Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

CSA047702

Organizacion CSA Ltda

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

01-8446

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: DERIVADOS PIRAZÓLICOS COMO INHIBIDORES DE LA 11-BETA-HSD1

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-151 85 Södertalje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 12 de Agosto de 2009

P2009/000134

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-084454- -00000-0000
Fecha: 2009-08-12 17:48:48 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 359

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000134**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: ASTRAZENECA AB
Dirección: S-151 85 Södertalje
Nacionalidad o Domicilio: Suecia
Lugar de Constitución: Suecia
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.376.996
TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/000454 Fecha Febrero 11, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/099145 Fecha Agosto 21, 2008

(6) **Título (54)** **DERIVADOS PIRAZOLICOS COMO INHIBIDORES DE LA 11-BETA--HSD1**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/415, C07D 231/14, C07D 231/18, C07D 403/06, C07D 405/12, A61P 3/00

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Febrero 12, 2007	60/889,336
US	Noviembre 6, 2007	60/985,735

(9) **Comprobante de pago No.** 09-59430 **Fecha** Agosto 11 de 2009

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver Expediente No.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. 07-074.694
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

3

PCT/GB2008/000454

Martin John PACKER,
AstraZeneca R & D Alderley,
Alderley Park, Macclesfield,
Cheshire SK10 4TG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

James Stewart SCOTT,
AstraZeneca R & D Alderley,
Alderley Park, Macclesfield,
Cheshire SK10 4TG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

Andrew STOCKER,
AstraZeneca R & D Alderley,
Alderley Park, Macclesfield,
Cheshire SK10 4TG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

Paul Robert Owen WHITTAMORE,
AstraZeneca R & D Alderley,
Alderley Park, Macclesfield,
Cheshire SK10 4TG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 59,430
FECHA : AGOSTO 11 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-084454- -00000-0000
Fecha: 2009-08-12 17:48:48 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 359

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105797716	11/08/2009	9,384,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
			TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

5

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo.

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniustic

6

Apostilla adjunta:

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Suecia
	El presente documento público
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	Certificado
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com). No. 10-054

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

X

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm **6. the** 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp: **10. Signature:**

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olart
J. Ian Raisbec
Ana María Frie
Juan Guillermo Mour
Natalia Castr

Zayde Chahí
Simón Salina
Alexander Agudel
Camilo A. Rodrígue
Lina Mosquer
Catalina Barbastefan

Of Counse
Guillermo Chahí
Graciela Mel
Jacqueline Chaparr
Cruz E. de Moncalean

Power of Attorney

The undersigned,

AstraZeneca AB

domiciled in

Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Sodertalje, Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

AstraZeneca AB

domiciliado en

Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Sodertalje, Sweden

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha: 24 OCTOBER 2007

City,Country/Ciudad,País: SODERTALJE

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that
ANDERS BURÉN
duly authorized to sign for
ASTRAZENECA AB
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26
Crowns Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

Anders Burén
Authorized Signatory

10

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification	Certificación Notarial
On this date,	En esta fecha,
The undersigned Notary Public certifies:	el Notario Público suscrito certifica:
1. That	1. Que
of legal age and domiciled in	mayor de edad y domiciliado
signed the foregoing document.	suscribió el documento que antecede.
2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB	2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de
3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.	4. Que con sede principal ubicada en está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.
4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.	4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.
5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):	5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):
1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB	
2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY	

NOTARY PUBLIC (Signature):
Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)
SEAL (optional)

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 – Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (llegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que

AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.

(Firmado) Anna-Karin Östin

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde -- Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Suecia
	El presente documento público
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	Certificado
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4070
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

14.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm **6. the** 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp: **10. Signature:**

NOTARIUS PUBLICUS STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se

Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: **556011-7482**

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

Anna-Karin Östin

Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm

hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:- Crowns

Stockholm 2007-10-26

Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

12

No. 11426
The Ministry for Foreign Affairs in Stockholm, hereby certifies that
Mr/Ms Anna-Karin Östh

Swedish Companies Registration Office, Sundsvall

has issued and signed the foregoing attestation in ~~his~~ her official capacity

For Stockholm this 13th day of August
Fee SEK 60/- PAID 2007

Agneta Ödeblad

SIGNATURE OF Agneta Ödeblad
AND STAMP OF : Sec MFA
SIGNATURE : Mohamed Hussein
DATE : 20-08-07

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 August 2008 (21.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/099145 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/415 (2006.01) *C07D 403/06* (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
C07D 231/18 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/000454

(22) International Filing Date:
11 February 2008 (11.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/889,336 12 February 2007 (12.02.2007) US
60/985,735 6 November 2007 (06.11.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except MG, US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant *(for MG only)*: **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **PACKER, Martin, John** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). **SCOTT, James, Stewart** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). **STOCKER, Andrew** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). **WHITTAMORE, Paul, Robert, Owen** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

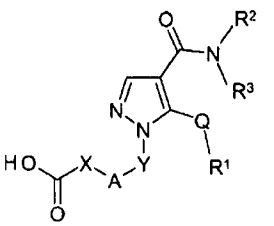
(74) Agent: **GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES AS 11-BETA-HSD1 INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: A compound of formula (I): and pharmaceutically -acceptable salts thereof wherein the variable groups are defined within; their use in the inhibition of 11βHSD1, processes for making them and pharmaceutical compositions comprising them are also described.

WO 2008/099145 A1

PYRAZOLE DERIVATIVES AS 11-BETA-HSD1 INHIBITORS

This invention relates to chemical compounds, or pharmaceutically-acceptable salts thereof. These compounds possess human 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enzyme (11βHSD1) inhibitory activity and accordingly have value in the treatment of disease states including metabolic syndrome and are useful in methods of treatment of a warm-blooded animal, such as man. The invention also relates to processes for the manufacture of said compounds, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments to inhibit 11βHSD1 in a warm-blooded animal, such as man.

Glucocorticoids (cortisol in man, corticosterone in rodents) are counter regulatory hormones i.e. they oppose the actions of insulin (Dallman MF, Strack AM, Akana SF et al. 1993; Front Neuroendocrinol 14, 303-347). They regulate the expression of hepatic enzymes involved in gluconeogenesis and increase substrate supply by releasing glycerol from adipose tissue (increased lipolysis) and amino acids from muscle (decreased protein synthesis and increased protein degradation). Glucocorticoids are also important in the differentiation of pre-adipocytes into mature adipocytes which are able to store triglycerides (Bujalska IJ et al. 1999; Endocrinology 140, 3188-3196). This may be critical in disease states where glucocorticoids induced by "stress" are associated with central obesity which itself is a strong risk factor for type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease (Bjorntorp P & Rosmond R 2000; Int. J. Obesity 24, S80-S85).

It is now well established that glucocorticoid activity is controlled not simply by secretion of cortisol but also at the tissue level by intracellular interconversion of active cortisol and inactive cortisone by the 11-beta hydroxysteroid dehydrogenases, 11βHSD1 (which activates cortisone) and 11βHSD2 (which inactivates cortisol) (Sandeep TC & Walker BR 2001 Trends in Endocrinol & Metab. 12, 446-453). That this mechanism may be important in man was initially shown using carbenoxolone (an anti-ulcer drug which inhibits both 11βHSD1 and 2) treatment which (Walker BR et al. 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159) leads to increased insulin sensitivity indicating that 11βHSD1 may well be regulating the effects of insulin by decreasing tissue levels of active glucocorticoids (Walker BR et al. 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159).

Clinically, Cushing's syndrome is associated with cortisol excess which in turn is associated with glucose intolerance, central obesity (caused by stimulation of pre-adipocyte differentiation in this depot), dyslipidaemia and hypertension. Cushing's syndrome shows a number of clear parallels with metabolic syndrome. Even though the metabolic syndrome is not generally associated with excess circulating cortisol levels (Jessop DS et al. 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 4109-4114) abnormally high 11βHSD1 activity within tissues would be expected to have the same effect. In obese men it was shown that despite having similar or lower plasma cortisol levels than lean controls, 11βHSD1 activity in subcutaneous fat was greatly enhanced (Rask E et al. 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 1418-1421). Furthermore, the central fat, associated with the metabolic syndrome expresses much higher levels of 11βHSD1 activity than subcutaneous fat (Bujalska IJ et al. 1997; Lancet 349, 1210-1213). Thus there appears to be a link between glucocorticoids, 11βHSD1 and the metabolic syndrome.

11βHSD1 knock-out mice show attenuated glucocorticoid-induced activation of gluconeogenic enzymes in response to fasting and lower plasma glucose levels in response to stress or obesity (Kotelevtsev Y et al. 1997; Proc. Natl. Acad. Sci USA 94, 14924-14929) indicating the utility of inhibition of 11βHSD1 in lowering of plasma glucose and hepatic glucose output in type 2 diabetes. Furthermore, these mice express an anti-atherogenic lipoprotein profile, having low triglycerides, increased HDL cholesterol and increased apo-lipoprotein AI levels. (Morton NM et al. 2001; J. Biol. Chem. 276, 41293-41300). This phenotype is due to an increased hepatic expression of enzymes of fat catabolism and PPARα. Again this indicates the utility of 11βHSD1 inhibition in treatment of the dyslipidaemia of the metabolic syndrome.

The most convincing demonstration of a link between the metabolic syndrome and 11βHSD1 comes from recent studies of transgenic mice over-expressing 11βHSD1 (Masuzaki H et al. 2001; Science 294, 2166-2170). When expressed under the control of an adipose specific promoter, 11βHSD1 transgenic mice have high adipose levels of corticosterone, central obesity, insulin resistant diabetes, hyperlipidaemia and hyperphagia. Most importantly, the increased levels of 11βHSD1 activity in the fat of these mice are similar to those seen in obese subjects. Hepatic 11βHSD1 activity and plasma corticosterone levels were normal, however, hepatic portal vein levels of corticosterone

were increased 3 fold and it is thought that this is the cause of the metabolic effects in liver.

Overall it is now clear that the complete metabolic syndrome can be mimicked in mice simply by overexpressing 11βHSD1 in fat alone at levels similar to those in obese man.

11βHSD1 tissue distribution is widespread and overlapping with that of the glucocorticoid receptor. Thus, 11βHSD1 inhibition could potentially oppose the effects of glucocorticoids in a number of physiological/pathological roles. 11βHSD1 is present in human skeletal muscle and glucocorticoid opposition to the anabolic effects of insulin on protein turnover and glucose metabolism are well documented (Whorwood CB et al. 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 2296-2308). Skeletal muscle must therefore be an important target for 11βHSD1 based therapy.

Glucocorticoids also decrease insulin secretion and this could exacerbate the effects of glucocorticoid induced insulin resistance. Pancreatic islets express 11βHSD1 and carbenoxolone can inhibit the effects of 11-dehydocorticosterone on insulin release (Davani B et al. 2000; J. Biol. Chem. 275, 34841-34844). Thus in treatment of diabetes 11βHSD1 inhibitors may not only act at the tissue level on insulin resistance but also increase insulin secretion itself.

Skeletal development and bone function is also regulated by glucocorticoid action. 11βHSD1 is present in human bone osteoclasts and osteoblasts and treatment of healthy volunteers with carbenoxolone showed a decrease in bone resorption markers with no change in bone formation markers (Cooper MS et al 2000; Bone 27, 375-381). Inhibition of 11βHSD1 activity in bone could be used as a protective mechanism in treatment of osteoporosis.

Glucocorticoids may also be involved in diseases of the eye such as glaucoma. 11βHSD1 has been shown to affect intraocular pressure in man and inhibition of 11βHSD1 may be expected to alleviate the increased intraocular pressure associated with glaucoma (Rauz S et al. 2001; Investigative Opthalmology & Visual Science 42, 2037-2042).

There appears to be a convincing link between 11βHSD1 and the metabolic syndrome both in rodents and in humans. Evidence suggests that a drug which specifically inhibits 11βHSD1 in type 2 obese diabetic patients will lower blood glucose by reducing

hepatic gluconeogenesis, reduce central obesity, improve the atherogenic lipoprotein phenotype, lower blood pressure and reduce insulin resistance. Insulin effects in muscle will be enhanced and insulin secretion from the beta cells of the islet may also be increased.

Currently there are two main recognised definitions of metabolic syndrome.

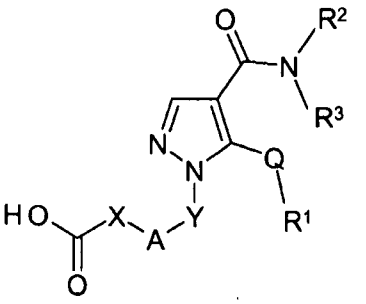
1) The Adult Treatment Panel (ATP III 2001 JMA) definition of metabolic syndrome indicates that it is present if the patient has three or more of the following symptoms:
Waist measuring at least 40 inches (102 cm) for men, 35 inches (88 cm) for women;
Serum triglyceride levels of at least 150 mg/dl (1.69 mmol/l);
HDL cholesterol levels of less than 40 mg/dl (1.04 mmol/l) in men, less than 50 mg/dl (1.29 mmol/l) in women;
Blood pressure of at least 135/80 mm Hg; and / or Blood sugar (serum glucose) of at least 110 mg/dl (6.1 mmol/l).

2) The WHO consultation has recommended the following definition which does not imply causal relationships and is suggested as a working definition to be improved upon in due course:
The patient has at least one of the following conditions: glucose intolerance, impaired glucose tolerance (IGT) or diabetes mellitus and/or insulin resistance; together with two or more of the following:
Raised Arterial Pressure;
Raised plasma triglycerides
Central Obesity
Microalbuminuria

We have found that the compounds defined in the present invention, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, are effective 11βHSD1inhibitors, and accordingly have value in the treatment of disease states associated with metabolic syndrome. We have also found that the compounds of the invention have improved properties, which would make them better candidates for use as pharmaceuticals. For example, in general the compounds of the invention have good oral bioavailability whilst retaining potency. Therefore this group of compounds would be expected to provide superior oral exposure at a lower dose and thereby be particularly suitable for use in the treatment or prevention of a disease or medical condition treatable by inhibiting11βHSD1.

The compounds of the invention may also have superior potency and/or advantageous physical properties and/or favourable toxicity profiles and/or favourable metabolic profiles in comparison with other 11βHSD1 inhibitors known in the art. For example, in general the compounds of the present invention have acceptable free drug levels as measured by plasma protein binding experiments.

Accordingly there is provided a compound of formula **(1)**:



(1)

wherein:

Q is O, S or a single bond;

R^1 is C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-7}cycloalkyl, heterocyclyl, arylC_{1-3}alkyl, heteroarylC_{1-3}alkyl, C_{3-7}cycloalkylC_{1-3}alkyl, C_{3-7}cycloalkylC_{2-3}alkenyl or C_{3-7}cycloalkylC_{2-3}alkynyl, [each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from C_{1-3}alkyl, hydroxy, halo, oxo, cyano, trifluoromethyl, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkylS(O)$_n$- (wherein n is 0, 1, 2 or 3), $R^5CON(R^{5'})$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)$-, $R^{5'}C(O)O$-, $R^{5'}OC(O)$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)N(R^{5'''})$-, $R^5SO_2N(R^{5''})$-, and $(R^{5'})(R^{5''})NSO_2$- (wherein R^5 is C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from hydroxyl, halo or cyano; and

$R^{5'}$ and $R^{5''}$ are independently selected from hydrogen and C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from hydroxyl, halo, C_{1-3}alkoxy, carboxy and cyano or $R^{5'}$ and $R^{5''}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-7 membered saturated ring)];

R^2 is selected from heterocyclyl, C_{3-7}cycloalkyl$(CH_2)_m$-, and C_{6-12}polycycloalkyl$(CH_2)_m$- (wherein m is 0, 1 or 2 and the rings are optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from R^6);

R^3 is selected from hydrogen, C_{1-4}alkyl C_{3-5}cycloalkyl and C_{3-5}cycloalkylmethyl (each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 fluoro atoms);

R^2 and R^3 together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated mono, bicyclic or bridged ring system optionally containing 1 or 2 additional ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur and which is optionally fused to a saturated, partially saturated or unsaturated monocyclic ring wherein the resulting ring system is optionally substituted by 1, 2, or 3 substituents independently selected from R^7;

R^6 and R^7 are independently selected from hydroxyl, halo, oxo, carboxy, cyano, trifluoromethyl, R^9, R^9O-, R^9CO-, $R^9C(O)O$-, $R^9CON(R^{9'})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})N$-, $R^9S(O)_a$- wherein a is 0 to 2, $R^{9'}OC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})NSO_2$-, $R^9SO_2N(R^{9''})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)N(R^{9'''})$-, phenyl and heteroaryl [wherein the phenyl and heteroaryl groups are optionally fused to a phenyl, heteroaryl or a saturated or partially-saturated 5- or 6-membered ring optionally containing 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur and the resulting ring system is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from C_{1-4}alkyl, hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halo, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, amino, N-C_{1-4}alkylamino, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)amino, N-C_{1-4}alkylcarbamoyl, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, C_{1-4}alkyl$S(O)_r$-, C_{1-4}alkyl$S(O)_rC_{1-4}$alkyl (wherein r is 0, 1 or 2)];

R^9 is independently selected from C_{1-3}alkyl optionally substituted by hydroxyl, halo, C_{1-4}alkoxy, carboxy or cyano;

$R^{9'}$, $R^{9''}$ and $R^{9'''}$ are independently selected from hydrogen and C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1,2,or 3 substituents independently selected from hydroxyl, halo, C_{1-4}alkoxy, carboxy and cyano);

A is a phenyl or heteroaryl ring (the phenyl or heteroaryl ring being optionally substituted on ring carbon atoms by by 1, 2 or 3 R^{10} groups and on an available ring nitrogen in a heteroaryl group by R^{11});

R^{10} is independently selected from C_{1-4}alkyl, hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halo, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, amino, N-C_{1-4}alkylamino, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)amino, N-C_{1-4}alkylcarbamoyl, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, C_{1-4}alkyl$S(O)_s$-, C_{1-4}alkyl$S(O)_sC_{1-4}$alkyl (wherein s is 0, 1 or 2)];

R^{11} is independently C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 fluoro atoms;

X is a direct bond, C_{3-4}cycloalkandiyl, C_{3-4}cycloalkanylidene,-$C(R^{12})(R^{13})$-, -$C(R^{12})(R^{13})C(R^{14})(R^{15})$-, -$CH_2O$- or -$CH_2S(O)_t$- (wherein t is 0, 1 or 2):

Y is a direct bond, C_{3-4}cycloalkandiyl, C_{3-4}cycloalkanylidene,-$C(R^{16})(R^{17})$- or -$C(R^{18})(R^{19})C(R^{20})(R^{21})$-;

wherein R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} and R^{21} are independently selected from hydrogen and methyl;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

In this specification the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups but references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only. For example, "C_{1-4}alkyl" includes propyl, isopropyl and *t*-butyl. However, references to individual alkyl groups such as 'propyl' are specific for the straight chain version only and references to individual branched chain alkyl groups such as 'isopropyl' are specific for the branched chain version only. A similar convention applies to other radicals therefore "C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl" would include 1-(C_{1-4}alkoxy)propyl, 2-(C_{1-4}alkoxy)ethyl and 3-(C_{1-4}alkoxy)butyl. The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo.

