosecha (0,261 g, 13%) a partir de las aguas madres. El rendimiento es superior al teórico, debido a la presencia del disolvente y de pequeñas impurezas atrapados en el producto. Se utiliza el material sin más purificación.

Paso 3: 5-amino-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se disuelve el clorhidrato del hidrazino-ciclohexanol (1,920 g, 9,79 mmoles) en etanol caliente y se enfría suavemente. Se añaden el (etoximetileno)-cianoacetato de etilo (1,520 g, 8,98 mmoles) y acetato sódico anhidro (2,013 g, 24,54 mmoles) y se calienta la mezcla a 70°C durante 15 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se reparte entre cloruro de metileno y agua. Se lava la fase acuosa con una segunda porción de cloruro de metileno. Se reúnen las dos fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 20% en acetato de etilo, se separa una porción grande de la mezcla de isómeros cis-trans. Después de la cromatografía se combinan las fracciones puras de cada isómero y se cristalizan en EtOAc-hexanos, obteniéndose el 5-amino-1-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,511 g, 23% (cosecha 1); 0,121 g, 5% (cosecha 2)) y el 5-amino-1-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,625 g, 28%).

Paso 4: 5-cloro-1-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se combinan el cloruro de cobre (I) (126 mg, 1,273 mmoles) y nitrito de t-butilo (180 µl, 1,364 mmoles) en acetonitrilo frío (baño de agua-hielo) (2,0 ml). Se añade en porciones el 5-amino-1-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (230 mg, 0,908 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 70°C durante 30 minutos. Se enfría a temperatura ambiente, se trata la mezcla con HCl 6N (0,9 ml) y se extrae con cloruro de metileno cuatro veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash, eluyendo con acetato de etilo del 50 al 100 % en hexanos, se obtiene el 5-cloro-1-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (137 mg, 55%).

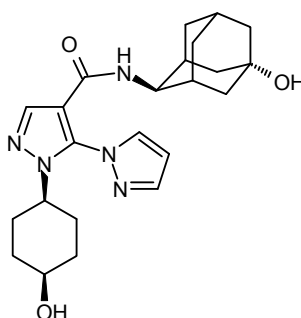
Paso 5: ácido 5-cloro-1-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disuelve el cloro-1-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (183 mg, 0,631 mmoles) en metanol (1,2 ml). Se le añaden hidróxido de litio (20,8 mg, 0,869 mmoles) y agua (1,2 ml) y se calienta la mezcla a 80o C durante 1 hora. Se concentra la mezcla reaccionante y después se concentra de nuevo en tetrahidrofurano para asegurar que el metanol se ha eliminado por completo. Se diluye el residuo con agua y se trata con HCl 6N (160 µl), lo cual provoca la precipitación de un sólido. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca con alto vacío a 50°C, obteniéndose el ácido 5-cloro-1-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxílico (140 mg, 91%). Espectro de masas, m/z = 245,0 (M+H).

Paso 6: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxílico
 Se disuelve el ácido cloro-1-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxílico (52,4 mg, 0,214 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (0,8 ml) y cloruro de metileno seco (0,2 ml). Se añaden sucesivamente a la solución la N,N-diisopropil-N-etilamina (0,30 ml, 1,734 mmoles) y el TSTU (73 mg, 0,242 mmoles) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, en tal momento el análisis LC-EM indica que ha finalizado la formación del éster activado. Se añade el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (45 mg, 0,221 mmoles, compuesto intermedio 2) y se continúa la agitación a temperatura ambiente, en atmósfera de argón, durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae dos veces con cloruro de metileno. Se reúnen las dos fases orgánicas, se lavan sucesivamente con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash (eluyendo con metanol del 0 al 20% en acetato de etilo), y posterior cristalización en una mezcla caliente de acetato de etilo-hexanos se obtiene la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxílico (42,4 mg, 65%). EM-HR (ES) m/e calculado para el $C_{20}H_{28}ClN_3O_3$ (M+H⁺) 394,1892; hallado = 394,1894.

Ejemplo 68

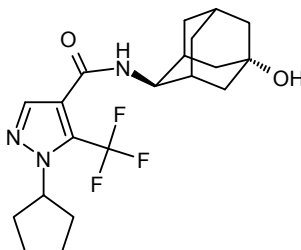
(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Se combina la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-1H-pirazol-4-carboxílico (143 mg, 97%, 0,352 mmoles, ejemplo 67) con pirazol (75 mg, 1,102 mmoles) e hidróxido sódico acuoso del 50 % (156 mg, 1,950 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (2,4 ml). Se calienta la mezcla a 120°C durante 12 horas y después se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Se enfría la mezcla en un baño de agua-hielo. Se añaden sucesivamente agua (3,0 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro amónico (3,0 ml). La mezcla reaccionante es brevemente una solución transparente antes de formarse un precipitado. Se agita en frío durante 2 horas, se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca con alto vacío a 100°C, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (115 mg, 77%). EM-HR (ES) m/e calculado para el $C_{23}H_{31}N_5O_3$ (M+H⁺) 426,2500; hallado = 426,2500.

Ejemplo 69

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclopentil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: 1-ciclopentil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se combinan el clorhidrato de la ciclopentil-hidrazina (0,250 g, 1,83 mmoles, ejemplo 64, paso 2), 2-dimetilaminometileno-4,4,4-trifluor-3-oxo-butirato de etilo (0,403 g, 1,68 mmoles) y acetato sódico anhidro (0,163 g, 1,99 mmoles) en etanol (2,5 ml) y se calientan a 70°C durante 17 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se reparte entre cloruro de metileno y agua. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera. Se extrae de nuevo cada fase acuosa con una segunda porción de cloruro de metileno. Se reúnen las dos fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 10 al 40 % en hexanos, se obtiene el 1-ciclopentil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,244 g, 52%). Espectro de masas, m/z = 277,1 (M+H).

Paso 2: ácido 1-ciclopentil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

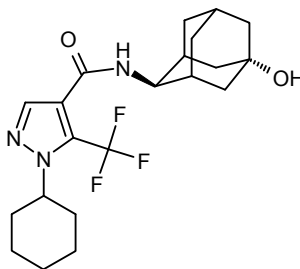
Se disuelve el ciclopentil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,237 g, 0,858 mmoles) en metanol (2,0 ml). Se le añaden agua (2,0 ml) e hidróxido de litio (0,027 g, 1,127 mmoles) y se calienta la mezcla a 80°C durante 2 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se elimina el metanol con vacío. Al residuo se le añade THF y se elimina con vacío para asegurar que el metanol ha desaparecido por completo. Se añade HCl 6N (0,2 ml) al residuo acuosa hasta pH = 2-3, lo cual provoca la precipitación de un sólido blanco. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y seca con alto vacío a 100° C, obteniéndose el ácido 1-ciclopentil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,134 g, 63%).

Paso 3: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclopentil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disuelve el ácido ciclopentil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (125 mg, 0,504 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (2,0 ml) y cloruro de metileno seco (0,5 ml). Se añaden a la solución la N,N-diisopropil-N-etilamina (0,70 ml, 4,046 mmoles) y el TSTU (181 mg, 0,601 mmoles) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, en tal momento el análisis LC-EM indica que ha finalizado la formación del éster activado. Se añade el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (107,8 mg, 0,529 mmoles, compuesto intermedio 2) y se continúa la agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 17 horas. Se vierte la mezcla reaccionante en bruto sobre agua y se extrae dos veces con cloruro de metileno. Se lava cada fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera. Se reúnen las dos fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía flash y posterior cristalización en acetato de etilo-hexanos se obtiene la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclopentil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (133 mg, 66%). EM-HR (ES) m/e calculado para el $C_{20}H_{26}F_3N_3O_2$ ($M+H^+$) 398,2050; hallado = 398,2050.

Ejemplo 70

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclohexil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: 1-ciclohexil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se combinan el clorhidrato de la ciclohexil-hidrazina (0,276 g, 1,59 mmoles, CAS nº 24214-73-1, suministrado por Aldrich), el 2-dimetilaminometileno-4,4,4-trifluor-3-oxo-butirato de etilo (0,459 g, 1,67 mmoles) y acetato sódico anhidro (0,188 g, 2,29 mmoles) en etanol (2,9 ml) y se calientan a 70°C durante 15 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se reparte entre cloruro de metileno y agua. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera. Se extrae de nuevo cada fase acuosa con una segunda porción de cloruro de metileno. Se reúnen las dos fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 5 al 40 % en hexanos, se obtiene el 1-ciclohexil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,270 g, 55%). Espectro de masas, m/z = 291,3 ($M+H$).

Paso 2: ácido 1-ciclohexil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

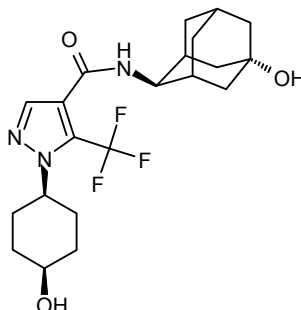
Se disuelve el ciclohexil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,265 g, 0,91 mmoles) en metanol (1,4 ml). Se añaden agua (1,4 ml) e hidróxido de litio (0,029 g, 1,21 mmoles) y se calienta la mezcla a 80°C durante 1,5 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se elimina el metanol con vacío. Se añade tetrahidrofurano al residuo y se elimina con vacío para asegurar la completa desaparición del metanol. Se añade HCl 6N al residuo acuosa hasta pH = 2-3, lo cual provoca la precipitación de un sólido. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca con alto vacío a 100°C, obteniéndose el ácido 1-ciclohexil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,206 g, 86%). Espectro de masas, m/z = 263,3 ($M+H$).

Paso 3: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclohexil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disuelve el ácido ciclohexil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (196 mg, 0,747 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (2,9 ml) y cloruro de metileno seco (0,7 ml). Se añaden sucesivamente a esta solución la N,N-diisopropil-N-etilamina (1,00 ml, 5,78 mmoles) y el TSTU (270 mg, 0,897 mmoles) y se continúa la agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 3 horas, en tal momento el análisis LC-EM indica que ha finalizado la formación del éster activado. Se añade el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (160 mg, 0,785 mmoles, compuesto intermedio 2) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante en bruto sobre agua y se extrae dos veces con cloruro de metileno. Se lava cada fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera. Se reúnen las dos fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía flash y posterior cristalización en acetato de etilo-hexanos se obtiene la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclohexil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (208 mg, 67%). EM-HR (ES) m/e calculado para el $C_{21}H_{28}F_3N_3O_2$ ($M+H^+$) 412,2207; hallado = 412,2206.

Ejemplo 71

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se combinan el clorhidrato del 4-hidrazino-ciclohexanol (0,255 g, 1,53 mmoles, obtenido en el ejemplo 67, paso 2), 2-dimetilaminometileno-4,4,4-trifluor-3-oxo-butirato de etilo (0,272 g, 1,14 mmoles) y acetato sódico anhidro (0,256 g, 3,12 mmoles) en etanol (2,0 ml) y se calientan a 70°C en atmósfera de argón durante 14 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se reparte entre cloruro de metileno y agua. Se lava la fase acuosa por segunda vez con cloruro de metileno. Se reúnen las dos fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 40 al 100 % en hexanos) se consigue separar con éxito los isómeros cis-trans, obteniéndose el cis-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (96,1 mg, 27%) y el trans-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (63,5 mg, 18%).

Paso 2: ácido cis-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

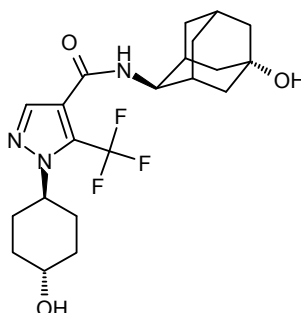
Se disuelve el cis-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (94,7 mg, 0,309 mmoles) en metanol (0,5 ml). Se le añade hidróxido de litio (10,3 mg, 0,430 mmoles) y agua (0,5 ml) y se calienta la mezcla a 80°C durante 1 hora. Se enfría a temperatura ambiente y se elimina el metanol con vacío. Se añade tetrahidrofurano y se elimina con vacío para asegurar la total eliminación del metanol. Se diluye el residuo con agua y se acidifica con HCl 6N (75 µl; pH = 1,5-2). Se recoge por filtración el sólido que ha precipitado, se lava con agua y se seca con alto vacío a 50°C, obteniéndose el ácido cis-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg; 81%). Espectro de masas, m/z = 279,1 (M+H).