Where optional substituents are chosen from "one or more" groups it is to be understood that this definition includes all substituents being chosen from one of the specified groups or the substituents being chosen from two or more of the specified groups.

A 4-7 membered saturated ring (for example formed between $R^{5'}$ and $R^{5''}$ and the nitrogen atom to which they are attached) is a monocyclic ring containing the nitrogen atom as the only ring atom.

"Heteroaryl", unless otherwise specified, is a totally unsaturated, monocyclic ring containing 5 or 6 atoms of which at least 1, 2 or 3 ring atoms are independently chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, which may, unless otherwise specified, be carbon-linked. A ring nitrogen atom may be optionally oxidised to form the corresponding N-oxide. Examples and suitable values of the term "heteroaryl" are thienyl, furyl, thiazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl and pyridyl. Particularly "heteroaryl" refers to thienyl, furyl, thiazolyl, pyridyl, imidazolyl or pyrazolyl.

"Heterocycyl" is a 4-7 saturated, monocyclic ring having 1-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur. The ring sulphur may be optionally oxidised to SO_2.

A C_{3-7}cycloalkyl ring is a saturated carbon ring containing from 3 to 7 ring atoms.

A C_{3-4}cycloalkandiyl ring is a saturated carbon ring containing 3 or 4 ring atoms. It is a diradical with the radicals on different ring carbon atoms.

A C_{3-4}cycloalkanylidene ring is a saturated carbon ring containing 3 or 4 ring atoms. It is a diradical with the radicals on the same ring carbon atom.

A polycycloalkyl ring is a ring system in which either at least 2 rings are fused together or in which 2 ring have one ring atom in common (spiro).

A "saturated mono, bicyclic or bridged ring system optionally containing 1 or 2 additional ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur", unless otherwise specified contains 4-14 ring atoms. Particularly a mono ring contains 4 –7 ring atoms, a bicyclic ring 6-14 ring atoms and a bridged ring system 6-14 ring atoms. Examples of mono rings include piperidinyl, piperazinyl and morpholinyl. Examples of bicyclic rings include decalin and 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydro-1H-indene.

Bridged ring systems are ring systems in which there are two or more bonds common to two or more constituent rings. Examples of bridged ring systems include 1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1]octane, 2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane and 7-azabicyclo(2,2,1)heptane, 1- and 2-adamantanyl.

A "saturated, partially saturated or unsaturated monocyclic ring" is, unless otherwise specified, a 4-7 membered ring. Examples include, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl and phenyl.

Examples of a "saturated or partially-saturated 5- or 6-membered ring optionally containing 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur" include piperidinyl, piperazinyl and morpholinyl.

Examples of "C_{1-4}alkoxy" include methoxy, ethoxy and propoxy. Examples of "C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl" include methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl and 2-propoxyethyl. Examples of "C_{1-4}alkyl$S(O)_n$ wherein n is 0 to 2" include methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of "C_{1-4}alkyl$S(O)_q$$C_{1-4}$alkyl" wherein q is 0 to 2" include methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl,

methylthiomethyl, ethylthiomethyl, methylsulphinylmethyl, ethylsulphinylmethyl, mesylmethyl and ethylsulphonylmethyl. Examples of "C_{1-4}alkanoyl" include propionyl and acetyl. Examples of "*N*-(C_{1-4}alkyl)amino" include methylamino and ethylamino. Examples of "*N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$amino" include *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino and *N*-ethyl-*N*-methylamino. Examples of "C_{2-4}alkenyl" are vinyl, allyl and 1-propenyl. Examples of "C_{2-4}alkynyl" are ethynyl, 1-propynyl and 2-propynyl. Examples of "*N*-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl" are methylaminocarbonyl and ethylaminocarbonyl. Examples of "*N,N*-(C_{1-4}alkyl)$_2$carbamoyl" are dimethylaminocarbonyl and methylethylaminocarbonyl. Examples of "C_{3-7}cycloalkylC_{1-3}alkalkyl" include cyclopropymethyl, 2-cyclopropylethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl and cyclohexylmethyl. Examples of "C_{3-7}cycloalkylC_{2-3}alkalkenyl" include 2-cyclopropylethenyl, 2-cyclopentylethenyl and 2-cyclohexylethenyl. Examples of "C_{3-7}cycloalkylC_{2-3}alkalkynyl" include 2-cyclopropylethynyl, 2-cyclopentylethynyl and 2-cyclohexylethynyl.

Examples of "C_{3-7}cycloalkyl$(CH_2)_m$-" include cyclopropymethyl, 2-cyclopropylethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl and cyclohexylmethyl. Examples of C_{6-12}polycycloalkyl$(CH_2)_m$- include norbornyl bicyclo[2.2.2]octane$(CH_2)_m$-, bicyclo[3.2.1]octane$(CH_2)_m$- and 1- and 2-adamantanyl$(CH_2)_m$-.

A suitable pharmaceutically-acceptable salt of a compound of the invention is, for example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric or maleic acid. In addition a suitable pharmaceutically-acceptable salt of a compound of the invention which is sufficiently acidic is an alkali metal salt, for example a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or a salt with an organic base which affords a physiologically-acceptable cation, for example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

Some compounds of the formula (1) may have chiral centres and/or geometric isomeric centres (E- and Z- isomers), and it is to be understood that the invention encompasses all such optical, diastereoisomers and geometric isomers that possess 11βHSD1 inhibitory activity.

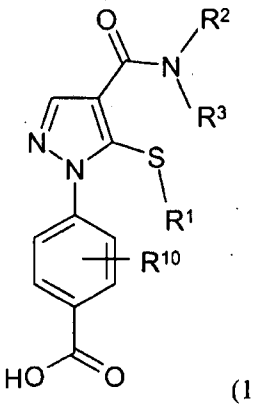
The invention relates to any and all tautomeric forms of the compounds of the formula (1) that possess 11βHSD1 inhibitory activity.

It is also to be understood that certain compounds of the formula (1) can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms, which possess 11βHSD1 inhibitory activity.

The invention also relates to in vivo hydrolysable esters of a compound of the formula (I). In vivo hydrolysable esters are those esters that are broken down in the animal body to produce the parent carboxylic acid.

In one embodiment of the invention are provided compounds of formula (1). In an alternative embodiment are provided pharmaceutically-acceptable salts of compounds of formula (1).

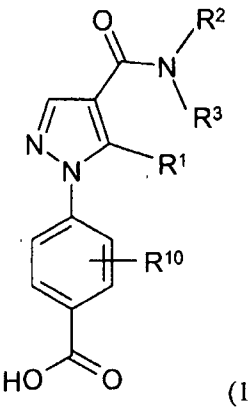
In one aspect of the invention, there is provided a compound of the formula (Ia):



(1a)

wherein R^1, R^2 and R^3 are as hereinabove defined and R^{10} is selected from hydrogen, C_{1-4}alkyl, trifluoromethyl, C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkylS-. In another aspect R^{10} is selected from hydrogen, methyl, trifluoromethyl, methoxy and methylthio. In another aspect R^{10} is hydrogen.

In another aspect of the invention, there is provided a compound of the formula (Ib):



(Ib)

wherein R^1, R^2 and R^3 are as hereinabove defined and R^{10} is selected from hydrogen, C_{1-4}alkyl, trifluoromethyl, C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkylS-. In another aspect R^{10} is selected from hydrogen, methyl, trifluoromethyl, methoxy and methylthio. In another aspect R^{10} is hydrogen.

Particular values of variable groups are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter, for compounds of formula (I). The definitions of R^1, R^2 and R^3 and variables within those groups may be used for the compound of formula (Ia):

Definition of Q

a) In one aspect, the invention relates to a compound of the formula (I) as hereinabove defined wherein Q is O.

b) In another aspect Q is S.

c) In another aspect Q is a single bond.

Definition of R^1

a) In one aspect R^1 is C_{3-6}cycloalkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from C_{1-3}alkyl, hydroxy, halo, oxo, cyano, fluoro, trifluoromethyl and C_{1-3}alkoxy.

b) In another aspect R^1 is C_{3-6}cycloalkyl.

c) In another aspect R^1 is C_{3-6}cycloalkylC_{1-2}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from C_{1-3}alkyl, hydroxy, halo, oxo, cyano, fluoro, trifluoromethyl and C_{1-3}alkoxy.

d) In another aspect R^1 is C_{3-4}cycloalkylC_{1-2}alkyl.

e) In another aspect R^1 is C_{1-4}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from C_{1-3}alkyl, hydroxy, halo, oxo, cyano, trifluoromethyl and C_{1-3}alkoxy.

f) In another aspect R^1 is C_{1-4}alkyl.

g) In another aspect R^1 is propyl optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from C_{1-3}alkyl, hydroxy, halo, oxo, cyano, trifluoromethyl and C_{1-3}alkoxy.

h) In another aspect R^1 is propyl.

Definition of R^2

a) In one aspect, R^2 is selected from C_{3-7}cycloalkyl$(CH_2)_m$-, and C_{6-12}polycycloalkyl$(CH_2)_m$- (wherein m is 0, 1 or 2 and the rings are optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from R^6) wherein m is 0, 1 or 2.

b) In another aspect, R^2 is selected from C_{5-7}cycloalkyl$(CH_2)_m$- and C_{8-12}polycycloalkyl$(CH_2)_m$- (wherein the rings are optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from R^6) and wherein m is 0, 1 or 2.

c) In another aspect, R^2 is selected from C_{5-7}cycloalkyl$(CH_2)_m$-, C_{7-10}bicycloalkyl$(CH_2)_m$- and C_{10}tricycloalkyl$(CH_2)_m$- (wherein the cycloalkyl, bicycloalkyl and tricycloalkyl rings are optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from R^6) and wherein m is 0, 1 or 2.

d) In yet another aspect, R^2 is selected from C_{5-7}cycloalkyl$(CH_2)_m$-, C_{7-10}bicycloalkyl$(CH_2)_m$- and adamantyl (wherein the cycloalkyl, bicycloalkyl and tricycloalkyl rings are optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from R^6) and wherein m is 0, 1 or 2.

Definition of m

a) In one aspect, m is 0 or 1.

Definition of R^3

a) In one aspect, R^3 is C_{1-4}alkyl.

b) In another aspect, R^3 is hydrogen, methyl or ethyl.

c) In another aspect, R^3 is hydrogen.

d) In another aspect, R^3 is methyl.

e) In another aspect, R^3 is ethyl.

f) In another aspect, R^3 is cyclopropyl.

Definition of R^2 and R^3 together

a) In another aspect, R^2 and R^3 together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated 5 or 6-membered mono, 6-12 membered bicyclic or 6-12 membered bridged ring system optionally containing 1 or 2 additional ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur and which is optionally fused to a saturated, partially-saturated or aryl monocyclic ring wherein the resulting ring system is optionally substituted by 1, 2, or 3 substituents independently selected from R^7.

Definition of R^6

a) In one aspect, R^6 is independently selected from hydroxyl, R^9O-, R^9CO- and $R^9C(O)O$-

wherein R^9 is as hereinabove defined.

b) In another aspect, R^6 is independently selected from hydroxyl, R^9O-, R^9CO- and $R^9C(O)O$-

wherein R^9 is C_{1-3}alkyl optionally substituted by C_{1-4}alkoxy or carboxy.

c) In another aspect, R^6 is independently selected from $R^9CON(R^{9'})$-, $R^9SO_2N(R^{9''})$- and $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)N(R^{9'''})$-;

wherein R^9 is as hereinabove defined.

d) In another aspect, R^6 is independently selected from $R^9CON(R^{9'})$-, $R^9SO_2N(R^{9''})$- and $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)N(R^{9'''})$-;

R^9 is C_{1-3}alkyl optionally substituted by C_{1-4}alkoxy or carboxy;

$R^{9'}$, $R^{9''}$ and $R^{9'''}$ are independently selected from hydrogen and C_{1-3}alkyl optionally substituted by C_{1-4}alkoxy or carboxy).

e) In another aspect, R^6 is independently selected from $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)$- and $(R^{9'})(R^{9''})N$-;

wherein $R^{9'}$ and $R^{9''}$ are as hereinabove defined.

f) In another aspect, R^6 is independently selected from $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)$- and $(R^{9'})(R^{9''})N$-;

wherein $R^{9'}$ and $R^{9''}$ are independently selected from hydrogen and C_{1-3}alkyl optionally substituted by C_{1-4}alkoxy or carboxy.

g) In one aspect R^6 is selected from methyl, trifluoromethyl, chloro, fluoro, bromo, methoxy, ethoxy, trifluormethoxy, methanesulfonyl, ethanesulfonyl, methylthio, ethylthio,

amino, N-methylamino, N-ethylamino, N-propylamino, N,N-dimethylamino, N,N-methylethylamino or N,N-diethylamino.

h) In another aspect, R^6 is optionally substituted phenyl, pyridyl or pyrimidyl.

i) In another aspect, R^6 is optionally substituted pyrid-2-yl, pyrid-3-yl or pyrid-4-yl.

Definition of R^7

a) In another aspect, R^7 is independently selected from hydroxyl, halo, oxo, cyano, trifluoromethyl, R^9 and R^9O- (wherein R^9 is as hereinabove defined).

b) In another aspect, R^7 is independently selected from hydroxyl, halo, trifluoromethyl, R^9 and R^9O- (wherein R^9 is as hereinabove defined).

Definition of R^9

a) In one aspect, R^9 is independently selected from C_{1-3}alkyl.

Definition of $R^{9'}$, $R^{9''}$ and $R^{9'''}$

a) In one aspect, $R^{9'}$, $R^{9''}$ and $R^{9'''}$ are independently selected from hydrogen and C_{1-3}alkyl.

Definition of Y

a) In one aspect, Y is independently selected from direct bond, $-CH_2-$ and $-CH_2CH_2-$.

b) In one aspect, Y is independently selected from $-CH_2-$ and $-CH_2CH_2-$.

c) In another aspect Y is a direct bond.

Definition of A

a) In one aspect A is phenyl optionally substituted by R^{10}.

b) In another aspect A is heteroaryl optionally substituted by R^{10} and R^{11}.

c) In another aspect A is thienyl optionally substituted by R^{10} and R^{11}.

d) In another aspect A is pyridyl optionally substituted by R^{10} and R^{11}.

e) In another aspect A is phen-1,4-diyl

Definition of R^{10}

a) In one aspect, R^{10} is independently selected from C_{1-4}alkyl, hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, halo, C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl.

b) In another aspect, R^{10} is independently selected from methyl, ethyl, hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, halo, methoxy, ethoxy, methoxymethyl and ethoxymethyl.

c) In another aspect, R^{10} is independently selected from methyl, ethyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, halo, methoxy, ethoxy.

Definition of R^{11}

a) In one aspect, R^{11}, is independently selected from C_{1-3}alkyl, trifluoromethyl and difluoromethyl.

b) In one aspect, R^{11}, is independently selected from methyl, ethyl, trifluoromethyl and difluoromethyl.

Definition of X

a) In one aspect, X is independently selected from direct bond, $-CH_2-$, -CHMe-, $-CMe_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ and -CH2S-.

b) In one aspect, X is independently selected from $-CH_2-$, -CHMe-, $-CMe_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ and -CH2S-.

c) In another aspect X is independently selected from cyclopropanylidene, cyclobutanylidene, cyclopropane-1,2-diyl and cyclobutan-1,2-diyl.

d) In another aspect X is a direct bond.

In one aspect, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} and R^{21} are hydrogen.

In one aspect R^1 is optionally substituted by 0 substituents.

In one aspect R^1 is optionally substituted by 1 substituent.

In one aspect R^1 is optionally substituted by 2 substituents.

In one aspect R^1 is optionally substituted by 3 substituents.

In one aspect R^2 is optionally substituted by 0 substituents.

In one aspect R^2 is optionally substituted by 1 substituent.

In one aspect R^2 is optionally substituted by 2 substituents.

In one aspect R^2 is optionally substituted by 3 substituents.

In one aspect R^3 is optionally substituted by 0 substituents.

In one aspect R^3 is optionally substituted by 1 substituent.

In one aspect R^3 is optionally substituted by 2 substituents.

In one aspect R^3 is optionally substituted by 3 substituents.

In one aspect the group formed by R^2 and R^3 together is optionally substituted by 0 substituents.

In one aspect the group formed by R^2 and R^3 together is optionally substituted by 1 substituent.

In one aspect the group formed by R^2 and R^3 together is optionally substituted by 2 substituents.

In one aspect the group formed by R^2 and R^3 together is optionally substituted by 3 substituents.

In one aspect A is optionally substituted by 0 substituents.

In one aspect A is optionally substituted by 1 substituent.

In one aspect A is optionally substituted by 2 substituents.

In one aspect A is optionally substituted by 3 substituents.

In one aspect the phenyl and heteroaryl groups in R^6 and R^7 are independently optionally substituted by 0 substituents.

In one aspect the phenyl and heteroaryl groups in R^6 and R^7 are independently optionally substituted by 1 substituent.

In one aspect the phenyl and heteroaryl groups in R^6 and R^7 are independently are optionally substituted by 2 substituents.

In one aspect the phenyl and heteroaryl groups in R^6 and R^7 are independently are optionally substituted by 3 substituents.

In one aspect of the invention Q is a direct bond and X is a direct bond.

Particular classes of compounds of the present invention are disclosed in Table A using combinations of the definitions described hereinabove. For example, 'a' in the column headed R^2 in the table refers to definition (a) given for R^2 hereinabove and 'I' refers to the first definition given for the variables in the compound of formula (I) at the beginning of the description. R^6 and R^7 are optional substituents on R^2 and the group formed by R^2 and R^3 together. R^2 and R^3 may of course be unsubstituted or substituted by the values listed for R^6 and R^7. A "-" in the column for R6 and R7 means that the relevant R^2 group or the group formed by R^2 and R^3 together is unsubstituted. Table A refers to compounds of the formula (1).

Table A

Class	Q	R^1	R^2	R^6	R^3	R^2 and R^3 together	R^7	X	Y	A
1	I	I	a	I	I	-	-	I	I	I
2	I	a	-	-	-	I	I	I	I	I
3	I	b	a	I	I	-	-	a	a	a
4	a	I	-	-	-	I	I	a	a	a
5	c	I	a	I	I	-	-	a	a	a
6	b	c	-	-	-	a	g	d	c	a
7	b	d	b	g	b	-	-	d	c	b
8	b	e	c	g	b	-	-	d	c	a
9	b	f	d	-	c	-	-	d	c	e
10	b	h	d	-	c	-	-	d	c	e

Particular classes of compounds of the formula (1a) are disclosed in Table B using combinations of the definitions described hereinabove in a similar manner as for Table A.

Table B

Class	R^1	R^2	R^6	R^3	R^2 and R^3 together	R^7
1a	I	I	I	I	-	-
2a	a	-	-	-	I	I
3a	b	a	I	I	-	-
4a	I	-	-	-	I	I
5a	I	a	I	I	-	-
6a	c	-	-	-	a	g
7a	d	b	g	b	-	-
8a	e	c	g	c	-	-
9a	f	d	-	-	-	-
10a	h	d	-	-	-	-

Particular classes of compounds of the formula (1b) are disclosed in Table B using combinations of the definitions described hereinabove in a similar manner as for Table A.

Table C

Class	R^1	R^2	R^6	R^3	R^2 and R^3 together	R^7
1b	I	I	I	I	-	-
2b	a	-	-	-	I	I
3b	b	a	I	I	-	-
4b	I	-	-	-	I	I
5b	I	a	I	I	-	-
6b	c	-	-	-	a	g
7b	d	b	g	b	-	-
8b	e	c	g	c	-	-
9b	f	d	-	-	-	-
10b	h	d	-	-	-	-

A further class of compounds is of formula **(1)** wherein:

Q is a single bond;

R^1 is C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-7}cycloalkyl, heterocyclyl, arylC_{1-3}alkyl, heteroarylC_{1-3}alkyl, C_{3-7}cycloalkylC_{1-3}alkyl, C_{3-7}cycloalkylC_{2-3}alkenyl or C_{3-7}cycloalkylC_{2-3}alkynyl, [each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from C_{1-3}alkyl, hydroxy, halo, oxo, cyano, trifluoromethyl, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkylS(O)$_n$- (wherein n is 0, 1, 2 or 3), $R^5CON(R^{5'})$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)$-, $R^{5'}C(O)O$-, $R^{5'}OC(O)$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)N(R^{5'''})$-, $R^5SO_2N(R^{5''})$-, and $(R^{5'})(R^{5''})NSO_2$- (wherein R^5 is C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from hydroxyl, halo or cyano; and

$R^{5'}$ and $R^{5''}$ are independently selected from hydrogen and C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from hydroxyl, halo, C_{1-3}alkoxy, carboxy and cyano or $R^{5'}$ and $R^{5''}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-7 membered saturated ring)];

R^2 is selected from heterocyclyl, C_{3-7}cycloalkyl$(CH_2)_m$-, and C_{6-12}polycycloalkyl$(CH_2)_m$- (wherein m is 0, 1 or 2 and the rings are optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from R^6);

R^3 is selected from hydrogen, C_{1-4}alkyl C_{3-5}cycloalkyl and C_{3-5}cycloalkylmethyl (each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 fluoro atoms);

R^2 and R^3 together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated mono, bicyclic or bridged ring system optionally containing 1 or 2 additional ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur and which is optionally fused to a saturated, partially saturated or unsaturated monocyclic ring wherein the resulting ring system is optionally substituted by 1, 2, or 3 substituents independently selected from R^7;

R^6 and R^7 are independently selected from hydroxyl, halo, oxo, carboxy, cyano, trifluoromethyl, R^9, R^9O-, R^9CO-, $R^9C(O)O$-, $R^9CON(R^{9'})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})N$-, $R^9S(O)_a$- wherein a is 0 to 2, $R^{9'}OC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})NSO_2$-, $R^9SO_2N(R^{9''})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)N(R^{9'''})$-, phenyl and heteroaryl [wherein the phenyl and heteroaryl groups are optionally fused to a phenyl, heteroaryl or a saturated or partially-saturated 5- or 6-membered ring optionally containing 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur and the resulting ring system is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from C_{1-4}alkyl, hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halo, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, amino, N-C_{1-4}alkylamino, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)amino, N-C_{1-4}alkylcarbamoyl, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, C_{1-4}alkyl$S(O)_r$-, C_{1-4}alkyl$S(O)_r C_{1-4}$alkyl (wherein r is 0, 1 or 2)];

R^9 is independently selected from C_{1-3}alkyl optionally substituted by hydroxyl, halo, C_{1-4}alkoxy, carboxy or cyano;

$R^{9'}$, $R^{9''}$ and $R^{9'''}$ are independently selected from hydrogen and C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1,2,or 3 substituents independently selected from hydroxyl, halo, C_{1-4}alkoxy, carboxy and cyano);

A is a phenyl or heteroaryl ring (the phenyl or heteroaryl ring being optionally substituted on ring carbon atoms by by 1, 2 or 3 R^{10} groups and on an available ring nitrogen in a heteroaryl group by R^{11});

R^{10} is independently selected from C_{1-4}alkyl, hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halo, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, amino, N-C_{1-4}alkylamino, di-

N,N-(C_{1-4}alkyl)amino, N-C_{1-4}alkylcarbamoyl, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, C_{1-4}alkylS(O)$_s$-, C_{1-4}alkylS(O)$_s$$C_{1-4}$alkyl (wherein s is 0, 1 or 2)];

R^{11} is independently C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 fluoro atoms;

X is a direct bond, C_{3-4}cycloalkandiyl, C_{3-4}cycloalkanylidene,-C(R^{12})(R^{13})-, -C(R^{12})(R^{13})C(R^{14})(R^{15})-, -CH_2O- or -$CH_2S(O)_t$- (wherein t is 0, 1 or 2):

Y is a direct bond, C_{3-4}cycloalkandiyl, C_{3-4}cycloalkanylidene,-C(R^{16})(R^{17})- or -C(R^{18})(R^{19})C(R^{20})(R^{21})-;

wherein R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} and R^{21} are independently selected from hydrogen and methyl;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

Yet a further class of compound is of formula **(1)** wherein:

Q is a single bond;

R^1 is C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-7}cycloalkyl, heterocyclyl, arylC_{1-3}alkyl, heteroarylC_{1-3}alkyl, C_{3-7}cycloalkylC_{1-3}alkyl, C_{3-7}cycloalkylC_{2-3}alkenyl or C_{3-7}cycloalkylC_{2-3}alkynyl, [each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from C_{1-3}alkyl, hydroxy, halo, oxo, cyano, trifluoromethyl, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkylS(O)$_n$- (wherein n is 0, 1, 2 or 3), R^5CON($R^{5'}$)-, ($R^{5'}$)($R^{5''}$)NC(O)-, $R^{5'}$C(O)O-, $R^{5'}$OC(O)-, ($R^{5'}$)($R^{5''}$)NC(O)N($R^{5'''}$)-, $R^5SO_2N(R^{5''})$-, and ($R^{5'}$)($R^{5''}$)NSO_2- (wherein R^5 is C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from hydroxyl, halo or cyano; and

$R^{5'}$ and $R^{5''}$ are independently selected from hydrogen and C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from hydroxyl, halo, C_{1-3}alkoxy, carboxy and cyano or $R^{5'}$ and $R^{5''}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-7 membered saturated ring)];

R^2 is selected from heterocyclyl, C_{3-7}cycloalkyl(CH_2)$_m$-, and C_{6-12}polycycloalkyl(CH_2)$_m$- (wherein m is 0, 1 or 2 and the rings are optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from R^6);

R^3 is selected from hydrogen, C_{1-4}alkyl C_{3-5}cycloalkyl and C_{3-5}cycloalkylmethyl (each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 fluoro atoms);

R^2 and R^3 together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated mono, bicyclic or bridged ring system optionally containing 1 or 2 additional ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur and which is optionally fused to a

saturated, partially saturated or unsaturated monocyclic ring wherein the resulting ring system is optionally substituted by 1, 2, or 3 substituents independently selected from R^7;

R^6 and R^7 are independently selected from hydroxyl, halo, oxo, carboxy, cyano, trifluoromethyl, R^9, R^9O-, R^9CO-, $R^9C(O)O$-, $R^9CON(R^{9'})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})N$-, $R^9S(O)_a$- wherein a is 0 to 2, $R^{9'}OC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})NSO_2$-, $R^9SO_2N(R^{9''})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)N(R^{9'''})$-, phenyl and heteroaryl [wherein the phenyl and heteroaryl groups are optionally fused to a phenyl, heteroaryl or a saturated or partially-saturated 5- or 6-membered ring optionally containing 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur and the resulting ring system is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from C_{1-4}alkyl, hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halo, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, amino, N-C_{1-4}alkylamino, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)amino, N-C_{1-4}alkylcarbamoyl, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, C_{1-4}alkyl$S(O)_r$-, C_{1-4}alkyl$S(O)_rC_{1-4}$alkyl (wherein r is 0, 1 or 2)];

R^9 is independently selected from C_{1-3}alkyl optionally substituted by hydroxyl, halo, C_{1-4}alkoxy, carboxy or cyano;

$R^{9'}$, $R^{9''}$ and $R^{9'''}$ are independently selected from hydrogen and C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1,2,or 3 substituents independently selected from hydroxyl, halo, C_{1-4}alkoxy, carboxy and cyano);

A is a phenyl or heteroaryl ring (the phenyl or heteroaryl ring being optionally substituted on ring carbon atoms by by 1, 2 or 3 R^{10} groups and on an available ring nitrogen in a heteroaryl group by R^{11});

R^{10} is independently selected from C_{1-4}alkyl, hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halo, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, amino, N-C_{1-4}alkylamino, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)amino, N-C_{1-4}alkylcarbamoyl, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, C_{1-4}alkyl$S(O)_s$-, C_{1-4}alkyl$S(O)_sC_{1-4}$alkyl (wherein s is 0, 1 or 2)];

R^{11} is independently C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 fluoro atoms;

either X is a direct bond and

Y is a direct bond, C_{3-4}cycloalkandiyl, C_{3-4}cycloalkanylidene,-$C(R^{16})(R^{17})$- or -$C(R^{18})(R^{19})C(R^{20})(R^{21})$-; or

X is a direct bond, C_{3-4}cycloalkandiyl, C_{3-4}cycloalkanylidene,-$C(R^{12})(R^{13})$-, -$C(R^{12})(R^{13})C(R^{14})(R^{15})$-, -$CH_2O$- or -$CH_2S(O)_t$- (wherein t is 0, 1 or 2) and

Y is a direct bond;

wherein R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} and R^{21} are independently selected from hydrogen and methyl;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

Yet a further class of compound is of formula **(1)** wherein:

Q is a single bond;

R^1 is C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-7}cycloalkyl, heterocyclyl, arylC_{1-3}alkyl, heteroarylC_{1-3}alkyl, C_{3-7}cycloalkylC_{1-3}alkyl, C_{3-7}cycloalkylC_{2-3}alkenyl or C_{3-7}cycloalkylC_{2-3}alkynyl, [each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from C_{1-3}alkyl, hydroxy, halo, oxo, cyano, trifluoromethyl, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl$S(O)_n$- (wherein n is 0, 1, 2 or 3), $R^5CON(R^{5'})$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)$-, $R^{5'}C(O)O$-, $R^{5'}OC(O)$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)N(R^{5'''})$-, $R^5SO_2N(R^{5''})$-, and $(R^{5'})(R^{5''})NSO_2$- (wherein R^5 is C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from hydroxyl, halo or cyano; and

$R^{5'}$ and $R^{5''}$ are independently selected from hydrogen and C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from hydroxyl, halo, C_{1-3}alkoxy, carboxy and cyano or $R^{5'}$ and $R^{5''}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-7 membered saturated ring)];

R^2 is selected from heterocyclyl, C_{3-7}cycloalkyl$(CH_2)_m$-, and C_{6-12}polycycloalkyl$(CH_2)_m$- (wherein m is 0, 1 or 2 and the rings are optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from R^6);

R^3 is selected from hydrogen, C_{1-4}alkyl C_{3-5}cycloalkyl and C_{3-5}cycloalkylmethyl (each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 fluoro atoms);

R^2 and R^3 together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated mono, bicyclic or bridged ring system optionally containing 1 or 2 additional ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur and which is optionally fused to a saturated, partially saturated or unsaturated monocyclic ring wherein the resulting ring system is optionally substituted by 1, 2, or 3 substituents independently selected from R^7;

R^6 and R^7 are independently selected from hydroxyl, halo, oxo, carboxy, cyano, trifluoromethyl, R^9, R^9O-, R^9CO-, $R^9C(O)O$-, $R^9CON(R^{9'})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})N$-, $R^9S(O)_a$- wherein a is 0 to 2, $R^{9'}OC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})NSO_2$-, $R^9SO_2N(R^{9''})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)N(R^{9'''})$-, phenyl and heteroaryl [wherein the phenyl and heteroaryl groups are optionally fused to a phenyl, heteroaryl or a saturated or partially-saturated 5- or 6-

membered ring optionally containing 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur and the resulting ring system is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from C_{1-4}alkyl, hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halo, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, amino, N-C_{1-4}alkylamino, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)amino, N-C_{1-4}alkylcarbamoyl, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, C_{1-4}alkyl$S(O)_r$-, C_{1-4}alkyl$S(O)_rC_{1-4}$alkyl (wherein r is 0, 1 or 2)];

R^9 is independently selected from C_{1-3}alkyl optionally substituted by hydroxyl, halo, C_{1-4}alkoxy, carboxy or cyano;