Paso 3: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disuelve el ácido cis-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (67 mg, 0,241 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (1,0 ml) y cloruro de metileno seco (0,2 ml). Se añaden sucesivamente a la solución la N,N-diisopropil-N-etilamina (0,33 ml, 1,907 mmoles) y TSTU (82 mg, 0,272 mmoles) y se continúa la agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 3 horas, en tal momento el análisis LC-EM indica que ha finalizado la formación del éster activado. Se añade el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (50 mg, 0,245 mmoles, compuesto intermedio 2) y se continúa la agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante en bruto sobre agua y se extrae dos veces con cloruro de metileno. Se reúnen las dos fases orgánicas y se lavan sucesivamente con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía flash (eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 20 % en acetato de etilo) y posterior cristalización en acetato de etilo-éter se obtiene la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (44,9 mg, 43%). EM-HR (ES) m/e calculado para el C₂₁H₂₈F₃N₃O₃ (M+H⁺) 428,2156; hallado = 428,2157.

Ejemplo 72

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: ácido trans-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

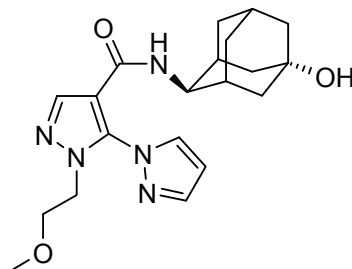
Se disuelve el trans-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (62,3 mg, 0,203 mmoles, obtenido en el ejemplo 71, paso 1) en metanol (0,3 ml). Se le añaden hidróxido de litio (7,1 mg, 0,297 mmoles) y agua (0,3 ml) y se calienta la mezcla a 80°C durante 1 hora. Se enfría a temperatura ambiente y se elimina el metanol con vacío. Se añade tetrahidrofurano y se elimina con vacío para asegurar que se ha eliminado por completo al metanol. Se diluye el residuo con agua y se acidifica con 6N HCl. Inicialmente precipita un sólido, pero rápidamente se convierte en un aceite/goma. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno dos veces. Se reúnen las dos fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el ácido trans-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (35,8 mg; 63%). Espectro de masas, m/z = 277,1 (M-H).

Paso 2: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disuelve el ácido trans-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (31,6 mg, 0,114 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (0,5 ml) y cloruro de metileno seco (0,1 ml). Se añaden sucesivamente a esta solución la N,N-diisopropil-N-etilamina (155 µl, 0,896 mmoles) y TSTU (39 mg, 0,130 mmoles) y se continúa la agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 5 horas. Se añade el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (24 mg, 0,118 mmoles, compuesto intermedio 2) y se continúa la agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 23 horas. Se vierte la mezcla reaccionante en bruto sobre agua y se extrae dos veces con cloruro de metileno. Se reúnen las dos fases orgánicas y se lavan sucesivamente con agua (3x) y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 20 % en acetato de etilo, y posterior cristalización en acetato de etilo-éter se obtiene la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (30,4 mg, 63%). EM-HR (ES) m/e calculado para el C₂₁H₂₈F₃N₃O₃ (M+H⁺) 428,2156; hallado = 428,2156.

Ejemplo 73

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(2-metoxietil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Paso 1: obtención de la (2-metoxietil)-hidrazina

A una solución de hidrazina monohidratada (22 ml, 453,5 mmoles) en etanol (7 ml) se le añade por goteo a 0 °C en un baño de agua-hielo el 1-bromo-2-metoxi-etano (4,0 ml, 42,44 mmoles) durante 20 minutos. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se agita durante 40 minutos y se calienta a 45°C en un baño de aceite precalentado durante 12 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra para eliminar el etanol. Se extrae la fase acuosa residual con cloruro de metileno (2 x 100 ml) y éter de dietilo (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran, obteniéndose la (2-metoxietil)-hidrazina en forma de aceite incoloro (2,35 g, 61 %).

Paso 2: obtención del 5-amino-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de (2-metoxietil)-hidrazina (2,35 g, 26,07 mmoles) en etanol (40 ml) se le añade el (etoximetileno)cianoacetato de etilo (4,40 g, 26,48 mmoles). Se calienta la solución a reflujo en un baño de aceite precalentado (90°C) durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra para eliminar el etanol. Se disuelve el residuo en cloruro de metileno (~100 ml) y se lava con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el 5-amino-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4 carboxilato de etilo (5,3 g, 95%) en forma de aceite anaranjado, que se utiliza sin más purificación. Espectro de masas, m/z = 214,0 (M+1).

Paso 3: obtención del 5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla de nitrito de t-butilo (5,3 ml, 40,10 mmoles), cloruro cuproso anhidro (4,10 g, 41,41 mmoles) y acetonitrilo anhidro (100 ml) se le añade a 0°C el 5-amino-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (17,8 g, 83,4 mmoles) durante 10 minutos. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h, después a 60°C durante 2 h y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se vierte cuidadosamente sobre una solución acuosa 6,0 N de HCl (100 ml). Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (3 x 300 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en forma de aceite anaranjado (4,6 g, 80 %), que se utiliza sin más purificación. Espectro de masas, m/z = 233,0 (M+1).

Paso 4: obtención del ácido 5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución del 5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (4,60 g, 19,77 mmoles) en metanol (32 ml) y agua (32 ml) se le añade hidróxido de litio (1,10 g, 26,22 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h y se concentra la solución a presión reducida para eliminar el metanol. Se acidifica cuidadosamente el residuo con una solución acuosa 6,0 N de HCl. Se extrae la mezcla resultante con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (1,27 g, 31 %). Espectro de masas, m/z = 205,3 (M+1).

Paso 5: obtención de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico

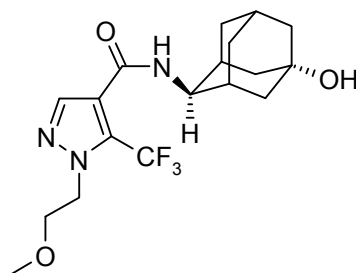
Se disuelve el ácido 5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,270 g, 6,207 mmoles) en una mezcla de cloruro de metileno seco (5 ml) y N,N-dimetilformamida seca (6 ml). A esta solución se le añade la diisopropiletilamina (9,0 ml, 51,67 mmoles) y el tetrafluorborato del O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (2,30 g, 7,64 mmoles). Se mantiene la solución en agitación a temperatura ambiente durante 4 h, a continuación se analiza una parte alícuota por LC-EM, que indica que se ha efectuado una conversión completa en el éster activado. Se añade el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (obtenido en compuesto intermedio 2, 1,30 g, 6,382 mmoles). Se mantiene la solución en agitación durante 24 h, después se interrumpe la reacción con agua (20 ml). Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentran con vacío, obteniéndose un material en bruto. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con un gradiente desde acetato de etilo hasta metanol al 10% en acetato de etilo), de este modo se obtiene la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate (0,756 g, 34,5%). EM-ES-HR m/e calculado para el C₁₇H₂₄ClN₃O₃ (M+H⁺) 353,1579; hallado = 353,1576.

Paso 6: obtención de la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(2-metoxietil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico

A una solución de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,177 g, 0,500 mmoles) y pirazol (0,280 g, 4,113 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (26 ml) se le añade hidruro sódico del 60 % (0,160 g, 4 mmoles). Se calienta la solución a 120°C en un baño precalentado de aceite durante 20 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se interrumpe la reacción con agua (1 ml) y una solución acuosa de NH₄Cl (1 ml). Dado que no se forma precipitado, se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, calentando (~100°C) para eliminar el exceso de N,N-dimetilformamida. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con metanol al 5% en cloruro de metileno), obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(2-metoxietil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico en forma de sólido blanco (0,125 g, 65%). EM-ES-HR m/e calculado para el C₂₀H₂₇N₅O₃ (M+H⁺) 408,2006; hallado = 408,2003.

Ejemplo 74

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(2-metoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: obtención de la (2-metoxietil)-hidrazina

A una solución de hidrazina monohidratada (22 ml, 453,5 mmoles) en etanol (7 ml) se le añaden por goteo a 0°C en un baño de agua-hielo el 1-bromo-2-metoxi-etano (4,0 ml, 42,44 mmoles) durante 20 minutos. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 40 minutos, después se calienta a 45°C en un baño precalentado de aceite durante 12 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra para eliminar el etanol. Se extrae la fase acuosa restante con cloruro de metileno (2 x 100 ml) y éter de dietilo (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran, obteniéndose la (2-metoxietil)-hidrazina en forma de aceite incoloro (2,35 g, 61%).

Paso 2: obtención del 1-(2-metoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de (2-metoxietil)-hidrazina (0,104, 1,15 mmoles) en etanol (2 ml) se le añade el 3-N,N-dimetilamino-2-trifluoracetilacrilato de etilo (compuesto intermedio 4, 0,261 mg, 1,09 mmoles). Se calienta la solución resultante en el microondas a 160°C durante 0,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra para eliminar el etanol. Se disuelve el residuo en cloruro de metileno (50 ml) y lava con agua (20 ml) y salmuera (10 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el 1-(2-metoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (296,1 mg, 99%) en forma de aceite marrón, que se utiliza sin más purificación.

Paso 3: obtención del ácido 1-(2-metoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

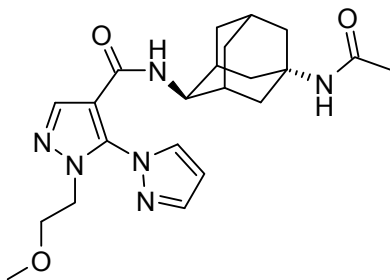
A una solución de 1-(2-metoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,291 g, 1,09 mmoles) en metanol (3 ml) y agua (3 ml) se le añade hidróxido de litio (0,072 g, 1,73 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h y se concentra la solución a presión reducida para eliminar el metanol. Se acidifica cuidadosamente el residuo con una solución acuosa 6,0 N de HCl. Se extrae la mezcla resultante con cloruro de metileno (3 x 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 1-(2-metoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de aceite anaranjado (0,183 g, 71%), que se utiliza sin más purificación. Espectro de masas, m/z = 239,0 (M+1).

Paso 4: obtención de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(2-metoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disuelve el ácido 1-(2-metoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,180 g, 0,756 mmoles) en una mezcla de cloruro de metileno seco (4 ml) y N,N-dimetilformamida seca (1 ml). A esta solución se le añaden la diisopropiletilamina (1,1 ml, 6,31 mmoles) y el tetrafluorborato del O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,280 g, 0,93 mmoles). Se mantiene la solución en agitación a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual se analiza una parte alícuota por LC-EM, que indica que la conversión en el éster activo es completa. Después se añade el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (compuesto intermedio 2, 0,160 g, 0,785 mmoles). Se mantiene la solución en agitación durante 24 h, después de lo cual se interrumpe la reacción con agua (20 ml). Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos y se lavan con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secan con MgSO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un material en bruto en forma de aceite anaranjado. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con un gradiente desde cloruro de metileno hasta metanol del 5% al 10% en acetato de etilo), de este modo se obtiene la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(2-metoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco. (0,073g, 25%). EM-ES-HR m/e calculado para el C₁₈H₂₄F₃N₃O₃ (M+H⁺) 410,1662; hallado = 410,1662.

Ejemplo 75

(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(2-metoxietil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Paso 1: (2-metoxietil)-hidrazina

A una solución de hidrazina monohidratada (89,4 ml, 8,00 moles) en etanol (120 ml) se le añade por goteo a 0°C en un baño de agua-hielo el 1-bromo-2-metoxi-etano (18,8 ml, 0,20 moles) durante 20 minutos. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se agita durante 40 minutos y después se calienta a 45°C en un baño precalentado de aceite durante 12 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra para eliminar el etanol. Se extrae la fase acuosa restante con cloruro de metileno (2 x 100 ml) y éter de dietilo (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran, obteniéndose la (2-metoxietil)-hidrazina en forma de aceite incoloro (8,0 g, 50%).

Paso 2: 5-amino-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de (2-metoxietil)-hidrazina (9,0 g, 99,9 mmoles) en etanol (170 ml) se le añade el (etoximetileno)-cianoacetato de etilo (14,36 g, 84,9 mmoles). Se calienta la solución a reflujo en un baño precalentado de aceite (90°C) durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra para eliminar el etanol. Se disuelve el residuo en cloruro de metileno (~100 ml) y se lava con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el 5-amino-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4 carboxilato de etilo (17,8 g, 98%) en forma de aceite rojo, que se utiliza sin más purificación. Espectro de masas, m/z = 214,0 (M+1).