$R^{9'}$, $R^{9''}$ and $R^{9'''}$ are independently selected from hydrogen and C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1,2,or 3 substituents independently selected from hydroxyl, halo, C_{1-4}alkoxy, carboxy and cyano);

A is a phenyl or heteroaryl ring (the phenyl or heteroaryl ring being optionally substituted on ring carbon atoms by by 1, 2 or 3 R^{10} groups and on an available ring nitrogen in a heteroaryl group by R^{11});

R^{10} is independently selected from C_{1-4}alkyl, hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halo, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, amino, N-C_{1-4}alkylamino, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)amino, N-C_{1-4}alkylcarbamoyl, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, C_{1-4}alkyl$S(O)_s$-, C_{1-4}alkyl$S(O)_sC_{1-4}$alkyl (wherein s is 0, 1 or 2)];

R^{11} is independently C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 fluoro atoms;

X is a direct bond;

Y is a direct bond, C_{3-4}cycloalkandiyl, C_{3-4}cycloalkanylidene,-$C(R^{16})(R^{17})$- or -$C(R^{18})(R^{19})C(R^{20})(R^{21})$-; or

X is a direct bond, C_{3-4}cycloalkandiyl, C_{3-4}cycloalkanylidene,-$C(R^{12})(R^{13})$-, -$C(R^{12})(R^{13})C(R^{14})(R^{15})$-, -$CH_2O$- or -$CH_2S(O)_t$- (wherein t is 0, 1 or 2) and Y is a direct bond;

wherein R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} and R^{21} are independently selected from hydrogen and methyl;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, suitable compounds of the invention are any one or more of the Examples or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention, suitable compounds of the invention are any one or more of the following or a pharmaceutically-acceptable salt thereof:

4-[4-[[(1S,3R)-5-hydroxy-2-adamantyl]carbamoyl]-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(1-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(N-cyclohexyl-N-methyl-carbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(oxan-4-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[5-propylsulfanyl-4-[3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrrolidine-1-carbonyl]pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclopropyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopropyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(1-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopropyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-5-cyclopropyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[5-cyclopropyl-4-[(4-hydroxy-1-adamantyl)carbamoyl]pyrazol-1-yl]benzoic acid;

2-[4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]phenyl]acetic acid;

2-[4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]phenyl]acetic acid;

4-(4-cyclohexylcarbamoyl-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl)-benzoic acid;

3-(4-cyclohexylcarbamoyl-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl)-benzoic acid;

3-[4-(adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl]-benzoic acid;

4-[4-(adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl]-benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-(1-methylcyclopropyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-ethylpyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propan-2-ylpyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclobutylpyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-methyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-(5-tert-butyl-4-(cyclohexylcarbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(1-adamantylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

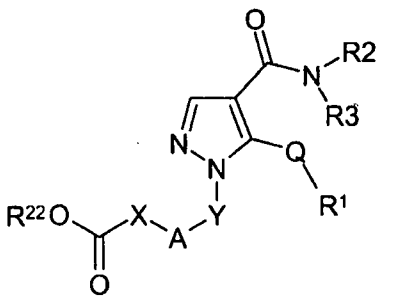
4-[5-cyclohexylsulfanyl-4-[(5-hydroxy-2-adamantyl)carbamoyl]pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[5-cyclohexylsulfanyl-4-[[5-(difluoromethoxy)-2-adamantyl]carbamoyl]pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;
methyl 4-[4-(1-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate;
methyl 4-[5-cyclopentylsulfanyl-4-[[(1R,3S)-5-hydroxy-2-adamantyl]carbamoyl]pyrazol-1-yl]benzoate;
4-[4-[[5-(difluoromethoxy)-2-adamantyl]carbamoyl]-5-propylsulfanylpyrazol-1-yl]benzoic acid;
4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;
4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;
4-[5-cycloheptylsulfanyl-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid;
4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-ethylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;
4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-methylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;
4-[4-(5-methanesulfonyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-benzoic acid;
4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-2-methoxy-benzoic acid;
4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]-3-methyl-benzoic acid;
4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzoic acid;
or
4-[4-(adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzoic acid.

Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof which process (wherein variable groups are, unless otherwise specified, as defined in formula (1)) comprises any one of processes a) or b):

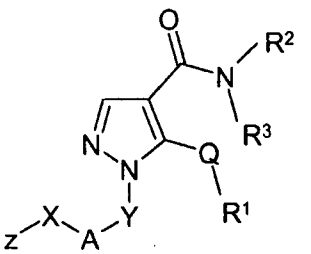
a) hydrolysis of an ester of formula (2):



(2)

wherein R^{22} is an alkyl or aryl group; or

b) converting Z in a compound of the formula (3):



(3)

into a carboxy group, wherein Z is an functional group capable of conversion into a carboxylic acid;

and thereafter if necessary or desirable:

i) converting a compound of the formula (1) into another compound of the formula (1);

ii) removing any protecting groups;

iii) resolving enantiomers;

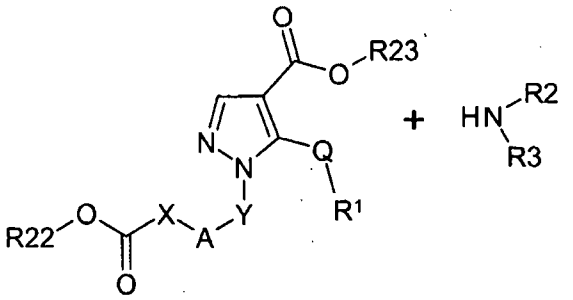
iv) forming a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

Examples of conversions of a compound of Formula (1) into another compound of Formula (1), well known to those skilled in the art, include functional group interconversions such as hydrolysis, hydrogenation, hydrogenolysis, oxidation or reduction, and/or further functionalisation by standard reactions such as amide or metal-catalysed coupling, or nucleophilic displacement reactions.

Suitable conditions for the above processes a) to b) are as follows.

Process a) may be carried out under either acidic or basic conditions dependant on the nature of the ester group (R^{22}) but typically may be carried out under basic conditions, for example with aqueous sodium hydroxide, using a suitable solvent such as methanol for example. Typically the reaction is carried out at ambient temperature, however some esters may require cleavage using Microwave or conventional heating, for example at temperatures between 30-100°C. Examples of suitable values for R^{22} include methyl, ethyl, tert-butyl, phenyl, benzyl and paramethoxybenzyl, particularly methyl or ethyl.

Compounds of formula (2) may be made by processes known in the art and typically by reaction of a compound of Formula (4) with a compound of Formula (5):

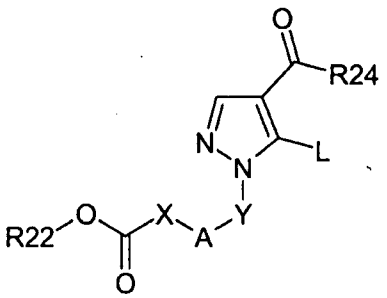


(4) (5)

Such reactions may be carried out by direct treatment of esters with amines or alternatively by hydrolysis of the R^{23} ester group to an intermediate carboxylic acid followed by conventional amide coupling reactions. Methods and standard conditions for orthogonal removal of ester groups are known persons skilled in the art, for example if R^{22} is ethyl and R^{23} is *tert*-butyl, R^{23} may be selectively cleaved under acidic conditions.

Amide formation can be carried out in a suitable solvent such as dichloromethane for example with the addition of a suitable coupling agent (or combination of agents) such as HOBT and EDCI for example, optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine or *N,N*-di-*iso*-propylamine for example. Typically the reaction is carried out at ambient or elevated temperature between 0-60°C.

Compounds of formula (4) in which Q is a sulphur, oxygen or nitrogen atom may be made by processes known in the art and typically by reaction of a compound of Formula (6) with displacement of an appropriate leaving group (L):



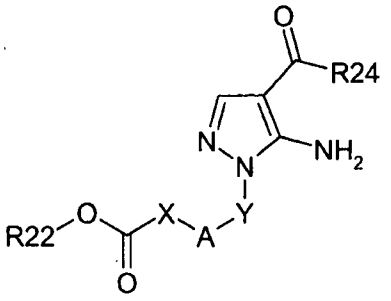
(6)

wherein L is a suitable leaving group, for example halo or triflate (in particular fluoro or chloro), R^{22} is an alkyl or aryl group and R^{24} is either $-OR^{23}$ or NR^2R^3.

Displacements may be carried out for example using a suitable nucleophilic reagent, for example propane thiol, in a suitable solvent such as DMF for example in the presence of an

appropriate base, for example sodium hexamethyldisilazide (NaHMDS). Typically the reaction is carried out at ambient temperature when L is chloro, however some reactions may require using Microwave or conventional heating, for example at temperatures between 30-100°C.

Compounds of formula (6) may be made by processes known in the art and typically by functional group interconversion of a compound of Formula (7).

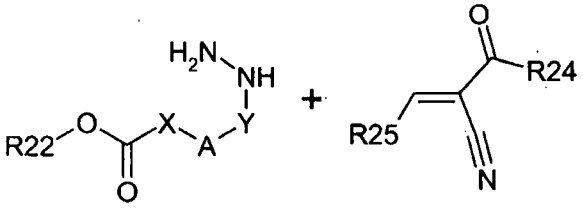


(7)

wherein R^{22} is an alkyl or aryl group and R^{24} is either $-OR^{23}$ or NR^2R^3.

Examples of such processes are known to the art and may be carried out using a combination of reagents such as *tert*-butylnitrite with a cupric halide in a suitable solvent such as acetonitrile for example. Typically the reaction is carried out at elevated temperature when for example, L is chloro, using Microwave or conventional heating, for example at temperatures between 60-100°C.

Compounds of formula (7) may be made by processes known in the art and typically by reaction of a hydrazine of formula (8) with an enol ether of Formula (9).



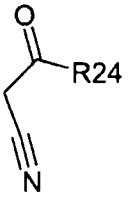
(8) (9)

wherein R^{22} is an alkyl or aryl group, R^{24} is either –OR23 or NR^2R^3 and R^{25} is an alkyl group. In particular, R^{25} is methyl or ethyl.

Examples of such processes are known to the art and are typically carried out using a in a suitable solvent such as ethanol for example in the presence of a suitable base such as DIPEA for example. Typically the reaction is carried out at elevated temperature using

Microwave or conventional heating, for example at temperatures between 60-100°C. Hydrazines of formula (8) are known in the chemical literature or may be prepared using standard conditions known to those skilled in the art.

Compounds of formula (9) may be made by processes known in the art and typically by functionalisation of a ketonitrile of Formula (10).

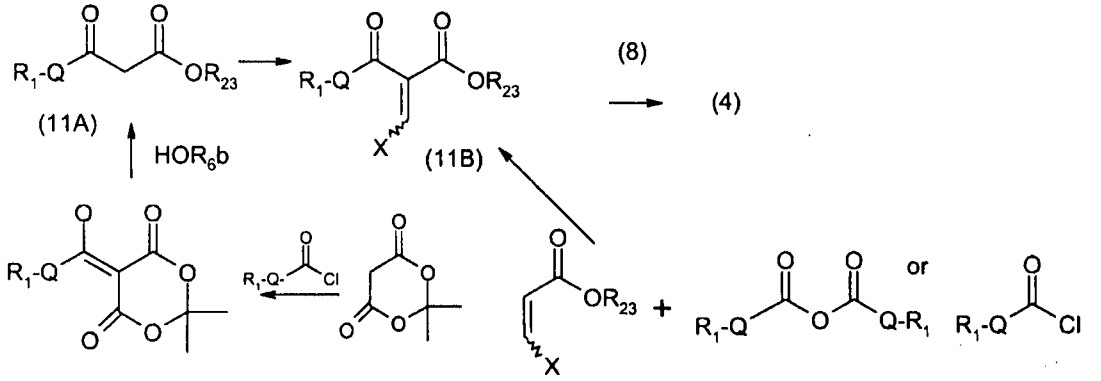


(10)

wherein R^{24} is either –OR23 or NR^2R^3.

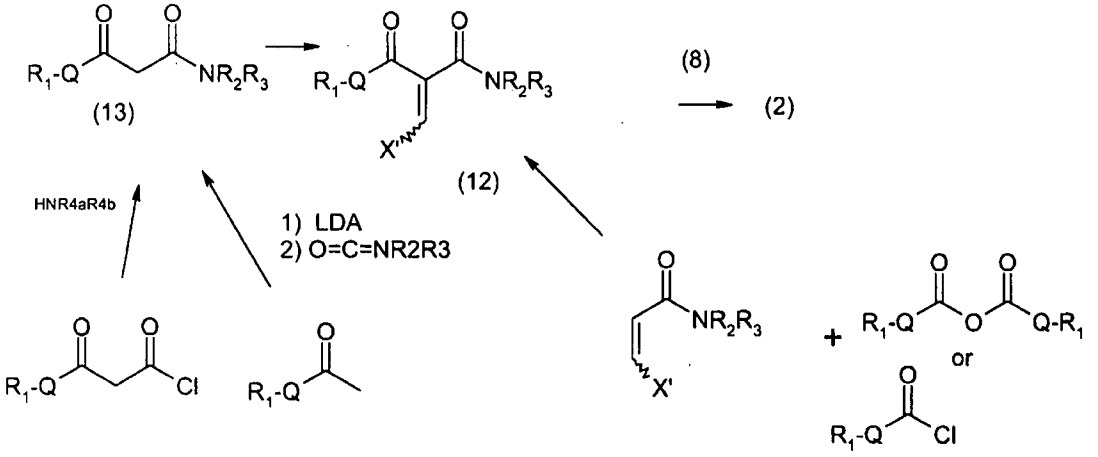
Examples of such processes are known to the art and are typically carried out using a combination of reagents, for example neat acetic anhydride and triethyl orthoformate. Typically the reaction is carried out at elevated temperature using Microwave or conventional heating, for example at temperatures between 60-100°C. Ketonitriles of formula (10) are known in the chemical literature or may be prepared using standard conditions known to those skilled in the art.

Compounds of formula (4) in which Q is a single bond may also be prepared by processes known in the art and typically involve the formation of a functionalised keto ester of Formula (11B) wherein X represents either dialkylamino (such as dimethylamino) or lower alkoxy (such as methoxy or ethoxy) and subsequent reaction with hydrazines of Formula (8)



The ketoesters of formula (11B) are known in the chemical literature or may be prepared using standard conditions known to those skilled in the art, including by reaction of an acid chloride with Meldrum's acid (see for example *J. Org. Chem.* **2001**, 26, 6756) in an inert solvent such as dichloromethane in the presence of a base such as pyridine, followed by reaction of the resultant intermediate with an alcohol HOR^{23} (see for example *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2087)

Compounds of formula (2) in which Q is a single bond may also be prepared by processes known in the art and typically involve the formation of a functionalised keto amide of Formula (12) wherein X' represents either dialkylamino (such as dimethylamino) or lower alkoxy (such as methoxy or ethoxy) and subsequent reaction with hydrazines of Formula (8)



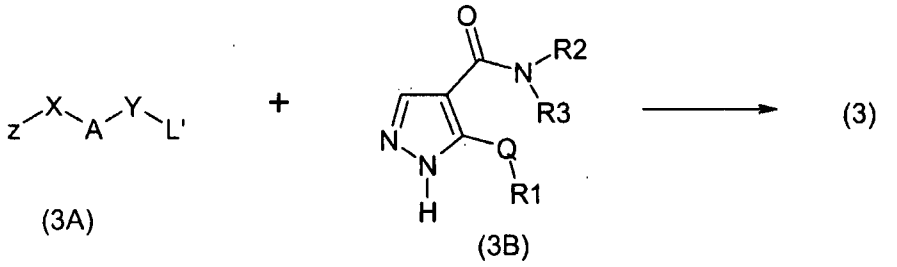
Ketoamides of formula (13) are known in the chemical literature or may be prepared using standard conditions known to those skilled in the art, including by reaction of an amine with a suitable acid chloride, optionally prepared in situ from the corresponding acid, or by reaction of an enolate anion, generated by treating a ketone with a strong base (such as LDA), with an appropriate isocyanate.

An example of process b) is the conversion of an aryl halide into an aryl carboxylic acid through the use of metal-catalysed carbonylation. Examples of such processes are known to the art and are carried out in a suitable solvent such as ethanol/dioxane for example using a suitable catalyst, or combination of catalysts, for example, Herrmann's catalyst together with Fu's salt in the presence of a suitable source of carbon monoxide, for example, molybdenum hexacarbonyl or gaseous CO typically in the presence of a suitable

base, or combination of bases for example DMAP/DIPEA. Typically the reaction is carried out at elevated temperature using Microwave or conventional heating, for example at temperatures between 100-180°C. It will be appreciated by those skilled in the art that the choice of solvent will depend on the nature of the product isolated, for example alcoholic solvents will tend to lead to isolation of the ester which may be subsequently cleaved on work-up of the reaction to give the appropriate acid. It will also be appreciated by those skilled in the art that compounds of formula (3) may be accessed by all of the methods used to describe the synthesis of compounds of formula (2).

In addition, a compound of formula (3) may be prepared:

by reaction of a suitably functionalised moiety of formula (3A) with an N unsubstituted pyrazole of formula (3B) to provide the precursor of formula (3)



(3A) (3B)

wherein L' is a leaving group capable of being displaced in an SN2 reaction (when Y becomes joined by an sp3 carbon to the ring) or in SNAr reaction (when Y becomes joined by an sp2 carbon to the ring; optionally catalysed by appropriate transition metal catalysts, for example Buchwald displacements) and in which optionally involves deprotonation of the pyrazole (3B) by a base such as potassium t-butoxide. L' is a leaving group such as chloro, bromo or iodo.

The reactions described above may be performed under standard conditions known to the person skilled in the art. The intermediates described above are commercially available, are known in the art or may be prepared by known procedures and/or by the procedures shown above.

It will be appreciated that certain of the various substituents in the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. Such reactions and modifications include, for example, introduction of a

substituent by means of an aromatic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation of substituents and oxidation of substituents. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art. Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of a nitro group using concentrated nitric acid, the introduction of an acyl group using, for example, an acyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; the introduction of an alkyl group using an alkyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; and the introduction of a halogeno group. Particular examples of modifications include the reduction of a nitro group to an amino group by for example, catalytic hydrogenation with a nickel catalyst or treatment with iron in the presence of hydrochloric acid with heating; oxidation of alkylthio to alkylsulphinyl or alkylsulphonyl.

It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in the compounds. The instances where protection is necessary or desirable and suitable methods for protection are known to those skilled in the art. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (for illustration see T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Thus, if reactants include groups such as amino, carboxy or hydroxy it may be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein.

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is,

for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example hydroxylamine, or with hydrazine.

A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art.

As stated hereinbefore the compounds defined in the present invention possess 11βHSD1 inhibitory activity. These properties may be assessed using the following assay.

Assays

The conversion of cortisone to the active steroid cortisol by 11βHSD1 oxo-reductase activity, can be measured using a competitive homogeneous time resolved fluorescence assay (HTRF) (CisBio International, R&D, Administration and Europe Office, In Vitro Technologies — HTRF® / Bioassays BP 84175, 30204 Bagnols/Cèze Cedex, France. Cortisol bulk HTRF kit: Cat No. 62CORPEC).

The evaluation of compounds described herein was carried out using a baculovirus expressed N terminal 6-His tagged full length human 11βHSD1 enzyme(*1). The enzyme was purified from a detergent solublised cell lysate, using a copper chelate column. Inhibitors of 11βHSD1 reduce the conversion of cortisone to cortisol, which is identified by an increase in signal, in the above assay.

Compounds to be tested were dissolved in dimethyl sulphoxide (DMSO) to 10mM and diluted further in assay buffer containing 1% DMSO to 10 fold the final assay concentration. Diluted compounds were then plated into black 384 well plates (Matrix, Hudson NH, USA).

The assay was carried out in a total volume of 20µl consisting of cortisone (Sigma, Poole, Dorset, UK, 160nM), glucose-6-phosphate (Roche Diagnostics, 1mM), NADPH (Sigma, Poole, Dorset, 100µM), glucose-6-phosphate dehydrogenase (Roche Diagnostics, 12.5µg/ml), EDTA (Sigma, Poole, Dorset, UK, 1mM), assay buffer (K_2HPO_4/KH_2PO_4, 100mM) pH 7.5, recombinant 11βHSD1 [using an appropriate dilution to give a viable assay window – an example of a suitable dilution may be 1 in 1000 dilution of stock enzyme] plus test compound. The assay plates were incubated for 25 minutes at 37°C after which time the reaction was stopped by the addition of 10µl of 0.5mM glycerrhetinic acid plus conjugated cortisol(XL665 or D2). 10µl of anti-cortisol Cryptate was then added and the plates sealed and incubated for 6 hours at room temperature. Fluorescence at 665nm and 620nm was measured and the 665nm:620nm ratio calculated using an Envision plate reader.

These data were then used to calculate IC_{50} values for each compound (Origin 7.5, Microcal software, Northampton MA, USA) and/or the % inhibition at 30□M of compound.

*1 The Journal of Biological Chemistry, Vol. 26, No 25, pp16653 – 16658

Compounds of the present invention typically show an IC_{50} of less than 30µM, and preferably less than 5 µM.

For example, the following results were obtained:

Ex. No.	IC50 (uM)	Ex. No.	IC50 (uM)	Ex. No.	IC50 (uM)	Ex. No.	IC50 (uM)
3	0.012	17	0.004	24	0.005	38	0.007
6	3.505	20	0.006	27	0.008	41	0.003
4	0.034	22	0.008	33	0.009	43	0.185
8	0.161	23	0.004	36	0.004	44	0.005

The following table displays %inhibition of human 11-□HSD at a test concentration of 30□M of compound

Ex. No.	% @30uM	Ex. No.	% @30uM	Ex. No.	% @30uM	Ex. No.	% @30uM
1	91	13	96	25	90	37	94
2	93	14	89	26	100	38	91
3	105	15	92	27	95	39	98
4	114	16	91	28	87	40	99
5	90	17	95	29	91	41	91
6	80	18	89	30	91	42	94
7	91	19	90	31	105	43	97
8	94	20	90	32	103	44	94
9	78	21	91	33	97	45	94
10	84	22	98	34	100	46	98
11	82	23	102	35	94	47	90
12	92	24	104	36	89		

The oral bioavailability of the compounds of the invention may be tested as follows:

Determination of Bioavailability in PK Studies

Compounds are dosed intravenously at 2mg/kg (2ml/kg) and orally at 5mg/kg (5ml/kg) in a 25% HPBCD in sorrensons buffer pH 5.5 formulation. Blood samples (200ul) are taken Predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 and 24 h post dose for both routes and plasma prepared by centrifugation. Plasma samples are analysed as below. PK parameters (clearance, volume of distribution, bioavailability, fraction absorbed etc.) are calculated by standard PK methods using suitable PK software (WinNon-Lin).

Bioanalysis of plasma samples

The guidelines described are for the manual preparation of plasma samples following single compound or cassette dosing of project compounds to all PK species used within discovery DMPK. Analysis by open access (LC-MS/MS) or manual approaches (LC-MS) is described.

Contents

1. Materials
2. Generic Extraction Method
3. Example Sample List Using Generic Plate Layout
4. Open Access Batch Submission and System Checks
5. Acceptance Criteria for Batch Pass

1. Materials

Solvents: Methanol, acetonitrile and DMSO

Water: Purified or HPLC grade

1ml shallow 96-well plates OR eppendorf tubes

2ml deep well 96-well plates plus lids

Blank (control) plasma

2. Generic Extraction Method

Solubilise compound(s) to 1mg/ml using DMSO taking into account salt factors if any.

The DMSO stock(s) may be used to make all calibration & quality control (QC) samples:

2.i Single compound analysis

2.i.a Preparation of calibration and QC samples:

1. Prepare standard solutions as follows:

Stock diluted ng/ml	Volume methanol ml	Volume stock ml	Standard conc. ng/ml	Post plasma dilution conc. ng/ml
1mg/ml	0.9	0.1	100,000	10,000
100,000	0.5	0.5	50,000	5,000
50,000	0.75	0.5	20,000	2,000
20,000	0.5	0.5	10,000	1,000
10,000	0.5	0.5	5,000	500
5,000	2	0.5	1,000	100
1,000	0.5	0.5	500	50
500	0.75	0.5	200	20
200	0.5	0.5	100	10
100	0.5	0.5	50	5
50	0.5	0.5	10	1

2. Transfer 50ul blank plasma to a well of a 1ml 96-well plate (shallow well)
3. Transfer 5ul of each of the standard solutions to further wells of the plate
4. Add 50ul blank plasma to each of these wells.
5. To generate the QC samples, add three aliquots of 5ul of the 100ng/ml, 1000ng/ml and 10,000ng/ml standard solutions to the plate (3 QCs at each concentration).
6. Add 50ul blank plasma to each of these.
7. Transfer 50ul of each PK sample to the 1ml 96-well plate
8. Add 5ul methanol (- compound) to each of the PK samples
9. Ensure all dose formulations are well mixed by vortex mixing.
10. Dilute intravenous (IV) and oral dose (PO) formulations of expected concentration to 10ug/ml in methanol. (For example, a formulation made to an expected concentration of 2 mg/ml would be diluted 1:200 to give 10ug/ml solution).
11. Add 6x 50 ul aliquots of plasma to the plate. Add 5 ul of diluted IV formulation to three of the wells, repeat with PO formulation and remaining 3 wells.
12. Precipitate proteins by adding 100ul acetonitrile containing a project related internal standard (at 1ug/ml) to all calibration, QC, PK and formulation samples.
13. Vortex mix the plate before centrifugation at 4,000g for 10 minutes.
14. Transfer 100ul of the supernatant to the wells of a 2ml 96-well plate (see following plate map). Care should be taken not to disturb the pellet.
15. Add ~1.5ml of 50:50 Methanol: Water into the last well.
16. For analysis on triple quad systems: add 400ul water (HPLC grade) to each sample. Gently mix.
17. Add 100ul of the 100,000ng/ml stock of each of the standard solutions to the 2ml plate and add 900ul water. Add a sample of internal standard to a further well (see plate map). *These are for compound tuning (denoted on the plate map as tune solutions)*
18. For analysis on platform systems: add 100ul water (HPLC grade) to each sample. Gently mix.
19. Manually tune all compounds using compound solutions prepared to 5,000ng/ml (add 100ul of the 50,000ng/ml standard solutions to 900ul water)

2.ii Cassette dose analysis

2.iia Preparation of calibration and QC samples:

Note: For cassette dosing, the amount of methanol required to dilute the 1mg/ml stock will be adjusted according to the number of compounds present.

1. Add 100ul of each 1mg/ml stock required to a vial.
2. Add the required volume of methanol to yield a total volume of 1ml.
3. Perform all further steps as for single compound analysis (steps 2 –16 above).

2.iii In cases where PK samples exceed the Upper limit of Quantification (ULOQ).

1. Prepare a further calibration curve and QC samples as above (steps 1 – 6).
2. Transfer <50ul (e.g. 25ul) of the PK samples that exceed the ULOQ.
3. Add enough control plasma to these samples to yield a final plasma volume of 50ul. Make a note of the dilution made.
4. Transfer 50ul of all remaining PK samples.
5. Prepare all formulation samples and extract all samples as described above. (steps 8 – 16)

Note: Upper concentrations used to generate the calibration curve may be reviewed, however, care must be taken to avoid saturation of the HPLC column or MS equipment. It is for this reason that dilution of PK samples is recommended.

2.iv In cases of poor sensitivity (high Lower Limit of Quantification).

Note: High LLOQ is taken as when most of the plasma concentrations lie below the lower limit of quantification or where the LLOQ is greater the 10ng/ml. The following methods should be applied when either of these scenarios is encountered.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition, which comprises a compound of the Examples, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous,

intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing). In general, compositions in a form suitable for oral use are preferred.

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.

Suitable pharmaceutically-acceptable excipients for a tablet formulation include, for example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium carbonate, granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid; binding agents such as starch; lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc; preservative agents such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, and anti-oxidants, such as ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either to modify their disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the gastrointestinal tract, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

Compositions for oral use may be in the form of hard gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with water or an oil such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form together with one or more suspending agents, such as sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents such as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxethylene stearate), or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene

sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives (such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, anti-oxidants (such as ascorbic acid), colouring agents, flavouring agents, and/or sweetening agents (such as sucrose, saccharine or aspartame).

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil (such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil) or in a mineral oil (such as liquid paraffin). The oily suspensions may also contain a thickening agent such as beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavouring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water generally contain the active ingredient together with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients such as sweetening, flavouring and colouring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a mineral oil, such as for example liquid paraffin or a mixture of any of these. Suitable emulsifying agents may be, for example, naturally-occurring gums such as gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides such as soya bean, lecithin, an esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides (for example sorbitan monooleate) and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide such as polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavouring and preservative agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as glycerol, propylene glycol, sorbitol, aspartame or sucrose, and may also contain a demulcent, preservative, flavouring and/or colouring agent.

The pharmaceutical compositions may also be in the form of a sterile injectable aqueous or oily suspension, which may be formulated according to known procedures using one or more of the appropriate dispersing or wetting agents and suspending agents, which have been mentioned above. A sterile injectable preparation may also be a sterile

injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example a solution in 1,3-butanediol.

Compositions for administration by inhalation may be in the form of a conventional pressurised aerosol arranged to dispense the active ingredient either as an aerosol containing finely divided solid or liquid droplets. Conventional aerosol propellants such as volatile fluorinated hydrocarbons or hydrocarbons may be used and the aerosol device is conveniently arranged to dispense a metered quantity of active ingredient.

For further information on formulation the reader is referred to Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 2 g of active agent compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition. Dosage unit forms will generally contain about 1 mg to about 500 mg of an active ingredient. For further information on Routes of Administration and Dosage Regimes the reader is referred to Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

We have found that the compounds defined in the present invention, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, are effective 11βHSD1inhibitors, and accordingly have value in the treatment of disease states associated with metabolic syndrome.

It is to be understood that where the term "metabolic syndrome" is used herein, this relates to metabolic syndrome as defined in 1) and/or 2) or any other recognised definition of this syndrome. Synonyms for "metabolic syndrome" used in the art include Reaven's Syndrome, Insulin Resistance Syndrome and Syndrome X. It is to be understood that where the term "metabolic syndrome" is used herein it also refers to Reaven's Syndrome, Insulin Resistance Syndrome and Syndrome X.

According to a further aspect of the present invention there is provided a compound of formula (1), or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for

use in a method of prophylactic or therapeutic treatment of a warm-blooded animal, such as man.

Thus according to this aspect of the invention there is provided a compound of formula (1), or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use as a medicament.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of formula (1), or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production of an 11βHSD1 inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

Where production of or producing an 11βHSD1 inhibitory effect is referred to suitably this refers to the treatment of metabolic syndrome. Alternatively, where production of an 11βHSD1 inhibitory effect is referred to this refers to the treatment of diabetes, obesity, hyperlipidaemia, hyperglycaemia, hyperinsulinemia or hypertension, particularly diabetes and obesity. Alternatively, where production of an 11βHSD1 inhibitory effect is referred to this refers to the treatment of glaucoma, osteoporosis, tuberculosis, dementia, cognitive disorders or depression.

Alternatively, where production of an 11βHSD1 inhibitory effect is referred to this refers to the treatment of cognitive disorders, such as improving the cognitive ability of an individual, for example by improvement of verbal fluency, verbal memory or logical memory, or for treatment of mild cognitive disorders. See for example WO03/086410 and references contained therein, and Proceedings of National Academy of Sciences (PNAS), 2001, 98(8), 4717-4721.

Alternatively, where production of an 11βHSD1 inhibitory effect is referred to this refers to the treatment of, delaying the onset of and/or reducing the risk of atherosclerosis – see for example J. Experimental Medicine, 2005, 202(4), 517-527.

Alternatively, where production of an 11βHSD1 inhibitory effect is referred to this refers to the treatment of Alzheimers and/or neurodegenerative disorders.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an 11βHSD1 inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (1), or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

In addition to their use in therapeutic medicine, the compounds of formula (1), or a pharmaceutically-salt thereof, are also useful as pharmacological tools in the development and standardisation of in vitro and *in vivo* test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of 11βHSD1 in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

The inhibition of 11βHSD1 described herein may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the subject of the present invention, one or more other substances and/or treatments. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. Simultaneous treatment may be in a single tablet or in separate tablets. For example agents than might be co-administered with 11βHSD1 inhibitors, particularly those of the present invention, may include the following main categories of treatment:

1) Insulin and insulin analogues;

2) Insulin secretagogues including sulphonylureas (for example glibenclamide, glipizide), prandial glucose regulators (for example repaglinide, nateglinide), glucagon-like peptide 1 agonist (GLP1 agonist) (for example exenatide, liraglutide) and dipeptidyl peptidase IV inhibitors (DPP-IV inhibitors);

3) Insulin sensitising agents including PPARγ agonists (for example pioglitazone and rosiglitazone);

4) Agents that suppress hepatic glucose output (for example metformin);

5) Agents designed to reduce the absorption of glucose from the intestine (for example acarbose);

6) Agents designed to treat the complications of prolonged hyperglycaemia; e.g. aldose reductase inhibitors

7) Other anti-diabetic agents including phosotyrosine phosphatase inhibitors, glucose 6 - phosphatase inhibitors, glucagon receptor antagonists, glucokinase activators, glycogen phosphorylase inhibitors, fructose 1,6 bisphosphastase inhibitors, glutamine:fructose -6-phosphate amidotransferase inhibitors

8) Anti-obesity agents (for example sibutramine and orlistat);

9) Anti- dyslipidaemia agents such as, HMG-CoA reductase inhibitors (statins, eg pravastatin); PPARα agonists (fibrates, eg gemfibrozil); bile acid sequestrants (cholestyramine); cholesterol absorption inhibitors (plant stanols, synthetic inhibitors);

ileal bile acid absorption inhibitors (IBATi), cholesterol ester transfer protein inhibitors and nicotinic acid and analogues (niacin and slow release formulations);

10) Antihypertensive agents such as, β blockers (eg atenolol, inderal); ACE inhibitors (eg lisinopril); calcium antagonists (eg. nifedipine); angiotensin receptor antagonists (eg candesartan), α antagonists and diuretic agents (eg. furosemide, benzthiazide);

11) Haemostasis modulators such as, antithrombotics, activators of fibrinolysis and antiplatelet agents; thrombin antagonists; factor Xa inhibitors; factor VIIa inhibitors; antiplatelet agents (eg. aspirin, clopidogrel); anticoagulants (heparin and Low molecular weight analogues, hirudin) and warfarin;

12) Anti-inflammatory agents, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (eg. aspirin) and steroidal anti-inflammatory agents (eg. cortisone); and

13) Agents that prevent the reabsorption of glucose by the kidney (SGLT inhibitors).