Paso 3: 5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla de nitrito de t-butilo (17,6 ml, 133,4 mmoles), cloruro cuproso anhidro (13,55 g, 136,9 mmoles) y acetonitrilo anhidro (160 ml) se le añade a 0°C el 5-amino-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (17,8 g, 83,4 mmoles) durante 10 minutos. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h, después a 70°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se vierte cuidadosamente sobre HCl acuoso 6,0 N (85 ml). Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (3 x 150 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el material en bruto en forma de aceite verde. Se purifica el producto por cromatografía de columna a presión reducida para eliminar el metanol. Se acidifica cuidadosamente el residuo con HCl acuoso 6,0 N. Se extrae la mezcla resultante con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (6,93 g, 92%). Espectro de masas, m/z = 205,3 (M+1).

Paso 4: ácido 5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución de 5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (8,51 g, 36,6 mmoles) en metanol (37 ml) y agua (37 ml) se le añade hidróxido de litio (1,21 g, 50,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h y después se concentra la solución a presión reducida para eliminar el metanol. Se acidifica cuidadosamente el residuo con HCl acuoso 6,0 N. Se extrae la mezcla resultante con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (6,93 g, 92%). Espectro de masas, m/z = 205,3 (M+1).

Paso 5: (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico

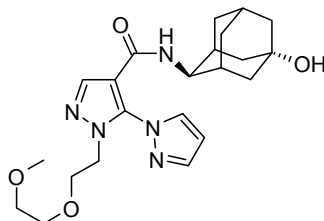
Se disuelve el ácido 5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico (178 mg, 0,870 mmoles) en una mezcla de cloruro de metileno seco (1 ml) y N,N-dimetilformamida seca (3,5 ml). A esta solución se le añade la N,N-diisopropiletilamina (1,21 ml, 7,00 mmoles) y el tetrafluorborato del O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (289 mg, 0,960 mmoles). Se mantiene la solución en agitación a temperatura ambiente durante 4 h, después de lo cual se analiza por LC-EM una parte alícuota del material, que indica la conversión completa en el éster activado. Entonces se añade la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida (obtenida en el ejemplo 43, 200 mg, 0,960 mmoles). Se mantiene la solución en agitación durante 24 h, entonces se interrumpe la reacción con agua (20 ml). Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el material en bruto. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno a metanol al 4% en cloruro de metileno), obteniéndose la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate (174 mg, 50%). EM-ES-HR m/e calculado para el C₁₉H₂₇ClN₄O₃ (M+H⁺) 395,1842; hallado = 395,1845.

Paso 6: (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(2-metoxietil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico

A una solución de la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico (116 mg, 0,300 mmoles) y pirazol (61 mg, 0,90 mmoles) en N-metilpirolidinona (1,5 ml) se le añade hidróxido sódico acuoso (0,100 ml, 1,20 mmoles, al 50% p/p). Se calienta la solución a 120°C en un baño precalentado de aceite durante 12 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se interrumpe con agua (1 ml) y NH₄Cl acuoso (1 ml). Al no producirse precipitación, se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío y calentamiento (~100°C) para eliminar el exceso de NMP. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con metanol al 5% en cloruro de metileno), obteniéndose la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(2-metoxietil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico en forma de sólido blanco (77 mg, 60%). En algunos casos se elimina la NMP residual calentando a 100°C con alto vacío o disolviendo el residuo en acetato de etilo, enjuagando con agua, secando con Na₂SO₄ anhidro, filtrando y concentrando con vacío. EM-ES-HR m/e calculado para el C₂₂H₃₀N₆O₃ (M+H⁺) 427,2452; hallado = 427,2451.

Ejemplo 76

(5-hidroxiadamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(2-metoxietoxi)-etil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Paso 1: [2-(2-metoxietoxi)-etil]-hidrazina

A una solución de hidrazina monohidratada (44,0 ml, 1,00 moles) en etanol (75 ml) se le añade por goteo a 0°C en un baño de agua-hielo el 1-(2-bromoetoxi)-2-metoxietano (13,6 ml, 0,100 moles) durante 20 minutos. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se agita durante 5 minutos y después se calienta a 40°C en un baño precalentado de aceite durante 12 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra para eliminar el etanol. Se extrae la fase acuosa restante con cloruro de metileno (2 x 100 ml) y éter de dietilo (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran, obteniéndose la [2-(2-metoxietoxi)-etil]-hidrazina en forma de aceite ligeramente amarillo (10,29 g, 85%).

Paso 2: 5-amino-1-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de [2-(2-metoxietoxi)-etil]-hidrazina (6,0 g, 44,7 mmoles) en etanol (77 ml) se le añade el (etoximetileno)cianoacetato de etilo (6,43 g, 37,99 mmoles). Se calienta la solución a reflujo en un baño precalentado de aceite (90°C) durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra para eliminar el etanol. Se disuelve el residuo en cloruro de metileno (~100 ml) y se lava con agua (20 ml) y salmuera (10 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el 5-amino-1-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (10,38 g, 99%) en forma de aceite anaranjado, que se utiliza sin más purificación. Espectro de masas, m/z = 258,0 (M+1).

Paso 3: 5-cloro-1-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla de nitrito de t-butilo (8,5 ml, 64,5 mmoles), cloruro cuproso anhidro (6,54 g, 66,1 mmoles) y acetonitrilo anhidro (80 ml) se le añade a 0°C el 5-amino-1-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (10,38 g, 40,3 mmoles) durante 10 minutos. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h, después a 70°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se vierte cuidadosamente sobre HCl acuoso 6,0 N (45 ml). Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (3 x 150 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el material en bruto en forma de aceite. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/hexanos, utilizando un gradiente de 1:3 a 1:0), de este modo se obtiene el 5-cloro-1-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en forma de aceite ligeramente amarillo (3,43 g, 30%). Espectro de masas, m/z = 277,0 (M+1).

Paso 4: ácido 5-cloro-1-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución de 5-cloro-1-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,43 g, 12,39 mmoles) en metanol (12 ml) y agua (12 ml) se le añade hidróxido de litio (415 mg, 17,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h y después se concentra la solución a presión reducida para eliminar el metanol. Se acidifica cuidadosamente el residuo con HCl acuosos 6,0 N. Se extrae la mezcla resultante con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 5-cloro-1-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (2,65 g, 86%). Espectro de masas, m/z = 249,0 (M+1).

Paso 5: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-[2-(metoxietoxi)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico

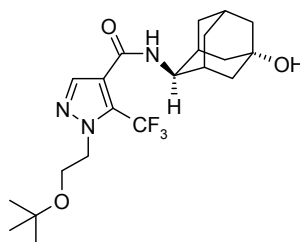
Se disuelve el ácido 5-cloro-1-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico (497 mg, 2,00 mmoles) en una mezcla de cloruro de metileno seco (2 ml) y N,N-dimetilformamida seca (8 ml). A esta solución se le añade la N,N-diisopropiletilamina (2,8 ml, 16,0 mmoles) y el tetrafluorborato del O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (722 mg, 2,40 mmoles). Se mantiene la solución en agitación a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual se analiza una parte alícuota por LC-EM, que indica la conversión completa en el éster activado. Entonces se añade el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (compuesto intermedio 2, 489 mg, 2,40 mmoles). Se mantiene la solución en agitación durante 24 h, entonces se interrumpe la reacción con agua (20 ml). Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el material en bruto. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo hasta metanol al 5% y después al 10% en acetato de etilo), de este modo se obtiene la (5-hidroxiadamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-[2-(metoxietoxi)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (460 mg, 58%). EM-ES-HR m/e calculado para el C₁₉H₂₈ClN₃O₄ (M+H⁺) 398,1841; hallado = 398,1842.

Paso 6: (5-hidroxiadamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico

A una solución de la (5-hidroxiadamantan-2-il)-amida del ácido 5-cloro-1-[2-(metoxietoxi)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico (200 mg, 0,500 mmoles) y pirazol (103 mg, 1,5 mmoles) en N-metilpirrolidinona (3 ml) se le añade hidróxido sódico acuoso (0,200 ml, 3,79 mmoles, 50% p/p). Se calienta la solución a 120°C en un baño precalentado de aceite durante 24 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se interrumpe la reacción con agua (2 ml) y NH₄Cl acuoso (2 ml). Al no registrarse precipitación, se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío y con calentamiento (~100°C) para eliminar el exceso de NMP. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con metanol al 5% en cloruro de metileno), obteniéndose la (5-hidroxiadamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico en forma de aceite incoloro (142 mg, 66%). EM-ES-HR m/e calculado para el C₂₂H₃₁N₅O₄ (M+H⁺) 430,2449; hallado = 430,2449.

Ejemplo 77

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(2-tert-butoxietil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: 2-(2-bromoetoxi)-2-metilpropano

En un matraz de alta presión con varilla agitadora se introducen el 2-bromoetanol (14,1 ml, 200 mmoles), cloruro de metileno (35 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1 ml). Se enfría el matraz a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. En un matraz separado, enfriado a -78°C , se condensa el 2-metilpropeno (~50 ml). Entonces se introduce el 2-metilpropeno en el matraz que contiene el 2-bromoetanol. Se sella el matraz y se agita a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación se enfría el matraz a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Se abre el matraz y se vierte cuidadosamente sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 50 ml) y hexanos (1 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran, obteniéndose el 2-(2-bromoetoxi)-2-metilpropano en forma de aceite incoloro (35 g, 97%).

Paso 2: (2-tert-butoxietil)-hidrazina

A una solución de hidrazina monohidratada (36,0 ml, 0,750 moles) en etanol (70 ml) se le añade por goteo a 0°C en un baño de agua-hielo el 2-(2-bromoetoxi)-2-metilpropano (12,1 ml, 0,075 moles) durante 20 minutos. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se agita durante 5 minutos y se calienta a 40°C en un baño precalentado de aceite durante 4 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra para eliminar el etanol. A este matraz se le añade agua (20 ml) y se extrae la fase acuosa con éter de dietilo (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran, obteniéndose la (2-tert-butoxietil)-hidrazina en forma de aceite incoloro (6,05 g, 61%).

Paso 3: 1-(2-tert-butoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de (2-tert-butoxietil)-hidrazina (260 mg, 1,96 mmoles) en etanol (4 ml) se le añade 3-N,N-dimetilamino-2-trifluoracetilacrilato de etilo (compuesto intermedio 4, 400 mg, 1,67 mmoles). Se calienta la solución a reflujo en un baño precalentado de aceite (90°C) durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra para eliminar el etanol. Se disuelve el residuo en cloruro de metileno (50 ml) y se lava con agua (20 ml) y salmuera (10 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el 1-(2-tert-butoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (620 mg, >99%) en forma de aceite anaranjado, que se utiliza sin más purificación. Espectro de masas, $m/z = 309,2$ ($M+1$).

Paso 4: ácido 1-(2-tert-butoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

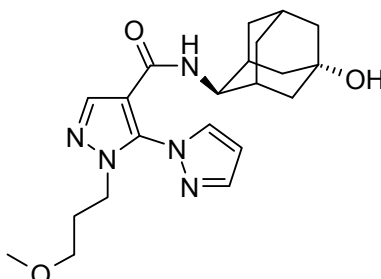
A una solución de 1-(2-tert-butoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (620 mg, 2,0 mmoles) en metanol (2 ml) y agua (2 ml) se le añade hidróxido de litio (67 mg, 2,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 h y después se concentra la solución a presión reducida para eliminar el metanol. Se acidifica cuidadosamente el residuo con HCl acuoso 6,0 N. Se extrae la mezcla resultante con cloruro de metileno (2 x 30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 1-(2-tert-butoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de aceite rojo (425 mg, 75%), que se utiliza sin más purificación.

Paso 5: (5-hidroxiadamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(2-tert-butoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disuelve el ácido 1-(2-tert-butoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (425 mg, 1,51 mmoles) en una mezcla de cloruro de metileno seco (1,5 ml) y N,N-dimetilformamida seca (6 ml). A esta solución se le añade la N,N-diisopropiletilamina (2,1 ml, 12,0 mmoles) y el tetrafluorborato del O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (548 mg, 1,82 mmoles). Se mantiene la solución en agitación a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual se analiza una parte alícuota por LC-EM, que indica la conversión completa en el éster activado. Entonces se añade el clorhidrato del trans-4-aminoadamantan-1-ol (compuesto intermedio 2, 370 mg, 1,82 mmoles). Se mantiene la solución en agitación durante 24 h, entonces se interrumpe la reacción con agua (20 ml). Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos y se lavan con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el material en bruto. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno hasta metanol al 5% y después al 10% en cloruro de metileno), obteniéndose la (5-hidroxiadamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(2-tert-butoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco. Se recrystaliza el sólido blanco en éter de dietilo caliente, cloruro de metileno y metanol (99/1/0,1), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (135 mg, 21%). EM-ES-HR m/e calculado para el $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ ($M+H^+$) 430,2312; hallado = 430,2314.