In the above other pharmaceutical composition, process, method, use and medicament manufacture features, the alternative and preferred embodiments of the compounds of the invention described herein also apply.

Examples

The invention will now be illustrated by the following Examples in which, unless stated otherwise:

(i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); operations were carried out at room or ambient temperature, that is, at a temperature in the range of 18-25 °C and under an atmosphere of an inert gas such as argon;

(ii) evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 Pa; 4.5-30 mmHg) with a bath temperature of up to 60 °C;

(iii) chromatography means flash chromatography on silica gel;

(iv) in general, the course of reactions was followed by TLC and reaction times are given for illustration only;

(v) yields are given for illustration only and are not necessarily those which can be obtained by diligent process development; preparations were repeated if more material was required;

(vi) where given, NMR data (^{1}H) is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS), determined at 300 or 400 MHz (unless otherwise stated) using perdeuterio dimethyl sulfoxide

(DMSO-d_6) as solvent, unless otherwise stated; peak multiplicities are shown thus: s, singlet; d, doublet; dd, doublet of doublets; dt, doublet of triplets; dm, doublet of multiplets; t, triplet, m, multiplet; br, broad;

(vii) chemical symbols have their usual meanings; SI units and symbols are used;

(viii) solvent ratios are given in volume : volume (v/v) terms;

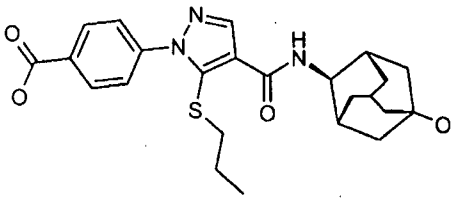
(ix) mass spectra (MS) were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionisation (CI) mode using a direct exposure probe; where indicated ionisation was effected by electron impact (EI), fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ESP); values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported;

(x) The following abbreviations may be used below or in the process section hereinbefore:

Et_2O	diethyl ether
DMF	dimethylformamide
DCM	dichloromethane
DME	1,2-dimethoxyethane
MeOH	methanol
EtOH	ethanol
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
DMSO	dimethylsulfoxide
HOBT	1-hydroxybenzotriazole
EDCI (EDAC)	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodi-imide hydrochloride
DIPEA	diisopropylethylamine
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DEAD	diethyl azodicarboxylate
EtOAc	ethyl acetate
$MgSO_4$	magnesium sulfate
MTBE	methyl tert-butyl ether
NaHMDS	sodium hexamethyldisalazide

Example 1

4-[4-((1R,2S,3S,5S)-5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-benzoic acid



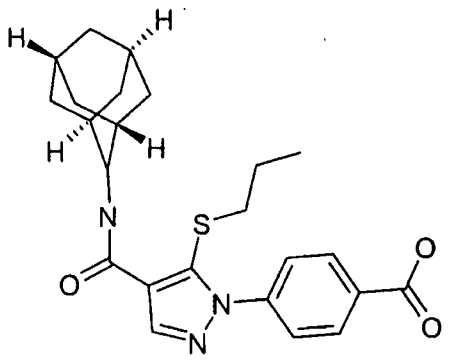
4-[4-((1R,2S,3S,5S)-5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-benzoic acid methyl ester (0.34mmol) **(Intermediate # 1)** was dissolved in methanol (10mL) and treated with 2M sodium hydroxide solution (0.84mL, 1.7mmol). The mixture was stirred at ambient temperature for 24h and then the methanol was removed by evaporation under reduced pressure. The residue was dissolved in water (10mL), acidified to pH4 with 2M HCl and extracted with EtOAc (2x10mL). The combined extracts were washed with water (10mL) and brine (10mL) and dried ($MgSO_4$) and evaporated to leave the title compound as a white solid. (74mg, 48%).

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.66 (3H, t), 1.18 - 1.30 (2H, m), 1.42 (2H, d), 1.58-1.80 (6H, m), 1.88 (2H, d), 2.06 (3H, s), 2.62 (2H, t), 3.95 - 4.06 (1H, m), 4.42 (1H, s), 7.71 (2H, d), 7.95 (1H, d), 8.09 (2H, d), 8.16 (1H, s), 13.19 (1H, s)

MS m/z 456 M+H

Example 2

4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid



Methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate (190mg, 0.42mmol) **(Intermediate #2)** was dissolved in methanol (10mL) and treated at

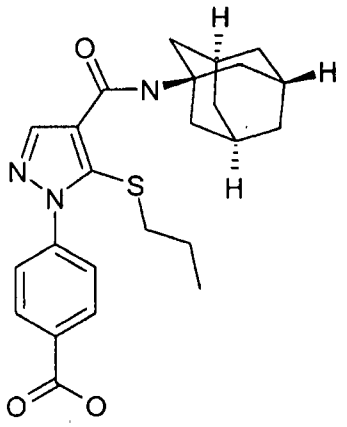
ambient temperature with 2M aqueous sodium hydroxide solution (1.05mL, 2.1mmol). The mixture was stirred at ambient temperature for 18h.and then heated to 65°C for a further 2h. Methanol was removed by evaporation under reduced pressure and the clear solution diluted with water (25ml). 2M HCl was added to pH4 and the mixture extracted with ethyl acetate (2x25mL). The combined extracts were washed with water (2x10mL) and brine (10mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the title compound as a white solid. (174mg, 94%)

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.65 (3H, t), 1.17 - 1.29 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.73 (2H, s), 1.83 (6H, s), 1.91-2.05 (4H, m), 2.62 (2H, t), 4.09 (1H, d), 7.75 (2H, d), 8.03 (1H, d), 8.13 (2H, d), 8.20 (1H, s)

MS m/z 440 M+H

Example 3

4-[4-(1-Adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid



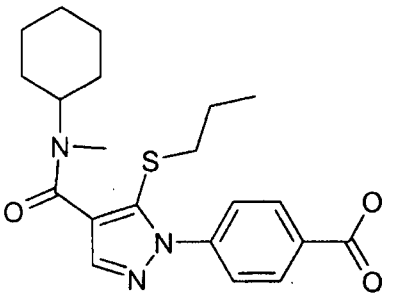
Methyl 4-[4-(1-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate (143mg, 0.32mmol) **(Intermediate#3)** was dissolved in methanol and treated at ambient temperature with 2M aqueous sodium hydroxide solution. The mixture was stirred at ambient for 18h. Methanol was removed by evaporation under reduced pressure and the clear solution diluted with water (25ml). 2M HCl was added to pH4 and the mixture extracted with ethyl acetate (2x25mL). The combined extracts were washed with water (2x10mL) and brine (10mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the title compound as a white solid (132mg, 94%).

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.69 (3H, t), 1.25 (2H, q), 1.66 (6H, s), 2.06 (9H, s), 2.65 (2H, t), 7.51 (1H, s), 7.66 - 7.69 (2H, m), 8.07 - 8.10 (3H, m)

MS m/z 440 M+H

Example 4

4-[4-(N-Cyclohexyl-N-methyl-carbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid



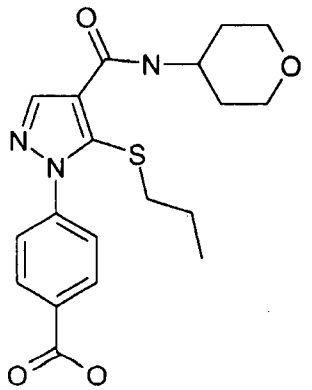
Methyl 4-[4-(cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate#4)** (162mg,0.39mmol) was dissolved in methanol (10mL) and treated at ambient temperature with 2M aqueous sodium hydroxide solution (0.96mL,1.95mmol). The mixture was stirred at ambient for 18h. Methanol was removed by evaporation under reduced pressure and the clear solution diluted with water (25ml). 2M HCl was added to pH4 and the mixture extracted with ethyl acetate (2x25mL). The combined extracts were washed with water (2x10mL) and brine (10mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the title compound as a white solid foam (150mg, 96%).

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.68 (3H, t), 1.10-1.41 (4H, m), 1.42 - 1.85 (8H, m), 2.58 (2H, t), 2.86 (3H, s), 3.45-3.60 (0.5H.m), 4.21-4.38 (0.5H,m), 7.74 (2H, d), 7.89 (1H, s), 8.09 (2H, d)

MS m/z 402 M+H

Example 5

4-[4-(Oxan-4-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid



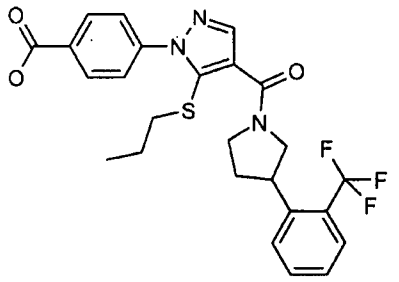
Methyl 4-[4-(oxan-4-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate#5)** (104mg, 0.26mmol) was dissolved in methanol (5mL) and treated at ambient temperature with 2M aqueous sodium hydroxide solution (0.65mL,1.29 mmol). The mixture was stirred at ambient for 18h. Methanol was removed by evaporation under reduced pressure and the clear solution diluted with water (25ml). 2M HCl was added to pH4 and the mixture extracted with ethyl acetate (2x25mL). The combined extracts were washed with water (2x10mL) and brine (10mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the product as a white solid (89mg, 85%).

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.68 (3H, t), 1.19 - 1.31 (2H, m), 1.47 - 1.56 (2H, m), 1.77 - 1.81 (2H, m), 2.71 (2H, t), 3.29 - 3.43 (2H, m), 3.85 - 3.89 (2H, m), 3.94 - 4.04 (1H, m), 7.67 (2H, d), 8.03 (1H, d), 8.09 (2H, d), 8.16 (1H, s)

MS m/z 390 M+H

Example 6

4-[5-Propylsulfanyl-4-[3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrrolidine-1-carbonyl]pyrazol-1-yl]benzoic acid



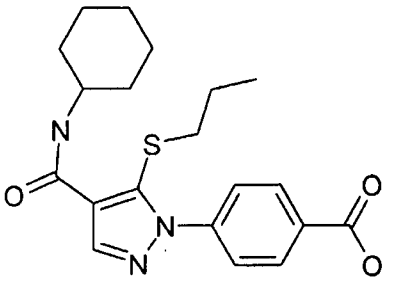
Methyl 4-[5-propylsulfanyl-4-[3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrrolidine-1-carbonyl]pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate#6)** (177mg, 0.34mmol) was stirred at ambient temperature for 18h in a mixture of methanol (5mL) and 2M sodium hydroxide (0.855mL, 1.71mmol) for 18h. The reaction mixture was evaporated to remove the methanol. The residue was dissolved in water (20mL) and acidified to pH4 with 2M HCl. The resulting white precipitate was recovered by filtration, washed with water and dried under vacuum to give the title compound as a white solid (116mg, 68%).

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.64 (3H, q), 1.14 - 1.26 (2H, m), 1.67 - 1.76 (1H, m), 1.89 - 1.98 (2H, m), 2.42 - 2.59 (3H, m), 3.62-3.82 (1H, m), 3.93 - 4.01 (1H, m), 5.24 - 5.43 (1H, m), 7.43 - 7.48 (2H, m), 7.58 - 7.75 (4H, m), 8.00-8.20 (3H, m), 13.18 (1H, s)

MS m/z 503 M+H

Example 7

4-[4-(Cyclohexylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid



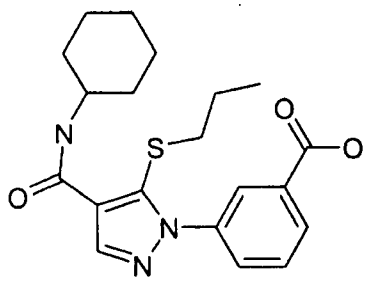
Methyl 4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate (363mg, 0.94mmol) **(Intermediate # 11)** was dissolved in methanol (20mL) and treated at ambient temperature with 2M aqueous sodium hydroxide solution (2.35mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 18h and then volatiles were removed by evaporation under reduced pressure. The residue was dissolved in water (25ml) and 2M HCl was added until the pH=4. The mixture was extracted with ethyl acetate (2x25mL) and the combined extracts were washed with water (2x10mL) and brine (10mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the title product as a white solid. (300mg 85%)

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.68 (3H, t), 1.14 - 1.39 (7H, m), 1.57 - 1.61 (1H, m), 1.72 (2H, d), 1.84 (2H, d), 2.70 (2H, t), 3.75 - 3.78 (1H, m), 7.65 - 7.69 (2H, m), 7.90 - 7.93 (1H, m), 8.07 - 8.13 (2H, m), 8.14 (1H, s), 13.20 (1H, s)

MS m/z 388 M+H

Example 8

3-[4-(Cyclohexylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid



Methyl 3-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate (175mg, 0.45), **(Intermediate #12)** was dissolved in methanol (10mL), treated with 2M aqueous sodium hydroxide solution (1.125mL) and stirred at ambient temperature for 18h.

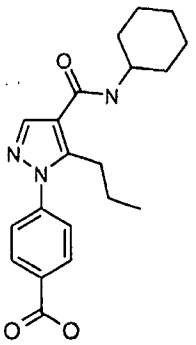
Methanol was removed by evaporation under reduced pressure and the clear solution diluted with water (25ml). 2M HCl was added to pH4 and the mixture extracted with ethyl acetate (2x25mL). The combined extracts were washed with water (2x10mL) and brine (10mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated to give the title product as a white solid. (115mg, 65%)

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.67 (3H, t), 1.14 - 1.39 (7H, m), 1.57 - 1.61 (1H, m), 1.70 (2H, d), 1.82 - 1.85 (2H, m), 2.70 (2H, t), 3.74 - 3.79 (1H, m), 7.66 - 7.71 (1H, m), 7.78 - 7.82 (1H, m), 7.91 (1H, d), 8.03 - 8.06 (2H, m), 8.13 (1H, s), 13.29 (1H, s)

MS m/z 388 M+H

Example 9

4-[4-(Cyclohexylcarbamoyl)-5-propyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid



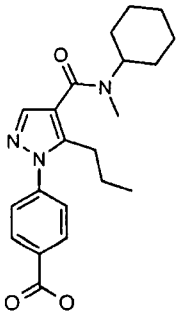
Ethyl 4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-propyl-pyrazol-1-yl]benzoate (130mg, 0.34mmol) **(Intermediate # 21)** was dissolved in methanol (10mL) and treated at ambient temperature with 2M aqueous sodium hydroxide solution (2.5mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 18h and then methanol was removed by evaporation under reduced pressure. The remaining aqueous solution was acidified with 2M aqueous hydrochloric acid to pH=2. A white solid precipitated out of solution, it was filtered, dried under vacuum and identified as the desired product (120 mg, quantitative reaction).

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ0.73 (3H, t), 1.12 (1H, m), 1.23 - 1.31 (1H, m), 1.28 (3H, m), 1.36 - 1.43 (2H, m), 1.59 - 1.63 (1H, m), 1.73 (2H, d), 1.80 (2H, s), 2.97 (2H, t), 3.73 (1H, m), 7.59 - 7.61 (2H, d), 7.95 (1H, d), 8.09 - 8.11 (2H, d), 8.21 (1H, s), 13.27 (1H, s)

MS m/z 356 M+H

Example 10

4-[4-(Cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-5-propyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid



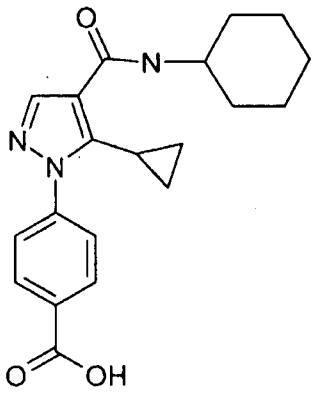
Ethyl 4-[4-(cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-5-propyl-pyrazol-1-yl]benzoate (**Intermediate # 23**, 105mg, 0.26mmol) was dissolved in methanol (10mL) and treated at ambient temperature with 2M aqueous sodium hydroxide solution (2.5mL). The mixture was stirred at ambient temperature for 18h and then methanol was removed by evaporation under reduced pressure. The remaining aqueous solution was acidified with 2M aqueous hydrochloric acid to pH=2. A white solid precipitated out of solution, it was filtered, dried under vacuum and identified as the desired product (96 mg, quantitative reaction).