Ejemplo 78

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(3-metoxipropil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Paso 1: hidrazinacarboxilato de tert-butilo

A una solución de carbazato de tert-butilo (10,0 g, 75,6 mmoles) en acetona (75 ml, 1,0 moles) se le añade sulfato magnésico anhidro (~2,0 g) y 10 gotas de ácido acético glacial. Se calienta la solución a reflujo en un baño precalentado de aceite (~85°C) durante 1 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el hidrazinacarboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (12,0 g, 92%). Espectro de masas, $m/z = 173,3$ ($M+1$).

Paso 2: N'-isopropilideno-N-(3-metoxipropil)-hidrazinacarboxilato de tert-butilo

A una solución de hidrazinacarboxilato de tert-butilo (4,67 g, 27,16 mmoles) en tolueno (90 ml) se le añade hidróxido potásico pulverizado (1,98 g, 35,3 mmoles) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (904 mg, 2,72 mmoles). Se calienta la solución a 50°C en un baño precalentado de aceite y se le añade por goteo el 1-bromo-3-metoxipropano (3,67 ml, 32,6 mmoles) durante 45 minutos. Se calienta la solución a 80°C durante 3 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se lava con agua (3 x 150 ml), hasta que la fase acuosa sea neutra. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el N'-isopropilideno-N-(3-metoxipropil)-hidrazinacarboxilato de tert-butilo en forma de aceite viscoso (6,49 g, 98%), que se utiliza sin más purificación. Espectro de masas, $m/z = 245,4$ ($M+1$).

Paso 3: diclorhidrato de la (3-metoxipropil)-hidrazina

A una solución de N'-isopropilideno-N-(3-metoxipropil)-hidrazinacarboxilato de tert-butilo (6,49 g, 26,6 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade ácido clorhídrico 2,0N (27 ml). Se calienta la solución a reflujo (~80°C) en un baño precalentado de aceite durante 3 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se concentra con vacío para eliminar el tetrahidrofurano. A la fase acuosa se le añade tolueno (200 ml) y se elimina el agua por concentración con vacío (se repite esta operación 2 veces más), obteniéndose el diclorhidrato de la (3-metoxipropil)-hidrazina (4,65 g, 96%) en forma de sólido pegajoso de color ligeramente amarillo, que se utiliza sin más purificación.

Paso 4: 5-amino-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución del diclorhidrato de (3-metoxipropil)-hidrazina (4,5 g, 25,4 mmoles) y acetato sódico (4,6 g, 56,0 mmoles) en etanol (38 ml) se le añade el (etoximetileno)ciano-acetato de etilo (3,89 g, 23,0 mmoles). Se calienta la solución a reflujo en un baño precalentado de aceite (90°C) durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra para eliminar el etanol. Se disuelve el residuo en cloruro de metileno (~100 ml) y se lava con agua (30 ml). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el 5-amino-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5,01 g, 96%) en forma de aceite anaranjado, que se utiliza sin más purificación. Espectro de masas, $m/z = 228,4$ ($M+1$).

Paso 5: 5-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla de 5-amino-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5,22 g, 23,0 mmoles) en acetonitrilo seco (46 ml) se le añade cloruro cuproso anhidro (3,73 g, 37,7 mmoles) y ácido acético (2,6 ml, 46,0 mmoles). Se enfría la mezcla a 0°C en un baño de agua-hielo, después de lo cual se le añade nitrito de tert-butilo (4,9 ml, 36,8 mmoles) durante 10 minutos. Se deja calentar la solución a temperatura ambiente y se agita durante 4 h. A esta solución se le añade cuidadosamente ácido clorhídrico 6,0N (20 ml). Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el material en bruto. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con una mezcla 1:1 de acetato de etilo/hexanos), obteniéndose el 5-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,71 g, 30%) en forma de aceite anaranjado. Espectro de masas, $m/z = 247,3$ ($M+1$).

Paso 6: ácido 5-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución de 5-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,71 g, 7,0 mmoles) en metanol (7 ml) y agua (7 ml) se le añade hidróxido de litio (235 mg, 9,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h y después se concentra la solución a presión reducida para eliminar el metanol. Se acidifica cuidadosamente el residuo con HCl acuoso 6,0 N. Se extrae la mezcla resultante con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 5-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido anaranjado (1,35 g, 88%). Espectro de masas, m/z = 219,3 (M+1).

Paso 7: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-carboxílico

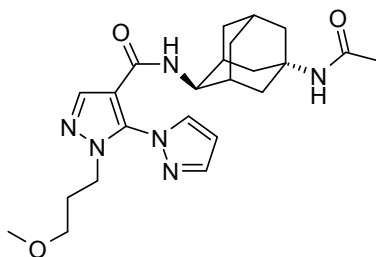
Se disuelve el ácido 5-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2,29 mmoles) en una mezcla de cloruro de metileno seco (2,3 ml) y N,N-dimetilformamida seca (9 ml). A esta solución se le añaden la N,N-diisopropiletilamina (3,2 ml, 18,32 mmoles) y el tetrafluorborato del O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (827 mg, 2,75 mmoles). Se mantiene la solución en agitación a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual se analiza una parte alícuota por LC-EM, que indica la conversión completa en el éster activado. Entonces se añade el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (compuesto intermedio 2, 606 mg, 2,97 mmoles). Se mantiene la solución en agitación durante 24 h, después se interrumpe la reacción con agua (20 ml). Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos y se lavan con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el material en bruto. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 75% en hexanos hasta acetato de etilo), obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (452 mg, 53%). EM-ES-HR m/e calculado para el C₁₈H₂₆ClN₃O₃ (M+H⁺) 368,1736; hallado = 368,1733.

Paso 8: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(3-metoxipropil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico

A una solución de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 5-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-carboxílico (200 mg, 0,544 mmoles) y pirazol (74 mg, 1,09 mmoles) en N-metilpirrolidinona (3,5 ml) se le añade hidróxido sódico (87 mg, 2,18 mmoles) y agua (0,1 ml). Se calienta la solución a 120°C en un baño precalentado de aceite durante 16 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se interrumpe la reacción con agua (1 ml) y NH₄Cl acuoso (1 ml). Al no producirse precipitación, se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío y calentamiento (~100°C) para eliminar el exceso de NMP. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con metanol al 5% en cloruro de metileno), obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(3-metoxipropil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico en forma de sólido blanco (108 mg, 50%). En algunos casos se elimina la NMP residual por calentamiento a 100°C con alto vacío o disolviendo el residuo en acetato de etilo, enjuagando con agua, secando con Na₂SO₄ anhidro, filtrando y concentrando con vacío. EM-ES-HR m/e calculado para el C₂₁H₂₉N₅O₃ (M+H⁺) 400,2343; hallado = 400,2342.

Ejemplo 79

(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(3-metoxipropil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Paso 1: (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(2-metoxipropil)-1H-pirazol-4-carboxílico

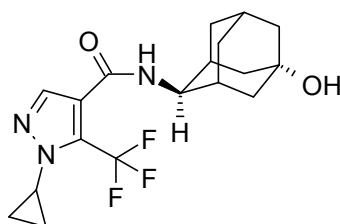
Se disuelve el ácido 5-cloro-1-(2-metoxipropil)-1H-pirazol-4-carboxílico (obtenido en el ejemplo 78, paso 6; 190 mg, 0,872 mmoles) en una mezcla de cloruro de metileno seco (1 ml) y N,N-dimetilformamida seca (4 ml). A esta solución se le añaden la diisopropiletilamina (1,4 ml, 8,00 mmoles) y el tetrafluorborato del O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (290 mg, 0,960 mmoles). Se mantiene la solución en agitación a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual se analiza una parte alícuota por LC-EM, que indica la conversión completa en el éster activado. Entonces se añade la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida (obtenida en el ejemplo 43, 200 mg, 0,960 mmoles). Se mantiene la solución en agitación durante 24 h, entonces se interrumpe la reacción con agua (20 ml). Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el material en bruto. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno a metanol al 5% en cloruro de metileno), de este modo se obtiene la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(2-metoxipropil)-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco fofo (200 mg, 56%). EM-ES-HR m/e calculado para el C₂₀H₂₉ClN₄O₃ (M+H⁺) 409,2001; hallado = 409,2002.

Paso 2: (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(3-metoxipropil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico

A una solución de la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido 5-cloro-1-(2-metoxipropil)-1H-pirazol-4-carboxílico (232 mg, 0,57 mmoles) y pirazol (155 mg, 2,27 mmoles) en N-metilpirolidinona (2,5 ml) se le añade hidróxido sódico acuoso (0,300 ml, 5,68 mmoles, 50% p/p). Se calienta la solución a 120°C en un baño precalentado de aceite durante 24 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se interrumpe la reacción con agua (1 ml) y NH₄Cl acuoso (1 ml). Al no ocurrir precipitación, se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran con vacío y calentamiento (~100°C) para eliminar el exceso de NMP. Se purifica el producto por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con metanol al 5% en cloruro de metileno), obteniéndose la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(3-metoxipropil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico en forma de sólido blanco (170 mg, 69%). En algunos casos se elimina la NMP residual calentando a 100°C con alto vacío o disolviendo el residuo en acetato de etilo, enjuagando con agua, secando con Na₂SO₄ anhidro, filtrando y concentrando con vacío. EM-ES-HR m/e calculado para el C₂₃H₃₂N₆O₃ (M+H⁺) 441,2609; hallado = 441,2609.

Ejemplo 80

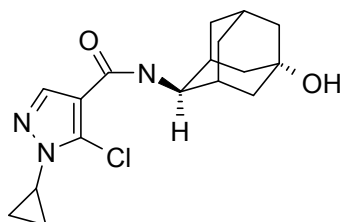
(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclopropil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico



Se disuelve el ácido ciclopropil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 6, 291 mg, 1,33 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (12 ml) y DMF seca (3 ml) y se le añade el TSTU (481 mg, 1,6 mmoles). A la mezcla anterior se le añade la DIPEA (1,4 ml, 8 mmoles). Después se agita la mezcla durante 2 h y se le añade el trans-4-amino-adamantan-1-ol (268 mg, 1,6 mmoles, compuesto intermedio 2). Después de agitar durante una noche se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por HPLC preparativa en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 100 % en agua, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclopropil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (254 mg, 52%). EM-LR m/z calculado para el C₁₈H₂₂F₃N₃O₂ (M+H⁺) 370,2; hallado = 370,2.

Ejemplo 81

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: síntesis de una mezcla de 5-amino-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 3-amino-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se agita y se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una mezcla que contiene clorhidrato de ciclopropil-hidrazina (compuesto intermedio 5, sin más purificación; 3,65 g, 33,67 mmoles), (etoximetileno)-cianoacetato de etilo (5,69 g, 33,67 mmoles) y acetato sódico anhidro (2,03 g, 33,67 mmoles) en 60 ml de etanol. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se le añaden agua y diclorometano. Se separa la fase acuosa y se extrae tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con agua y una solución de salmuera, se secan con sulfato sódico y se filtran. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash, eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 2% en diclorometano, obteniéndose una mezcla de 5-amino-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (eluido en primer lugar) y 3-amino-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (eluido algo más tarde) (dos isómeros: total 2,03 g, 31%), que se utiliza como mezcla sin más separación. EM-LR m/z calculado para el C₉H₁₃N₃O₂ (M+H⁺) 196,1; hallado = 196,1.

Paso 2: síntesis de una mezcla de 5-cloro-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 3-cloro-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla de nitrito de t-butilo (2,03 ml, 15,38 mmoles), cloruro cuproso (1,52 g, 15,38 mmoles) y acetonitrilo anhidro (30 ml) se le añade a 0°C la solución de la mezcla de 5-amino-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 3-amino-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (del paso anterior) en acetonitrilo anhidro (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h y después a 60°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre HCl 6N (20 ml) y se extrae con diclorometano. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío, se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 10 al 20 % en hexanos, después acetato de etilo al 20 % en hexanos, obteniéndose el 5-cloro-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (eluido en primer lugar, 296 mg, 13%) y 3-cloro-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (eluido en segundo lugar, 159 mg, 7%). EM-LR m/z calculado para el C₉H₁₁ClN₂O₂ (M+H) 215,1; hallado = 215,1.

Paso 3: síntesis del ácido de 5-cloro-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico

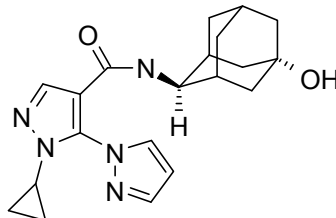
A una solución de 5-cloro-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (296 mg, 1,38 mmoles) en metanol (15 ml) y agua (15 ml) se le añade LiOH (40 mg, 1,66 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche y se concentra a presión reducida para eliminar el metanol. Se diluye el residuo con agua, se acidifica a pH = 2 con HCl concentrado y se extrae con acetato de etilo. Se concentran los extractos orgánicos con vacío, obteniéndose el ácido 5-cloro-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (242 mg, 93%), que se utiliza sin más purificación.

Paso 4: síntesis de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disuelve el ácido 5-cloro-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (242 mg, 1,3 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (8 ml) y DMF seca (2 ml) y se le añade el TSTU (318 mg, 1,56 mmoles). A la mezcla anterior se le añade la DIPEA (1,4 ml, 7,8 mmoles). Después se agita la mezcla durante 2 h y se añade el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (318 mg, 1,56 mmoles, compuesto intermedio 2). Después de agitar durante una noche se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por HPLC preparativa en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 90% en agua, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (200 mg, 46%). EM-LR m/z calculado para el C₁₇H₂₂ClN₃O₂ (M+H) 336,1; hallado = 336,1.

Ejemplo 82

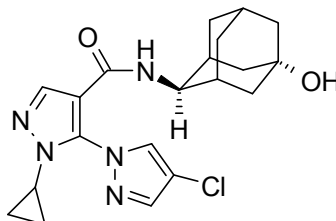
(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclopropil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



En atmósfera de nitrógeno se añade a 0°C hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral; 115 mg, 2,86 mmoles) a una solución de pirazol (195 mg, 2,86 mmoles) en DMF seca (25 ml) en un baño de agua-hielo y se calienta la mezcla a 40 °C durante 1 h. Se añade la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (120 mg, 0,36 mmoles), se calienta la mezcla a 110°C durante 48 horas y después se enfría. Después de evaporar la DMF con vacío, se añaden agua y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 60% en agua, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclopropil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (126 mg, 95%). EM-LR m/z calculado para el C₂₀H₂₅N₅O₂ (M+H) 368,2; hallado = 368,2.

Ejemplo 83

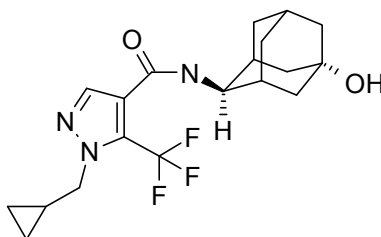
(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-cloro-2'-ciclopropil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



En atmósfera de nitrógeno se añade a 0°C el hidruro sódico (al 60 % en aceite; 57 mg, 1,43 mmoles) a una solución de 4-cloro-pirazol (148 mg, 1,43 mmoles) en DMF seca (25 ml) en un baño de agua-hielo y se calienta la mezcla a 40 °C durante 1 h. Se añade la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 0,18 mmoles), se calienta la mezcla a 110°C durante una noche y después se enfría. Una vez evaporada la DMF con vacío, se añaden agua y diclorometano. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 90% en agua, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-cloro-2'-ciclopropil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (56 mg, 77%). EM-LR m/z calculado para el C₂₀H₂₄ClN₅O₂ (M+H) 402,2; hallado = 402,2.

Ejemplo 84

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclopropilmetil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: síntesis de la ciclopropilmetil-hidrazina

Se añade por goteo a temperatura ambiente el bromometil-ciclopropano (7,5 g, 55,6 mmoles) a la hidrazina hidratada (13,9 g, 277 mmoles) durante 20 minutos con agitación. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se calienta la mezcla a 50°C y se agita durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se extrae tres veces con éter. Se reúnen las fases etéreas y se concentran con vacío, obteniéndose la ciclopropilmetil-hidrazina (3,2 g, 67%) en forma de aceite incoloro, que se utiliza sin más purificación.

Paso 2: síntesis del 1-ciclopropilmetil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se añaden sucesivamente la trietilamina (0,35 ml, 2,52 mmoles) y la ciclopropilmetil-hidrazina (72 mg, 0,84 mmoles) a una solución de 3-N,N-dimetilamino-2-trifluoracetilacrilato de etilo (compuesto intermedio 4, 200 mg, 0,84 mmoles) en etanol (4 ml) en un tubo de 10 ml del tipo Personal Chemistry Microwave Process Tube (Biotage AB, Suecia). Se sella el tubo con un septo y se calienta a 160°C durante 30 minutos por irradiación de microondas de una potencia de 150 W en un aparato del tipo Personal Chemistry Microwave Synthesis System (Biotage AB, Suecia). Se evapora el etanol a presión reducida. Se reparte la mezcla remanente entre diclorometano y agua y se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se purifican por HPLC en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 90% en agua, obteniéndose el 1-ciclopropilmetil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (120 mg, 54%). EM-LR m/z calculado para el C₁₁H₁₄F₃N₂O₂ (M+) 263,1; hallado = 263,1.

Paso 3: síntesis del ácido 1-ciclopropilmetil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

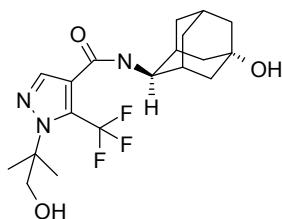
A una solución del 1-ciclopropilmetil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (120 mg, 0,46 mmoles) en metanol (5 ml) y agua (5 ml) se le añade el LiOH (13 mg, 0,54 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche y después se concentra la solución a presión reducida para eliminar el metanol. Se diluye el residuo con agua y se acidifica la solución a pH = 2 con HCl concentrado. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo tres veces. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 1-ciclopropilmetil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 93%), que se utiliza sin más purificación.

Paso 4: síntesis de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclopropilmetil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

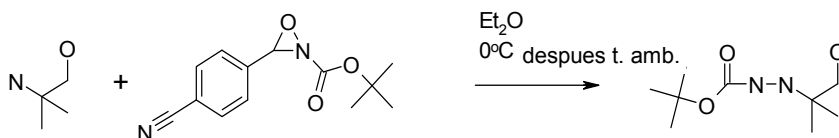
Se disuelve el ácido ciclopropilmetil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,43 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (12 ml) y DMF seca (3 ml) y se le añade el TSTU (151 mg, 0,52 mmoles). A la mezcla anterior se le añade la DIPEA (0,45 ml, 2,58 mmoles). Después se agita la mezcla durante 2 h y se le añade el trans-4-amino-adamantan-1-ol (87 mg, 0,53 mmoles, compuesto intermedio 2). Después de agitar durante una noche se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por HPLC prep. en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 2 al 60% en agua, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclopropilmetil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (26 mg, 16%). EM-LR m/z calculado para el C₁₉H₂₄F₃N₃O₂ (M+H) 384,2; hallado = 384,2.

Ejemplo 85

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

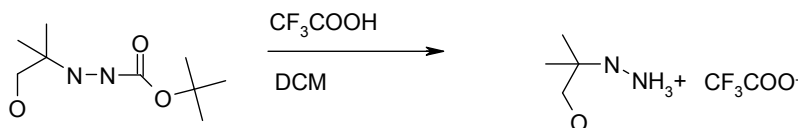


Paso 1: síntesis del N'-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-hidrazinacarboxilato de tert-butilo



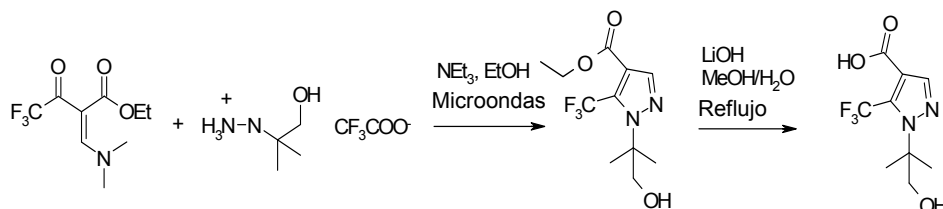
Se añade a temperatura ambiente una solución de la N-(tert-butoxycarbonyl)-3-(4-cianofenil)-oxaziridina (CAS nº 150884-56-3, suministrado por Acros, 5,17 g, 21 mmoles) en éter de dietilo anhidro (20 ml) a una solución de 2-amino-2-metil-propan-1-ol (1,78 g, 20 mmoles) en éter de dietilo anhidro (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evapora el éter de dietilo a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de metanol del 3 al 5% en diclorometano, obteniéndose el N'-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-hidrazinacarboxilato de tert-butilo (1,63 g, 40%), que se utiliza sin más purificación.

Paso 2: síntesis de la sal trifluoracetato del 2-hidrazino-2-metil-propan-1-ol



Se añade el ácido trifluoracético (4 ml) a una solución de N'-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-hidrazinacarboxilato de tert-butilo (490 mg, 2,4 mmoles) en diclorometano (4 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose la sal trifluoracetato del 2-hidrazino-2-metil-propan-1-ol (520 mg, rendimiento cuantitativo), que se utiliza sin más purificación.

Paso 3: síntesis del 1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Se añaden sucesivamente la trietilamina (1,6 ml, 12 mmoles) y la sal trifluoracetato del 2-hidrazino-2-metil-propan-1-ol (520 mg, 2,4 mmoles) a una solución de 3-N,N-dimetilamino-2-trifluoroacetilacrilato de etilo (compuesto intermedio 4, 574 mg, 2,4 mmoles) en etanol (8 ml) en un tubo de 25 ml del tipo Personal Chemistry Microwave Process Tube (Biotage AB, Suecia). Se sella el tubo con un tubo de septo y se calienta a 160°C durante 1 hora por irradiación de microondas de una potencia de 150 W utilizando un aparato del tipo Personal Chemistry Microwave Synthesis System (Biotage AB, Suecia). Se evapora el etanol a presión reducida. Se reparte la mezcla remanente entre diclorometano y agua y se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se purifican por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 40 % en hexanos, después acetato de etilo al 40 % en hexanos, obteniéndose 1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (328 mg, 49%). EM-LR m/z calculado para el C₁₁H₁₅F₃N₂O₃ (M+H) 281,1; hallado = 281,1.

Paso 4: síntesis del ácido 1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

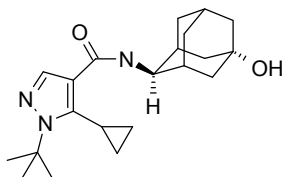
A una solución de 1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (328 mg, 1,17 mmoles) en metanol (5 ml) y agua (5 ml) se le añade LiOH (34 mg, 1,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche y se concentra la solución a presión reducida para eliminar el metanol. Se diluye el residuo con agua y la solución se acidifica a pH = 2 con HCl concentrado. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo tres veces. Se reúnen los extractos orgánicos y se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (280 mg, 95%), que se utiliza sin más purificación.

Paso 5: síntesis de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

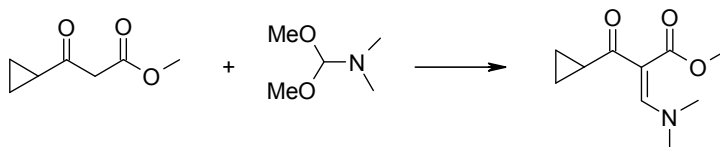
Se disuelve el ácido 1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (280 mg, 1,1 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (12 ml) y DMF seca (3 ml) y se le añade el TSTU (403 mg, 1,3 mmoles). A la mezcla anterior se le añade la DIPEA (1,2 ml, 6,6 mmoles). Después se agita la mezcla durante 2 h y se le añade el trans-4-amino-adamantan-1-ol (217 mg, 1,3 mmoles, compuesto intermedio 2). Después de agitar durante una noche se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por HPLC preparativa en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 40% en agua, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (230 mg, 52%). EM-LR m/z calculado para el $C_{19}H_{26}F_3N_3O_3$ (M+H) 402,2; hallado = 402,2.

Ejemplo 86

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: síntesis del 2-ciclopropanocarbonil-3-dimetilamino-acrilato de metilo



Se calienta a 75°C durante 2 h una mezcla de 3-ciclopropil-3-oxo-propionato de metilo (15 g, 106 mmoles) y dimetilacetal de la N,N-dimetilformamida (14,7 ml, 111 mmoles).

Se concentra la mezcla en bruto con alto vacío, obteniéndose el 2-ciclopropanocarbonil-3-dimetilamino-acrilato de metilo en bruto (20,4 g, 91%), que se utiliza sin más purificación.