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ0.71 (3H, t), 1.12 - 1.50 (6H, m), 1.59 - 1.77 (6H, m), 2.79 (2H, t), 2.89 (3H, s), 7.45 - 7.65 (1H, m), 7.67 (2H, d), 7.84-7.86 (1H, m), 8.10 (2H, d), 13.24 (1H, s)

MS m/z 370 M+H

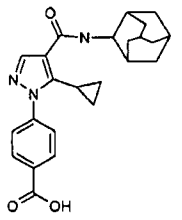
Example 11

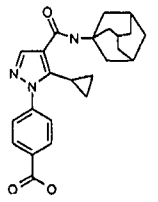
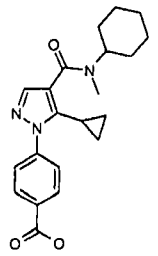
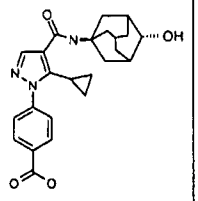
4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclopropyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid



1-(4-bromophenyl)-N-cyclohexyl-5-cyclopropyl-pyrazole-4-carboxamide **(Intermediate#25)** (111mg, 0.29mmol), molybdenum hexacarbonyl (38mg, 0.14 mmol), DMAP (70mg, 0.57mmol), DIPEA (74mg, 0.57mmol) and trans-Di(-acetato)bis[o-(di-o-tolylphosphino)benzyl]dipalladium (II) (14mg, 0.015mmol) were added to a microwave vial and suspended in a mixture of dioxan (2mL) and ethanol (2mL). The vial was capped and heated to 150°C for 1h. The reaction mixture was evaporated to dryness and the residue dissolved in DCM (10mL). 2MHCl (10ml) was added and the mixture shaken and passed through a phase separating filter. The DCM solution was dry loaded onto Ceelite and the product recovered by flash chromatography on silica gel (elution gradient 0- 50% EtOAc in Hexane). Pure fractions were combined and evaporated to give the product as a white solid. The white solid was dissolved in methanol (5mL), treated with 2M NaOH solution (1mL) and stirred at ambient temperature for 5h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with water (20mL), washed with ether (2x10mL), acidified to pH4 with 2M HCl and extracted with EtOAc (3x10mL). The combined extracts were washed with water (10mL), dried (MgSO4) and evaporated to afford 4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclopropyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid as white solid. (40mg, 40%)

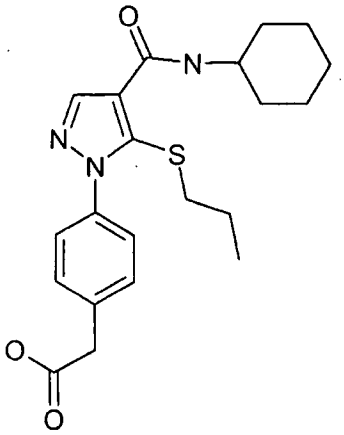
The following Examples were prepared in a similar manner to Example #11, using an appropriate bromophenyl starting material:

Structure	Ex	Name	^{1}H NMR δ	MS m/e MH^+
	12	4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopropyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid	1H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.41 - 0.46 (2H, m), 0.85 - 0.91 (2H, m), 1.56 (2H, d), 1.73 (2H, s), 1.85 (6H, d), 1.98 (2H, d), 2.08 (2H, d), 2.21 - 2.30 (1H, m), 4.05 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.77 (2H, d), 7.94 (1H, s), 8.09 (2H, d)	406

Structure	Ex	Name	^{1}H NMR δ	MS m/e MH^+
	13	4-[4-(1-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopropyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.42 - 0.46 (2H, m), 0.87 - 0.92 (2H, m), 1.67 (6H, s), 2.07 (9H, s), 2.14 - 2.21 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.73 - 7.76 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.07 - 8.10 (2H, m)	406
	14	4-[4-(cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-5-cyclopropyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid	1H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.45 (2H, s), 0.83 (2H, d), 1.08 –1.85 (10H, m), 2.06 (1H, s), 2.86 (3H, s), 3.57 (0.4H, s), 4.15 (0.6H, s), 7.68 (1H, s), 7.82 (2H, d), 8.07 (2H, d), 13.0 (1H, s)	368
	15	4-[5-cyclopropyl-4-[(4-hydroxy-1-adamantyl)carbamoyl]pyrazol-1-yl]benzoic acid	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.42 - 0.46 (2H, m), 0.85 - 0.90 (2H, m), 1.38 (2H, d), 1.65 (5H, d), 1.75 (2H, d), 1.96 (2H, d), 2.03 (1H, s), 2.08 (2H, s), 2.21 - 2.28 (1H, m), 3.98 (1H, d), 4.40 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.75 - 7.78 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.08 - 8.11 (2H, m), 13.1 (1H	422

Example 16

2-[4-[4-(Cyclohexylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]phenyl]acetic acid



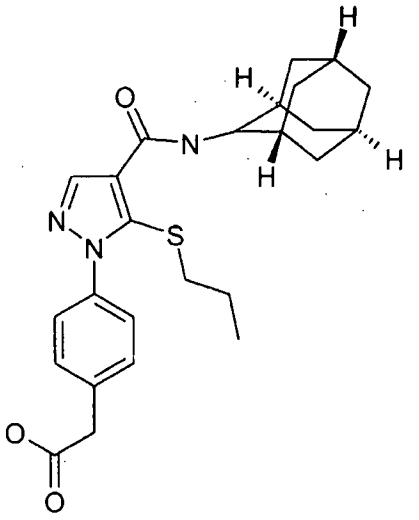
Methyl 2-[4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]phenyl]acetate **(Intermediate#33)** (210mg, 0.51mmol) was dissolved in methanol (10mL) and treated at ambient temperature with a 2M solution of sodium hydroxide (1.27mL, 2.53mmol). The mixture was stirred overnight and then methanol was removed by evaporation under reduced pressure. The clear aqueous solution was diluted with water (20mL) and acidified to pH3 with 2M HCl. The resulting white precipitate was extracted into ethyl acetate (2x20mL). The combined extracts were washed with brine (10mL), dried (MgSO4) and evaporated to give the crude product. The crude product was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 0.1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 2-[4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]phenyl]acetic acid. (84mg,41%).

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.72 (3H, t), 1.20 - 1.36 (7H, m), 1.60 (1H, d), 1.73 (2H, d), 1.85 (2H, d), 2.69 (2H, t), 3.69 (2H, s), 3.77 (1H, d), 7.42 - 7.47 (4H, m), 7.86 (1H, d), 8.10 (1H, s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 402

Example 17

2-[4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]phenyl]acetic acid



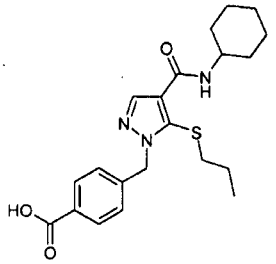
Methyl 2-[4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]phenyl]acetate **(Intermediate #34)** (220mg, 0.47mmol) was dissolved in methanol (10mL) and treated at ambient temperature with a 2M solution of sodium hydroxide (1.17mL, 2.35mmol). The mixture was stirred overnight and then methanol was removed by evaporation under reduced pressure. The clear aqueous solution was diluted with water (20mL) and acidified to pH3 with 2M HCl. The resulting white precipitate was extracted into ethyl acetate (2x20mL). The combined extracts were washed with brine (10mL), dried (MgSO4) and evaporated to give the crude product. The crude product was purified by preparative HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 0.1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 2-[4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]phenyl]acetic acid (66mg, 31%).

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.70 (3H, t), 1.23 - 1.32 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.74 (2H, s), 1.86 (6H, d), 1.99 (4H, d), 2.62 (2H, t), 3.70 (2H, s), 4.11 (1H, d), 7.45 (2H, d), 7.50 - 7.52 (2H, m), 8.02 (1H, d), 8.12 (1H, s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 454

Example 18

4-(4-Cyclohexylcarbamoyl-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl)-benzoic acid

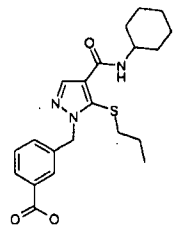
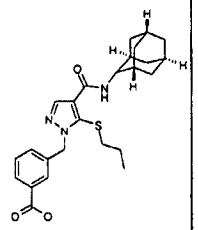
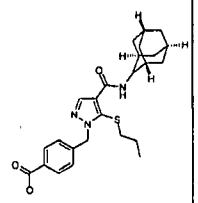


A solution of 4-(4-Cyclohexylcarbamoyl-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester (116mg, 0.28mmol) **(Intermediate #40)** and LiOH (47mg, 1.12mmol) in MeOH (2ml) / Water (1ml) was stirred overnight at ambient temperature. The bulk of the MeOH was removed in vacuo and the resulting solution was treated with citric acid (~10ml) then extracted with EtOAc (2 x ~15ml). The organic layers were combined, washed with brine (~10ml), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to yield the title compound as a white solid (102mg, 91%).

1H NMR (700.03 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (3H, t), 1.22 - 1.30 (4H, m), 1.41 - 1.46 (2H, m), 1.48 - 1.53 (2H, m), 1.62 - 1.64 (1H, m), 1.71 - 1.73 (1H, m), 1.98 - 2.00 (2H, m), 2.56 (2H, t), 3.99 - 4.04 (1H, m), 5.59 (2H, s), 7.27 (2H, d), 7.37 (1H, d), 8.05 (2H, d), 8.16 (1H, s)

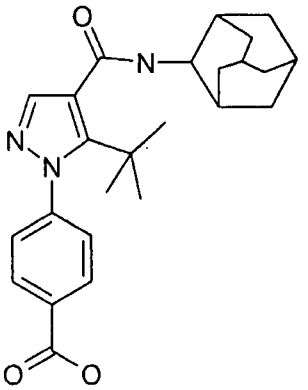
MS m/e MH^+ 402.

The following examples were made using the above procedure, replacing 4-(4-Cyclohexylcarbamoyl-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester with a corresponding starting material

Structure	Example #	Name	NMR	[M+H]+
	19	3-(4-Cyclohexylcarbamoyl-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl)-benzoic acid	1H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 0.81 – 1.85 (3H, t), 1.11 - 1.31 (3H, m), 1.35 - 1.52 (4H, m), 1.55 - 1.69 (3H, m), 1.87 – 1.98 (2H, m), 2.51 (2H, t), 3.85 – 4.03 (1H, m), 5.51 (2H, s), 7.32 - 7.40 (3H, m), 7.94 - 7.99 (2H, m), 8.09 (1H, s)	402
	20	3-[4-(Adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl]-benzoic acid	1H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 0.82 (3H, t), 1.39 - 1.51 (2H, m), 1.57 – 1.73 (4H, m), 1.82 (8H, s), 1.96 (2H, s), 2.52 (2H, t), 4.20 – 4.28 (1H, m), 5.52 (2H, s), 7.34 - 7.41 (2H, m), 7.90 (1H, d), 7.93 - 7.99 (2H, m), 8.12 (1H, s)	454
	21	4-[4-(Adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl]-benzoic acid	1H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 0.81 (3H, t), 1.37 - 1.49 (2H, m), 1.58 - 1.75 (4H, m), 1.82 (8H, s), 1.96 (2H, s), 2.50 (2H, t), 4.20 – 4.28 (1H, m), 5.53 (2H, s), 7.21 (2H, d), 7.89 (1H, d), 7.99 (2H, d), 8.13 (1H, s)	454

Example 22

4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid



2M aqueous sodium hydroxide solution (51.7 mL, 103.32 mmol) was added to methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate#56)** (4.5 g, 10.33 mmol) in methanol (100 mL). The mixture was stirred at 70 °C for 1 hour and then cooled to ambient temperature, concentrated under reduced pressure and diluted with water (100 mL). The reaction mixture was adjusted to pH 3 with 2M HCl. The reaction mixture was extracted with EtOAc (500 mL) and washed sequentially with water (2x100 mL), and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to give a pale yellow solid. The solid was washed with EtOAc (20mL), collected by filtration and dried under vacuum to give 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid (3.89 g, 89 %) as a cream crystalline solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (9H, s), 1.49 (2H, d), 1.70-1.96 (10H, m), 2.09 (2H, d), 3.98 - 4.01 (1H, m), 7.49 - 7.53 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.06 - 8.09 (2H, m), 8.20 (1H, d), 13.30 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 422

m.p. 308.8°C (onset)

Example 22 may also be prepared as follows:

Aqueous sodium hydroxide (2M) (2.5 eq) was added portionwise over 5 minutes to a stirred suspension of methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate#56)** (1.0 eq) in methanol (10 vol) at 20°C (exotherm 20 - 27°C). The resulting suspension was heated to 70°C (jacket temperature), (batch refluxes

approx 60-65°C) for 1 hour (complete by LCMS). The orange reaction mixture was cooled to 20°C (solution remained slightly cloudy) and filtered through celite to remove a small amount of solids. The filtrate was then poured into a flange flask and water (25 vol) was added. The mixture was then adjusted to pH 3 with 2M HCl (approx 800-850ml) (turns very thick). The aqueous was then filtered and the pale yellow solid washed with water, sucked dry overnight, and washed with acetonitrile and finally 1:1 acetonotrile/diethyl ether and dried under vacuum at 50°C for 72 hours (weekend) to give 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tertbutyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid (80 %) as a solid.

Approximately 50mg of 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tertbutyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid as prepared above (Form 1) was placed in a vial with a magnetic flea, and approximately 2ml of acetonitrile added. The vial was then sealed tightly with a cap. The slurry was then left to stir in a heated stirrer block with magnetic stirring capabilities at 50°C. After 3 days, the sample was removed from the plate, the cap taken off and the slurry left to dry under ambient conditions before it was analysed by XRPD and DSC. This form (Form 2) was determined to be crystalline by XRPD and seen to be different to the previous form. This material had a melting point of 310.3°C (onset). It had 2 theta peaks measured using CuKa radiation at 18.0 and 17.7.

Approximately 20mg of 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tertbutyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid (form 1) was placed in a vial with a magnetic flea, and approximately 2ml of methanol added, the vial was then sealed tightly with a cap and left to stir on a magnetic stirrer plate. After 3 days, the sample was removed from the plate, the cap taken off and the slurry left to dry under ambient conditions before it was analysed by XRPD and DSC. This form (Form 3) was determined to be crystalline by XRPD and seen to be different to previously seen forms. This material had a melting point of 309.4°C (onset). It had 2 theta peaks measured using CuKa radiation at 18.7 and 11.7.

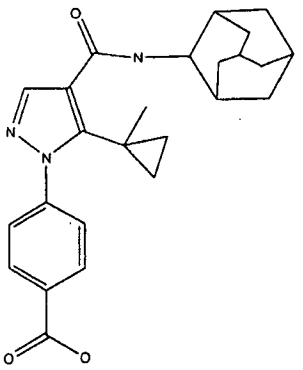
Approximately 20mg of 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tertbutyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid as Form 1 and 20mg of the Form 3 material was placed in a vial with a magnetic flea, and approximately 2ml of ethyl acetate added, the vial was then sealed tightly with a cap and left to stir on a magnetic stirrer plate. After 3 days, the sample was removed from the plate, the cap taken off and the slurry left to dry under ambient conditions before it was analysed by XRPD and DSC. This form (Form 4) was determined to be crystalline by XRPD and seen to be different to previously seen forms. This material

(Form 4) had a melting point of 309.1°C (onset).). It had 2 theta peaks measured using CuKa radiation at 16.2 and 20.6

4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-tertbutyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid as prepared above (Form 1) was suspended in acetonitrile (7 vol), seeded with 5g of (form 4) and slurried at reflux for 3 days (jacket temperature 85°C). A sample was taken and checked by DSC (shows 2 peaks). The sample was stirred at reflux for a further 3 days (weekend), cooled to 20°C, filtered, washed through with acetonitrile then diethyl ether, sucked dry and dried under vacuum at 50°C for 48 hours to give a pale yellow solid (Form 4) (960g, 90 %).

Example 23

4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-(1-methylcyclopropyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid



A solution of aqueous 2N sodium hydroxide (8.45 mL, 16.90 mmol) was added to a stirred solution of methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-(1-methylcyclopropyl)pyrazol-1-yl]benzoate (**Intermediate#57),** 1.221 g, 2.82 mmol) in methanol (25 mL) at room temperature. The resulting solution was stirred at 70 °C for 1 hour, and at room temperature overnight.