Paso 2: síntesis del 1-tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Se añaden sucesivamente la trietilamina (4,8 ml, 34,2 mmoles) y el clorhidrato de la tert-butil-hidrazina (1,4 g, 11,4 mmoles) a una solución de 2-ciclopropanocarbonil-3-dimetilamino-acrilato de metilo en bruto (2,4 g, 11,4 mmoles) en etanol (24 ml). Se mezcla bien la suspensión resultante y se divide en partes iguales en dos tubos de 25 ml del tipo Personal Chemistry Microwave Process Tubes (Biotage AB, Suecia). Se sellan los tubos con un septo y se calientan a 160°C durante 30 minutos por irradiación de microondas de potencia 150 W utilizando un sistema del tipo Personal Chemistry Microwave Synthesis System (Biotage AB, Suecia). Se reúnen las mezclas reaccionantes de los dos tubos y se evapora el etanol a presión reducida. Se reparte la mezcla remanente entre diclorometano y agua y se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se purifican por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 10 al 20 % en hexanos, después acetato de etilo al 20 % en hexanos, obteniéndose el 1-tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (921 mg, 36%). EM-LR m/z calculado para el $C_{12}H_{18}N_2O_2$ (M+H) 223,1; hallado = 223,1.

Paso 3: síntesis del ácido 1-tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico

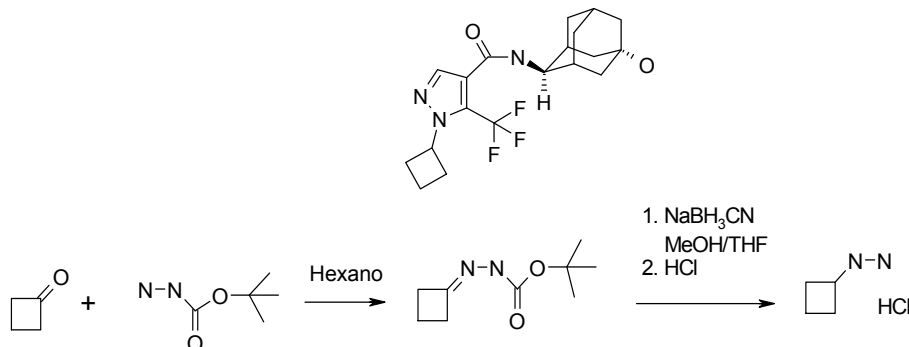
A una solución del 1-tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (921 mg, 4,14 mmoles) en metanol (15 ml) y agua (15 ml) se le añade el LiOH (119 mg, 4,97 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche y se concentra la solución a presión reducida para eliminar el metanol. Se diluye el residuo con agua y la solución se acidifica a pH = 2 con HCl concentrado. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo tres veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 1-tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (789 mg, 92%), que se utiliza sin más purificación.

Paso 4: síntesis de la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disuelve el ácido tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (200 mg, 0,96 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (8 ml) y DMF seca (2 ml) y se le añade el TSTU (349 mg, 1,16 mmoles). A la mezcla anterior se le añade la DIPEA (1 ml, 5,76 mmoles). Después se agita la mezcla durante 2 h y se le añade el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (236 mg, 1,16 mmoles, compuesto intermedio 2). Después de agitar durante una noche se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por HPLC prep. en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 2 al 70% en agua, obteniéndose la (trans-5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (129 mg, 38%). EM-LR m/z calculado para el $C_{21}H_{31}N_3O_2$ (M+H) 358,3; hallado = 358,2.

Ejemplo 87

(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclobutil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



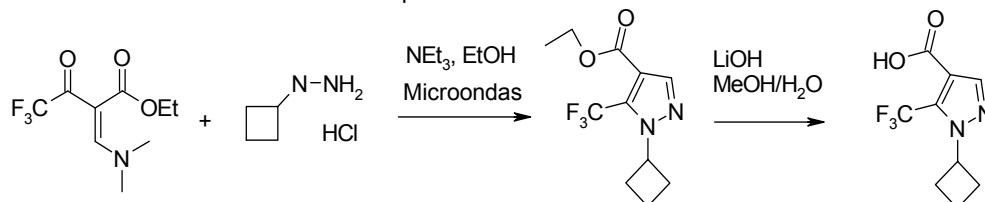
Paso 1: síntesis del N'-ciclobutilideno-hidrazinacarboxilato de tert-butilo

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 2 horas una mezcla reaccionante de ciclobutanona (15 g, 214 mmoles) e hidrazinacarboxilato de tert-butilo (28,3 g, 214 mmoles) en hexano (225 ml). Al enfriar se forma un precipitado y se filtra el sólido con vacío. Se añaden isopropanol (10 ml) y hexano (100 ml) al sólido, se introduce la mezcla en un evaporador rotatorio, donde se expone al vacío hasta que se forma una suspensión. Después de filtrar se lava el sólido con hexano dos veces y se seca con vacío, obteniéndose el N'-ciclobutilideno-hidrazinacarboxilato de tert-butilo (32 g, 81%) en forma de sólido blanco, que se utiliza sin más purificación.

Paso 2: síntesis del clorhidrato de la ciclobutilhidrazina

A una mezcla del N'-ciclobutilideno-hidrazinacarboxilato de tert-butilo (2 g, 10,8 mmoles) en metanol anhidro (12 ml) y THF anhidro (9 ml) se le añade el cianoborhidruro sódico (860 mg, 13 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 30 minutos, después se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 20 minutos. Se añade por goteo HCl 6N (4,6 ml) a la mezcla reaccionante. Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 30 minutos. Se enfría la mezcla y se separan las sales por filtración. Se concentra con vacío el líquido filtrado resultante. Se prepara una suspensión del residuo con isopropanol y se enfría en un baño de agua-hielo. Se añade hexano y se introduce la mezcla en un evaporador rotatorio, donde se expone al vacío hasta formar una suspensión. Se filtra y se lava con hexano, obteniéndose el clorhidrato de la ciclobutilhidrazina (1,26 g, 95%) en forma de sólido blanco, que se utiliza sin más purificación.

Paso 3: síntesis del 1-ciclobutil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Se añaden sucesivamente la trietilamina (0,35 ml, 2,52 mmoles) y el clorhidrato de la ciclobutilhidrazina (200 mg, 0,84 mmoles) a una solución de 3-N,N-dimetilamino-2-trifluoracetilacrilato de etilo (compuesto intermedio 4, 200 mg, 0,84 mmoles) en etanol (4 ml) en un tubo de 10 ml del tipo Personal Chemistry Microwave Process Tube (Biotage AB, Suecia). Se sella el tubo con un septo y se calienta a 160°C durante 30 por irradiación de microondas de 150 W de potencia empleando un sistema del tipo Personal Chemistry Microwave Synthesis System (Biotage AB, Suecia). Se evapora el etanol a presión reducida. Se reparte la mezcla remanente entre diclorometano y agua y se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se purifican por HPLC en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 40 al 80% en agua, obteniéndose el 1-ciclobutil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (117 mg, 53%). EM-LR m/z calculado para el $C_{11}H_{14}F_3N_2O_2$ (M+) 263,1; hallado = 263,1.

Paso 4: síntesis del ácido 1-ciclobutil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución del 1-ciclobutil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (117 mg, 0,45 mmoles) en metanol (5 ml) y agua (5 ml) se le añade el LiOH (13 mg, 0,54 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante una noche y se concentra la solución a presión reducida para eliminar el metanol. Se diluye el residuo con agua y la solución se acidifica a pH = 2 con HCl concentrado. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo tres veces.

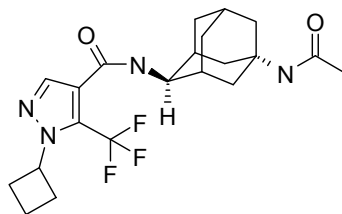
Se reúnen los extractos orgánicos, se concentran con vacío, obteniéndose el ácido 1-ciclobutil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (93 mg, 89%), que se utiliza sin más purificación.

Paso 5: (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclobutil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disuelve el ácido ciclobutil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (73 mg, 0,31 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (8 ml) y DMF seca (2 ml) y se le añade el TSTU (205 mg, 0,68 mmoles). A la mezcla anterior se le añade la DIPEA (0,32 ml, 1,86 mmoles). Después se agita la mezcla durante 2 h y se le añade el clorhidrato del trans-4-amino-adamantan-1-ol (77 mg, 0,38 mmoles, compuesto intermedio 2). Después de agitar durante una noche se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por HPLC preparativa en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 75% en agua, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclobutil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (54 mg, 45%). EM-LR m/z calculado para el $C_{19}H_{24}F_3N_3O_2$ (M+H) 384,2; hallado = 384,2.

Ejemplo 88

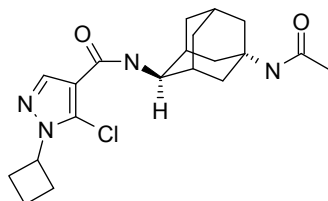
(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclobutil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico



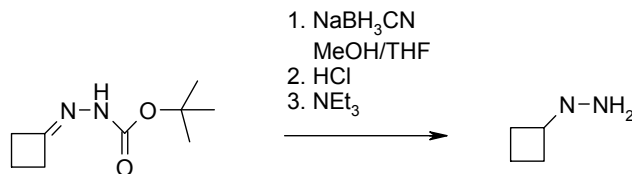
Se disuelve el ácido ciclobutil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 87, Paso 4, 100 mg, 0,43 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (8 ml) y DMF seca (2 ml) y se le añade el TSTU (285 mg, 0,95 mmoles). A la mezcla anterior se le añade la DIPEA (0,45 ml, 2,58 mmoles). Después se agita la mezcla durante 3 h y se le añade la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida (107 mg, 0,51 mmoles obtenida en el ejemplo 43). Después de agitar durante una noche se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por HPLC preparativa en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 90% en agua, obteniéndose la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclobutil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico (104 mg, 57%). EM-LR m/z calculado para el $C_{21}H_{27}F_3N_4O_2$ (M+H) 425,2; hallado = 425,2.

Ejemplo 89

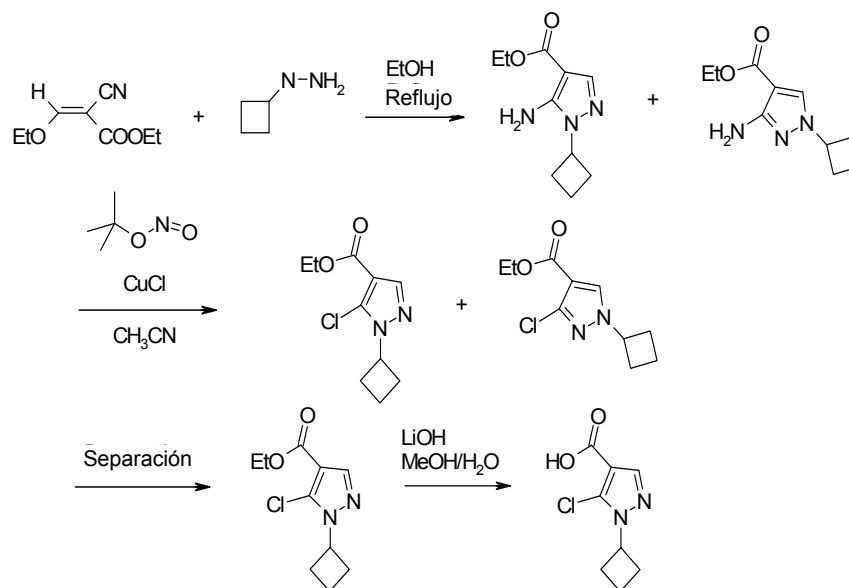
(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: síntesis de la ciclobutil-hidrazina



A una mezcla de N'-ciclobutilideno-hidrazinacarboxilato de tert-butilo (24 g, 130 mmoles) en metanol anhidro (180 ml) y THF anhidro (120 ml) se le añade el cianoborhidruro sódico (10,3 g, 156 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 1 hora, después se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. Se añade por goteo HCl 6N (56 ml) a la mezcla reaccionante. Se mantiene la mezcla en reflujo durante 1 h. Se enfría la mezcla y se separan los sólidos por filtración. Se concentra el líquido filtrado resultante con vacío. Se trata el residuo con trietilamina, para formar una mezcla ligeramente básica, que se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa separada se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío, obteniéndose la ciclobutil-hidrazina en bruto (11 g, 98%) en forma de aceite, que se utiliza sin más purificación.



Paso 2: síntesis de una mezcla de 5-amino-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 3-amino-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se agita y se mantiene en reflujo durante una noche una mezcla que contiene la ciclobutil-hidrazina en bruto (del paso anterior, sin más purificación; 3,5 g, 40,8 mmoles) y (etoximetileno)-cianoacetato de etilo (6,9 g, 40,8 mmoles) en etanol (140 ml). Se enfría la solución a temperatura ambiente y se diluye la mezcla con agua y diclorometano. La fase acuosa separada se extrae tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una solución de salmuera, se secan con sulfato sódico y se filtran. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de metanol del 0 al 2% en diclorometano, obteniéndose una mezcla de 5-amino-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (eluido en primer lugar) y 3-amino-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (eluido un poco más tarde) (dos isómeros: total 5,4 g, 63 %), que se utiliza como mezcla sin más separación. EM-LR m/z calculado para el $C_{10}H_{15}N_3O_2$ (M+H) 210,1; hallado = 210,1.

Paso 3: síntesis del 5-cloro-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 3-cloro-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla de nitrito de tert-butilo (5,1 ml, 38,7 mmoles), cloruro cuproso (3,8 g, 38,7 mmoles) y acetonitrilo anhidro (100 ml) se le añade a 0°C una mezcla de 5-amino-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 3-amino-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (del paso anterior, sin más purificación) en acetonitrilo anhidro (50 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h y después a 60°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre HCl 6N (50 ml) y se extrae con diclorometano. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío, se purifica el residuo en bruto por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 10 al 20 % en hexanos, después acetato de etilo al 20 % en hexanos. Se concentran las fracciones deseadas con vacío y se secan con vacío, obteniéndose el 5-cloro-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (eluido en primer lugar, 610 mg, 10,3%) y el 3-cloro-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (eluido en segundo lugar, 147 mg, 2,5%). EM-LR m/z calculado para el $C_{10}H_{13}ClN_2O_2$ (M+H) 229,1; hallado = 229,1.

Paso 4: síntesis del ácido 5-cloro-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxílico

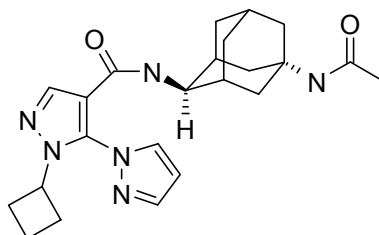
A una solución de 5-cloro-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (182 mg, 0,79 mmoles) en metanol (8 ml) y agua (8 ml) se le añade el LiOH (23 mg, 0,96 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 horas y se concentra a presión reducida para eliminar el metanol. Se diluye el residuo con agua, se acidifica a pH = 2 con HCl concentrado y se extrae con acetato de etilo. Se concentra la fase orgánica con vacío, obteniéndose el ácido 5-cloro-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxílico (148 mg, 94%), que se utiliza sin más purificación.

Paso 5: síntesis de la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disuelve el ácido 5-cloro-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxílico (74 mg, 0,37 mmoles) en una mezcla de diclorometano seco (8 ml) y DMF seca (2 ml) y se le añade el TSTU (245 mg, 0,81 mmoles). A la mezcla anterior se le añade la DIPEA (0,39 ml, 2,22 mmoles). Después se agita la mezcla durante 2,5 h y se le añade la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida (92 mg, 0,44 mmoles, obtenida en el ejemplo 43). Después de agitar durante una noche se añade agua y se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por HPLC preparativa en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 90% en agua, obteniéndose la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxílico (120 mg, 83%). EM-LR m/z calculado para el $C_{20}H_{27}ClN_4O_2$ (M+H) 391,2; hallado = 391,2.

Ejemplo 90

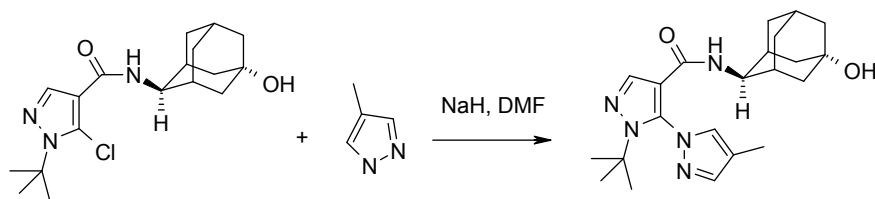
(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclobutil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



En atmósfera de nitrógeno se añade a 0°C el hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral; 58 mg, 1,44 mmoles) a una solución de pirazol (98 mg, 1,44 mmoles) en DMF seca (18 ml) en un baño de agua-hielo y se calienta la mezcla a 40°C durante 1 h. Se añade la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-5-cloro-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,18 mmoles), se calienta la mezcla a 110°C durante 48 horas y después se enfría a temperatura ambiente. Después de evaporar la DMF con vacío se añaden agua y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 90% en agua. Se concentran las fracciones deseadas con vacío y se secan con vacío, obteniéndose la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclobutil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (38 mg, 50%). EM-LR m/z calculado para el $C_{23}H_{30}N_6O_2$ (M+H) 423,3; hallado = 423,2.

Ejemplo 91

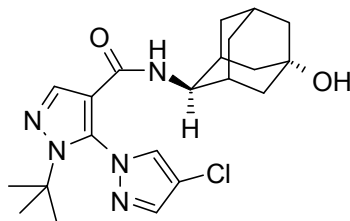
(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-4-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Se añaden lentamente a 0°C el hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral; 180 mg, 4,6 mmoles) a una solución de 4-metil-pirazol (380 μ l, 4,6 mmoles) en DMF seca (30 ml) en un baño de agua-hielo. Se agita la mezcla en atmósfera de argón durante 10 minutos y se calienta la mezcla a 40°C durante 1,5 h. Se le añade la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 34, 200 mg, 0,57 mmoles), se calienta la mezcla a 110°C durante una noche durante 3 días y después se enfría. Se elimina el disolvente con vacío. Se diluye la mezcla resultante con agua y se extrae con cloroformo (2X). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan 3X con agua, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica la mezcla resultante por cromatografía de columna a través de gel de sílice y eluyendo con acetato de etilo del 60 al 70% en éter de petróleo. Se concentran las fracciones deseadas con vacío, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-4-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico en forma de sólido blanco (53 mg, 23%); EM-ES(+)-HR m/z calculado para el $C_{22}H_{31}N_5O_2$ (M+H) 398,2551; hallado = 398,2546.

Ejemplo 92

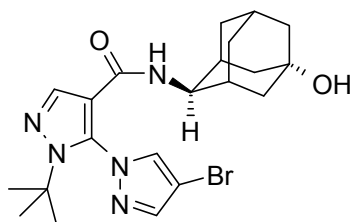
(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-4-cloro-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Se obtiene este compuesto por un método similar al descrito en el ejemplo 91 (ejemplo anterior), excepto que ahora se emplea el 4-cloro-pirazol en lugar del 4-metil-pirazol, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-4-cloro-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (53%) en forma de sólido blanco mate; EM-LR m/z calculado para el $C_{21}H_{28}ClN_5O_2$ (M+H) 418,20; hallado = 418,33.

Ejemplo 93

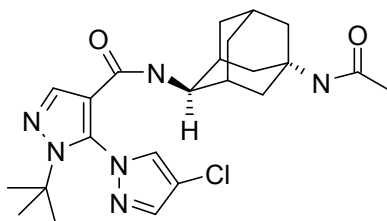
(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-bromo-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Se obtiene este compuesto por un método similar al descrito en el ejemplo 91, excepto que ahora se emplea el 4-bromo-pirazol en lugar del 4-metil-pirazol, obteniéndose la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-bromo-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (23%) en forma de sólido blanco; EM-ES(+)-HR m/z calculado para el $C_{21}H_{28}BrN_5O_2$ (M+H) 462,1499; hallado = 462,1497.

Ejemplo 94

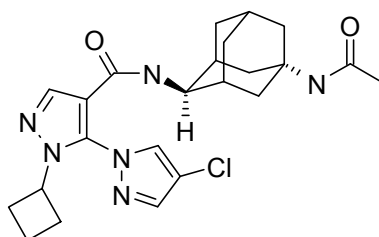
(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-4-cloro-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Se añade lentamente a 0°C el hidruro sódico (al 60 % en aceite; 220 mg, 5,5 mmoles) a una solución de 4-cloro-pirazol (710 mg, 6,9 mmoles) en DMF seca (40 ml) en un baño de agua-hielo. Se agita la mezcla en atmósfera de argón durante 10 minutos y se calienta la mezcla a 40 °C durante 2 h. Se añade la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico (270 mg, 0,69 mmoles) y se calienta la mezcla a 110°C durante una noche y 2 días y después se enfría. Se elimina el disolvente con vacío. Se diluye la mezcla resultante con agua y se extrae con acetato de etilo (2X). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se prepara una suspensión del sólido en éter, que se filtra y se seca con alto vacío, obteniéndose la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-4-cloro-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico en forma de sólido blanco (237 mg, 74%); ES(+)-HRMS m/z calculado para el $C_{23}H_{31}ClN_6O_2$ (M+H) 459,2270; hallado = 459,2268.

Ejemplo 95

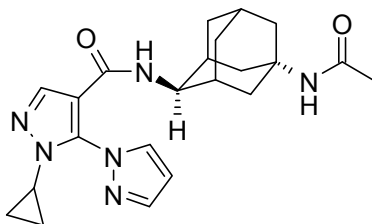
(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-cloro-2'-ciclobutil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



En atmósfera de nitrógeno se añade a 0°C el hidruro sódico (al 60 % en aceite; 49 mg, 1,23 mmoles) a una solución de 4-cloro-pirazol (126 mg, 1,23 mmoles) en DMF seca (16 ml) en un baño de agua-hielo y se calienta la mezcla a 40°C durante 1 h. Se añade la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-5-cloro-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxílico (60 mg, 0,15 mmoles), se calienta la mezcla a 110°C durante 48 horas y después se enfría a temperatura ambiente. Una vez se ha evaporado la DMF con vacío se añaden agua y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa en columna C-18 con un gradiente de acetonitrilo del 10 al 90% en agua. Se concentran las fracciones deseadas con vacío y se secan con vacío, obteniéndose la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-cloro-2'-ciclobutil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (42 mg, 62%). EM-LR m/z calculado para el C₂₃H₂₉ClN₆O₂ (M⁺) 456,2; hallado = 456,2.

Ejemplo 96

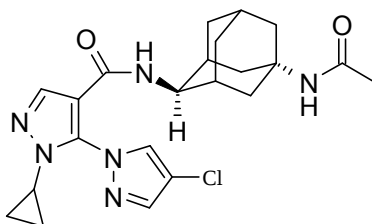
(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclopropil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Se obtiene este compuesto de manera similar a la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclopropil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (ejemplo 82), excepto que ahora el compuesto intermedio 2 se reemplaza por la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida (obtenida en el ejemplo 43).

Ejemplo 97

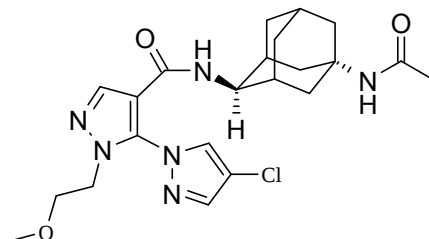
(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-cloro-2'-ciclopropil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Se obtiene este compuesto de manera similar a la (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-cloro-2'-ciclopropil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (ejemplo 83) excepto que el compuesto intermedio 2 se sustituye ahora por la trans-N-(4-amino-adamantan-1-il)-acetamida (obtenida en el ejemplo 43).

Ejemplo 98

(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-cloro-2'-(2-metoxi-etil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico



Se obtiene este compuesto de manera similar a la descrita para la (5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-(2-metoxietil)-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico (ejemplo 75), excepto que el pirazol se sustituye ahora por el 4-cloropirazol.

Ejemplo 99

Ensayo de los compuestos de la invención "in vitro"

Se demuestra la inhibición "in vitro" de 11β-HSD1 causada por los compuestos de la presente invención mediante los siguientes métodos de ensayo celular.

Ensayo de HEK humano

Se propagan células HEK-293 transfectadas de modo estable con el cDNA de 11 β HSD1 humana de longitud completa y se expanden en medios DMEM de alto contenido en glucosa (Invitrogen cat. n° 11995-065), suplementado con 10% de FCS (Invitrogen cat. n° 10082-147), penicilina/estreptomicina (10 μ g/ml) y geneticina (10 μ g/ml). Un día antes del ensayo, se sacan las células de los frascos empleando tripsina/EDTA, se centrifugan y se lavan con medio de extensión en placas (DMEM con alto contenido de glucosa, sin rojo fenol; Invitrogen cat. n° 21063-029, suplementado con 2% de FCS extendido sobre carbón; Gemini cat. n° A22311P). A partir de una suspensión de 250.000 células/ml en medio de extensión en placas, se siembran 200 μ l de células en cada hoyo de una placa de 96 hoyos recubiertos (BioCoat cat. n° 356461) y se cultivan a 37°C durante una noche. Al día siguiente se añaden los compuestos inhibidores de la 11 β HSD1 diluidos en serie, disueltos en DMSO, al medio de extensión en placas suplementado con BSA (2 mg/ml final). La concentración final de DMSO es del 1%. Se aspira el medio de la placa y se añaden los compuestos a cada hoyo. Se incuban las placas a 37 grados C durante 1 hora para que las células absorban los compuestos. Se añaden a cada hoyo 10 μ l de sustrato (cortisona) (concentración final: 100 nM) y se incuban a 37 grados C durante 1 hora. Se depositan las placas sobre hielo y se trasvasan 80 μ l de medio a una placa de 96 hoyos y se almacenan a -30°C.

La cuantificación del cortisol en el medio celular se realiza por ensayo ELISA competitivo, utilizando el ELISA-Light (Tropix cat. n° T10206/EL100S4), el anticuerpo EIA anti-cortisol (Assay Designs, Inc., cat. n° 80-1148) y conjugado de cortisol-enzima (Assay Designs, Inc., cat. n° 80-1147). Se recubren previamente placas de 384 hoyos (Falcon cat. n° 3988) con IgG anti-ratón (Sigma cat. n° M-1397) suspendido en 0,9% NaCl (5 mg/ml), 50 μ l por hoyo, durante una noche a 4 grados C. Se lavan las placas con PBS, 0,1% Tween-20, después se lavan con PBS solo. Se bloquean las placas con tampón de bloqueo (Tropix cat. n° AI075) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lavan las placas del modo descrito antes. Se descongelan las muestras a ensayar, se diluyen 1:4 en DMEM, 2 mg/ml BSA, 1% DMSO y 24 μ l se transfieren a los hoyos de una placa de 384 hoyos recubiertos previamente, así como cantidades variables del patrón cortisol. Se introducen en cada hoyo 12 μ l de conjugado de cortisol y 12 μ l de anticuerpo EIA anti-cortisol y se incuban a temperatura ambiente durante 2 h en un agitador orbital de placas. Se vacían los hoyos por inversión, se lavan tres veces con 100 μ l de tampón de lavado (Tropix) y 2 veces con 100 μ l de tampón de ensayo (Tropix). Se añaden a cada hoyo 60 μ l de CDP-STAR (Tropix) y se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se mide la quimioluminiscencia en un aparato del tipo Victor V Reader (Perkin Elmer). Se interpola el cortisol de cada muestra a partir de la curva estándar generada con cantidades conocidas de cortisol. Se calculan los valores IC50 utilizando el programa informático XLFit3 (IDBS) para el ajuste de curvas.

Ensayo de H4IIE humano

Células:

Se mantienen las células H4IIE transfectadas de modo estable con cDNA de 11- β -HSD1 humana (humH4IIE) en un medio del tipo Dulbeccos Modified Essential Medium (DMEM) + 10% de suero fetal bovino (FBS) que contiene penicilina (100 IU/ml) y estreptomicina (100 μ g/ml), geneticina (800 μ g/ml) y L-glutamina (2 mM) a 37°C en una atmósfera humidificada (95% aire, 5% CO2).

Preparación de las células para el ensayo:

Se lavan las células humH4IIE de una confluencia del 80% en un matraz de 225 cm2 con PBS después se sueltan con tripsina/EDTA caliente. Se cuentan las células y se suspenden de nuevo en un medio del tipo Dulbeccos Modified Essential Medium sin rojo fenol (DMEM) que contiene un 2% de suero extendido, en una concentración de 100.000 células por 200 μ l y se extienden en placas de cultivo de 96 hoyos (recubiertos previamente con poli-lisina). Se incuban las células a 37°C durante una noche en una atmósfera humidificada (95% aire, 5% CO2).

Ensayo de conversión de esteroides:

Los ensayos de conversión se realizan un día después de haber sembrado las placas de 96 hoyos. Se quita el medio y se reemplaza por 100 μ l del medio Dulbeccos Modified Essential Medium sin rojo fenol (DMEM), que contiene 2 mg/ml de albúmina de suero bovino (BSA) + 1% de DMSO o compuesto a ensayar disuelto en DMSO.

Se incuban las células con el compuesto a ensayar durante 60 minutos a 37°C en una atmósfera humidificada (95% de aire, 5% de CO2). Pasados 60 minutos se añade cortisona hasta una concentración final de 200 nM y se incuban las células a 37°C durante 120 minutos en una atmósfera humidificada (95% de aire, 5% de CO2).

Se interrumpe la reacción transfiriendo 80 μ l de medio a una placa de 96 hoyos vacía. Se almacenan las muestras a -20°C hasta el momento de determinar la concentración de cortisol mediante un ensayo ELISA.

Los resultados de los ensayos celulares ponen de manifiesto la inhibición "in vitro" de la 11 β -HSD1, causada por compuestos representativos de la presente invención, tal como se indica en la siguiente tabla.

Tabla

Ej. nº	Nombre	humHEK (IC50, µM)	humH4Ile (IC50, µM)
1	(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico	0,0399	ND
2	(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-metil-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico	0,0222	ND
5	adamantan-2-ilamida del ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	0,1888	ND
6	adamantan-2-ilamida del ácido 1-tert-butil-5-trifluometil-1H-pirazol-4-carboxílico	0,0098	ND
7	(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluometil-1H-pirazol-4-carboxílico	0,6009	ND
8	(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido cis-1-tert-butil-5-trifluometil-1H-pirazol-4-carboxílico	0,0202	ND
9	(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico	0,0386	ND
12	adamantan-2-ilamida del ácido 1-ciclopropil-5-trifluometil-1H-pirazol-4-carboxílico	0,0222	ND
14	adamantan-2-ilamida del ácido 1-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico	0,0233	ND
22	adamantan-2-ilamida del ácido 1-metil-5-morfolin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico	0,0166	ND

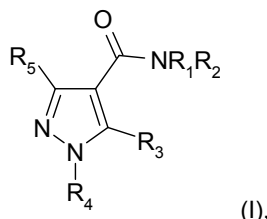
Ej. nº	Nombre	humHEK (IC50, µM)	humH4Ile (IC50, µM)
23	adamantan-2-ilamida del ácido 5-(2-metoxi-etilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	0,0715	ND
32	adamantan-2-ilamida del ácido 5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	0,0262	ND
33	adamantan-2-ilamida del ácido 2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico	0,0068	ND
34	(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico	0,0192	0,0056
35	(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico	0,020	0,0005
45	(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico	0,0482	0,0059
46	(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxílico	0,0662	0,0085
48	(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico	0,0181	0,0003
50	(5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico	0,0238	0,008
53	(5-metanosulfonilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico	0,0769	0,006
73	(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico	0,0229	0,0006
76	(5-hidroxiadamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico	ND	0,0153

Ej. nº	Nombre	humHEK (IC50, μ M)	humH4Ile (IC50, μ M)
77	(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(2-tert-butoxietil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carboxílico	ND	0,0046

Se da por supuesto que la invención no se limita a las formas de ejecución concretas descritas anteriormente, puesto que pueden introducirse variaciones de las formas de ejecución concretas que siguen estando dentro del alcance de la invención que se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que

R^1 es hidrógeno;
 R^2 es adamantano sin sustituir o sustituido por hidroxilo, alcoxi, halógeno,
 R^3 es un grupo de trifluorometilo, pirazol, triazol, piperidina, pirrolidina, hidroximetil piperidina, bencilpiperacina, hidroxipirrolidina, tert-butilpirrolidina, hidroxietilo, piperacina, hidroxipiperidina o tiomorfolina;
 R^4 es un grupo de ciclopropilo, tert-butilo, $-C(CH_3)_2OH$, metilo, $-CF_3$ o $-(CH_2)_nCF_3$, en donde n es 1 o 2,
 R^5 es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 , sin sustituir o sustituido por halógeno;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R_2 es adamantano sin sustituir; y
 R_3 es trifluorometilo, pirazol, triazol, piperidina, pirrolidina, hidroximetilpiperidina, bencilpiperacina, hidroxipirrolidina, trans-tert-butilpirrolidina, hidroxietilpiperacina, hidroxipiperidina o tiomorfolina.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R_2 es adamantano sustituido por hidroxilo o halógeno y
 R_3 es trifluorometilo, pirazol, triazol, piperidina, pirrolidina, hidroximetilpiperidina, bencilpiperacina, hidroxipirrolidina, tert-butilpirrolidina, hidroxietilpiperacina, hidroxipiperidina o tiomorfolina.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en el que

R_2 es adamantano sin sustituir; y
 R_4 es ciclopropilo, tert-butilo, $CH(CH_3)_2CH_2OH$, metilo, $-CF_3$ o el grupo $-(CH_2)_nCF_3$, en donde n es 1 o 2.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que

R_2 es adamantano sustituido por hidroxilo o halógeno y
 R_4 es ciclopropilo, tert-butilo, $CH(CH_3)_2(CH_2)_nOH$, metilo, $-CF_3$ o el grupo $-(CH_2)_nCF_3$, en donde n es 1 o 2.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1, 3 y 5, en el que R_2 es trans-hidroxadamantano.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R_3 es un grupo trifluorometilo.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R_3 es un resto pirazol, triazol, piperidina, pirrolidina, hidroximetil-piperidina, bencilpiperazina, hidroxipirrolidina, tert-butil-pirrolidina, hidroxietil-piperazina, hidroxipiperidina o tiomorfolina.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R_5 es un resto trifluorometilo.

10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, que se elige entre:

adamantan-2-ilamida del ácido 2'-metil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
 adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 adamantan-2-ilamida del ácido tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 amida del ácido cis-1-tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (5-hidroxadamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-metil-2'-H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
 adamantan-2-ilamida del ácido ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 (5-hidroxadamantan-2-il)-amida del ácido ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;

- adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-[1,2,4]triazol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico;
adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-pirrolidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico;
adamantan-2-ilamida del ácido 5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
adamantan-2-ilamida del ácido 5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
5 adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-piperidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico;
adamantan-2-ilamida del ácido 5-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
adamantan-2-ilamida del ácido 5-(4-bencil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
adamantan-2-ilamida del ácido 5-(R-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
adamantan-2-ilamida del ácido tert-butil-5-pirrolidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico;
10 adamanilamida del ácido 5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
adamantan-2-ilamida del ácido 2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
adamantan-2-ilamida del ácido tert-butil-5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
adamantan-2-ilamida del ácido tert-butil-5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
15 adamantan-2-ilamida del ácido metil-5-tiomorfolin-4-il-1H-pirazol-4-carboxílico;
adamantan-2-ilamida del ácido tert-butil-5-piperidin-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico;
(5-fluor-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclopropil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
20 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-4-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
(5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-4-cloro-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, elegido entre:
- 25 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
adamantan-2-ilamida del ácido 2'-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
adamantan-2-ilamida del ácido 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
(5-hidroxiadamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
30 (5-hidroxiadamantan-2-il)-amida del ácido cis-1-tert-butil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
(5-hidroxiadamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
(5-hidroxiadamantan-2-il)-amida del ácido 1-ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
adamantan-2-ilamida del ácido 2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico.
- 35 12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en donde dicho compuesto se elige del grupo constituido por
- (5-hidroxi- adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-ciclopropil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
(5-hidroxi- adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-ciclopropil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
40 (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-1-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
(5-hidroxi- adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-4-metil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
(5-hidroxi- adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-4-cloro-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico;
13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, constituido por (5-hidroxi- adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'- carboxílico.
- 45 14. Una composición farmacéutica, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 50 15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14, en donde dicho compuesto es (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico.
- 55 16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.
17. Compuesto para uso de conformidad con la reivindicación 16, en donde dicho compuesto es (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico.
- 60 18. Compuesto para uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en el tratamiento de diabetes, obesidad o síndrome metabólico.
19. Compuesto para uso de conformidad con la reivindicación 18 en donde dicho compuesto es (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico.
- 65

20. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en la preparación de medicamentos para el tratamiento de trastornos metabólicos.

5 21. Compuesto para uso de conformidad con la reivindicación 20 en donde dicho compuesto es (5-hidroxi-adamantan-2-il-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico.

22. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de medicamentos para el tratamiento de diabetes, obesidad y síndrome metabólico.

10 23. El uso de conformidad con la reivindicación 22 para la preparación de medicamentos para el tratamiento de diabetes, obesidad o síndrome metabólico, en donde dicho compuesto es (5-hidroxi-adamantan-2-il-amida del ácido trans-2'-tert-butil-2'H-[1,3']bipirazolil-4'-carboxílico.

15