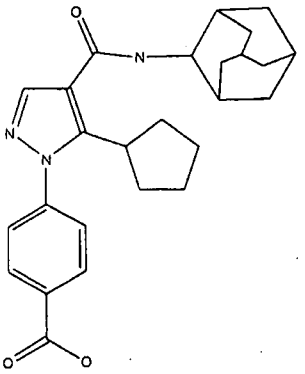
The reaction mixture was evaporated to dryness and re-dissolved in water (15 mL) and acidified with 2M HCl (10 mL). The reaction mixture was then extracted into EtOAc (75 mL), and washed sequentially with water (10 mL), and saturated brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-(1-methylcyclopropyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid (1.055 g, 89 %) as a white solid.

m/z (ESI+) $(M+H)^+$ = 420 ; HPLC t_R = 2.56 min.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.51 - 0.53 (2H, m), 0.68 - 0.69 (2H, m), 1.54 - 1.58 (5H, m), 1.73 (2H, s), 1.84 - 1.87 (6H, m), 1.95 - 1.99 (2H, m), 2.06 (2H, d), 4.03 - 4.09 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.67 (2H, d), 8.06 (1H, s), 8.11 (2H, d), 13.16 (1H, s)

Example 24

4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid



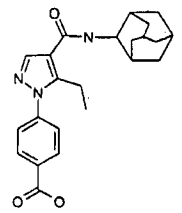
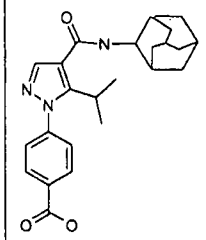
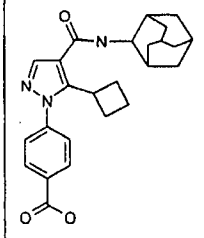
A solution of aqueous 2N sodium hydroxide (4.10 mL, 8.19 mmol) was added to a stirred solution of methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentyl-pyrazol-1-yl]benzoate (**Intermediate#62)** 611 mg, 1.37 mmol) in methanol (15 mL) at room temperature. The resulting solution was stirred at 70 °C for 1 hour.

The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in water (15 mL) and acidified with 2M HCl (6 mL). The suspension obtained was then filtered. The product recovered was washed with water (10 mL) and dried under vacuum to give 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid (576 mg, 97 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.43 -1.55 (4H, m), 1.74 - 1.85 (12H, m), 1.94 (2H, s), 2.03 - 2.12 (4H, m), 2.99 - 3.08 (1H, m), 3.98 - 4.03 (1H, m), 7.53 - 7.55 (2H, m), 7.74 (1H, d), 8.09 (1H, s), 8.10 - 8.12 (2H, m), 13.30 (1H, s)

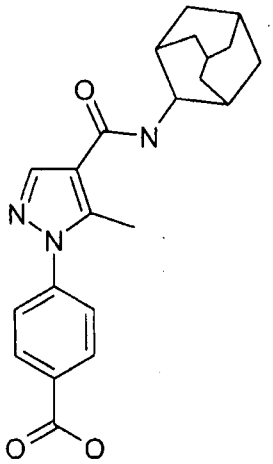
m/z (ESI+) (M+H)+ = 434; HPLC t_R =2.80min.

The same process as used for Example#24 prepared the following examples from the appropriate intermediate.

Structure	Ex	Name	^{1}H NMR δ	MS m/e MH^+
	25	4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-ethylpyrazol-1-yl]benzoic acid	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 (3H, t), 1.53 (2H, d), 1.72 (2H, s), 1.78 - 1.85 (6H, m), 1.95 (2H, s), 2.11 (2H, d), 2.97 (2H, q), 4.04 (1H, t), 7.58 - 7.63 (3H, m), 8.09 - 8.13 (2H, m), 8.28 (1H, s)	394
	26	4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propan-2-ylpyrazol-1-yl]benzoic acid	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.29 (6H, d), 1.52 (2H, d), 1.73 (2H, s), 1.82 (5H, s), 1.86 (1H, s), 1.98 (2H, s), 2.11 (2H, d), 3.10 - 3.17 (1H, m), 4.02 - 4.05 (1H, m), 7.54 (2H, d), 7.67 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.11 (2H, d), 13.20 (1H, s)	408
	27	4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclobutylpyrazol-1-yl]benzoic acid	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.52 (2H, d), 1.65 (1H, q), 1.72 (2H, s), 1.80 - 1.85 (7H, m), 1.96 (2H, s), 2.03 - 2.13 (4H, m), 2.20 - 2.28 (2H, m), 3.76 - 3.85 (1H, m), 4.01 - 4.06 (1H, m), 7.52 (2H, d), 7.80 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.07 (2H, d), 13.40 (1H, s)	420

Example 28

4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-methyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid



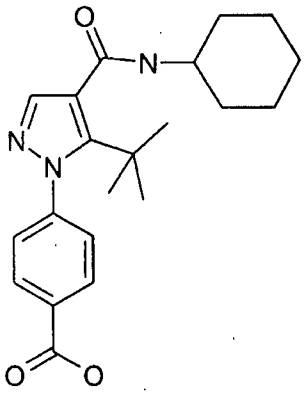
A solution of 1M sodium hydroxide (24.28 mL, 24.28 mmol) was added to a stirred suspension of N-(2-adamantyl)-1-(4-cyanophenyl)-5-methyl-pyrazole-4-carboxamide **(Intermediate#66)** (1.25 g, 3.47 mmol) in dioxane (25 mL). The resulting suspension was stirred at 100 °C for 7 hours. The reaction mixture was concentrated, diluted with water (40 mL) and filtered through Celite. The filtrates were acidified with 1M citric acid. The precipitate was recovered by filtration, washed with water (3x20 mL) and dried under vacuum at 50°C. The crude product was purified by preparative HPLC (Phenomenex Gemini C18 110A (axia) column, 5µ silica, 30 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% formic acid) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-methyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid (550mg, 42%) as a pale yellow powder.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45 - 1.54 (2H, m), 1.70 - 1.88 (8H, m), 1.90 - 2.00 (2H, m), 2.05 - 2.18 (2H, m), 2.56 (3H, s), 4.00 - 4.10 (1H, m), 7.57 (1H, d), 7.67 (2H, d), 8.11 (2H, d), 8.29 (1H, s), 13.25 (1H, s).

m/z (ESI+) $(M+H)^+$ = 380;

Example 29

4-(5-tert-Butyl-4-(cyclohexylcarbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzoic acid



1-(4-bromophenyl)-5-tert-butyl-N-cyclohexyl-1H-pyrazole-4-carboxamide **(Intermediate# 82)** (132 mg, 0.33 mmol), molybdenum hexacarbonyl (43.1 mg, 0.16 mmol), trans-Di(-acetato)bis[o-(di-o-tolylphosphino)benzyl]dipalladium (II) (15.34 mg, 0.02 mmol), 4-Dimethylaminopyridine (80 mg, 0.65 mmol) and N-Ethyldiisopropylamine (0.113 mL, 0.65 mmol) were suspended in Dioxane (4 mL) and Water (1 mL) and sealed into a microwave tube. The reaction was heated to 150 °C for 1 hour in the microwave reactor and cooled to RT. The reaction mixture was diluted with DCM (20mL) and water (10mL) and then adjusted to pH3 wih 2M HCl and filtered through celite. The organic layer was separated, dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product.

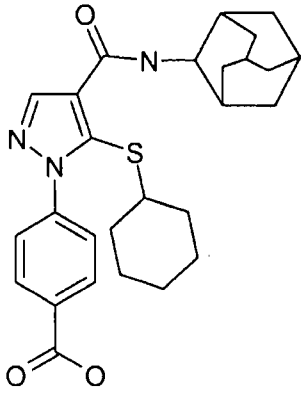
The crude product was purified by preparative reverse phase HPLC using decreasingly polar mixtures of water (containing 0.1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-(5-tert-butyl-4-(cyclohexylcarbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzoic acid (18 mg, 14.92 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.15 (1H, s), 1.20 (9H, s), 1.25-1.4 (4H, m), 1.58 (1H, s), 1.71 - 1.74 (2H, m), 1.82 (2H, d), 3.18 (1H, s), 7.48 - 7.50 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.05 - 8.10 (3H, m)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 370

Example 30

4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid

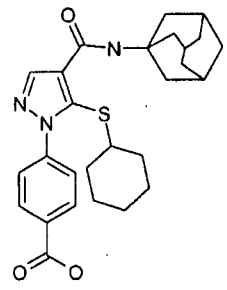
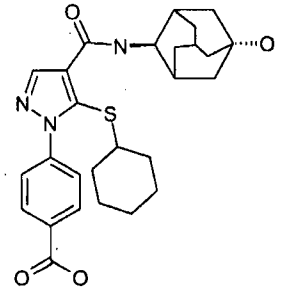
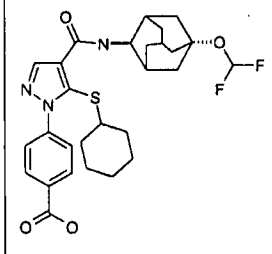


2M aqueous sodium hydroxide (1.671 mL, 3.34 mmol) was added in one portion to methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate# 84)** (330 mg, 0.67 mmol) in methanol (10 mL). The resulting mixture was stirred at 20 °C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated and diluted with water (50 mL), and washed with ether (20mL). The aqueous solution was adjusted to pH 3 with 2M HCl and extracted with EtOAc (2x25 mL), and the combined extracts washed sequentially with water (2x20 mL) and saturated brine (20 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid (321 mg, 100 %).

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.01 - 1.11 (5H, m), 1.41 (1H, s), 1.50 - 1.57 (4H, m), 1.64 (2H, d), 1.75 (2H, s), 1.85 (6H, s), 1.93-2.05 (4H, m), 2.94 (1H, s), 4.12 (1H, d), 7.72 - 7.76 (2H, m), 8.05 (1H, d), 8.10 - 8.13 (2H, m), 8.18 (1H, s), 13.20 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 480

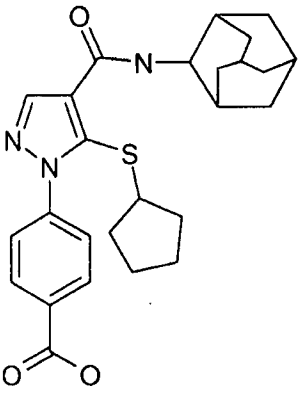
The following Examples were prepared in a similar manner to Example #30, using an appropriate ester starting material

Structure	Ex	Name	^{1}H NMR δ	MS m/e
	31	4-[4-(1-adamantylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.05 - 1.18 (5H, m), 1.42 (1H, s), 1.56 (4H, d), 1.68 (6H, s), 2.07 (9H, s), 2.98 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.68 - 7.71 (2H, m), 8.09 - 8.11 (3H, m), 13.19 (1H, s)	(M-H)-478
	32	4-[5-cyclohexylsulfanyl-4-[(5-hydroxy-2-adamantyl)carbamoyl]pyrazol-1-yl]benzoic acid	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.03 - 1.08 (5H, m), 1.41-1.56 (7H, m), 1.67 (4H, d), 1.76 (2H, d), 1.89 (2H, d), 2.08 (3H, s), 2.93 (1H, s), 4.03 (1H, d), 4.43 (1H, s), 7.73 (2H, d), 7.97 (1H, d), 8.10 - 8.12 (2H, m), 8.18 (1H, s), 13.25 (1H,s)	(M+H)+ 496
	33	4-[5-cyclohexylsulfanyl-4-[[5-(difluoromethoxy)-2-adamantyl]carbamoyl]pyrazol-1-	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.03 - 1.08 (5H, m), 1.41 - 1.54 (7H, m), 1.93 (6H, d), 2.05 (2H, d), 2.18 (3H, d), 2.96 (1H, d),	(M+H)+ 546

Structure	Ex	Name	^{1}H NMR δ	MS m/e
		yl]benzoic acid	4.10 (1H, t), 6.88 (1H, t), 7.73 (2H, d), 7.99 (1H, d), 8.12 (2H, d), 8.18 (1H, s), 13.20 (1H, s)	

Example 34

4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid

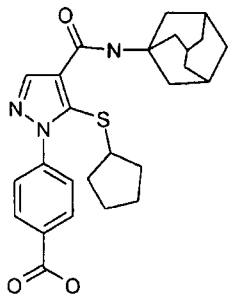
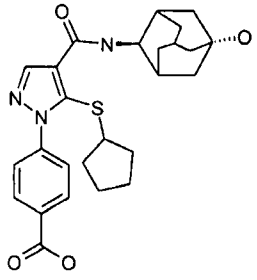


2M aqueous sodium hydroxide (1.694 mL, 3.39 mmol) was added in one portion to methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate (**Intermediate # 90**) (325 mg, 0.68 mmol) in methanol (10 mL). The resulting mixture was stirred at 20 °C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated and diluted with water (50 mL), and washed with ether (20mL). The aqueous solution was adjusted to pH 3 with 2M HCl and extracted with EtOAc (2x25 mL), and the combined extracts washed sequentially with water (2x20 mL) and saturated brine (20 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid (307 mg, 97 %).

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.17 - 1.25 (2H, m), 1.41 (4H, d), 1.65 (4H, d), 1.74 (2H, s), 1.85 (6H, s), 1.96 - 2.02 (4H, m), 3.31 - 3.33 (1H, m), 4.12 (1H, d), 7.75 - 7.77 (2H, m), 8.08 (1H, d), 8.10 - 8.15 (2H, m), 8.19 (1H, s), 13.20 (1H, s)

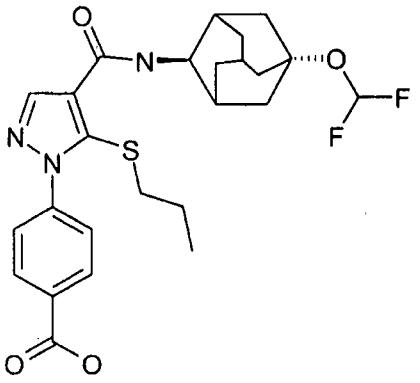
m/z (ESI+) (M+H)+ = 466

The following Examples were prepared in a similar manner to Example #34, using an appropriate ester starting material

Structure	Ex#	Name	^{1}H NMR δ	MS m/e (M+H)+
	35	methyl 4-[4-(1-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.18 - 1.28 (2H, m), 1.41 - 1.49 (4H, m), 1.64 - 1.71 (8H, m), 2.07 (9H, s), 3.32 - 3.37 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.70 - 7.73 (2H, m), 8.09 - 8.13 (3H, m), 13.20 (1H, s)	466
	36	methyl 4-[5-cyclopentylsulfanyl-4-[[(1R,3S)-5-hydroxy-2-adamantyl]carbamoyl]pyrazol-1-yl]benzoate	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.17 - 1.25 (2H, m), 1.36 - 1.47 (6H, m), 1.65 (6H, d), 1.76 (2H, d), 1.89 (2H, d), 2.08 (3H, s), 3.35 (1H, d), 4.02 - 4.05 (1H, m), 4.43 (1H, s), 7.74 - 7.77 (2H, m), 7.99 (1H, d), 8.10 - 8.13 (2H, m), 8.18 (1H, s)	482

Example 37

4-[4-[[5-(Difluoromethoxy)-2-adamantyl]carbamoyl]-5-propylsulfanylpyrazol-1-yl]benzoic acid



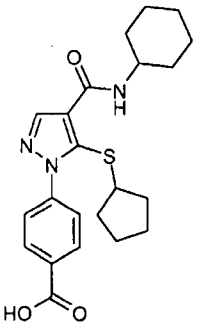
2M aqueous sodium hydroxide (2.050 mL, 4.10 mmol) was added in one portion to methyl 4-[4-[[5-(difluoromethoxy)-2-adamantyl]carbamoyl]-5-propylsulfanylpyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate# 95)** (459 mg, 0.82 mmol) in methanol (10 mL). The resulting mixture was stirred at 20 °C for 18 hours and then a further 4 hours at 55°C. The reaction mixture was concentrated and diluted with water (50 mL), and washed with ether (20mL). The aqueous solution was adjusted to pH 3 with 2M HCl and extracted with EtOAc (2x25 mL), and the combined extracts washed sequentially with water (2x20 mL) and saturated brine (20 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford 4-[4-[[5-(difluoromethoxy)-2-adamantyl]carbamoyl]-5-propylsulfanylpyrazol-1-yl]benzoic acid (284 mg, 63.5 %).

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.03 - 1.08 (5H, m), 1.41 - 1.54 (7H, m), 1.93 (6H, d), 2.05 (2H, d), 2.18 (3H, d), 2.96 (1H, d), 4.10 (1H, t), 6.88 (1H, t), 7.73 (2H, d), 7.99 (1H, d), 8.12 (2H, d), 8.18 (1H, s), 13.20 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 506

Example 38

4-[4-(Cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid



A solution of aqueous 2N sodium hydroxide (4 mL, 8 mmol) was added to a stirred solution of methyl 4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate (**Intermediate#96),** 233 mg, 0.55 mmol) in methanol (7 mL) at room temperature. The resulting solution was stirred at room temperature overnight.

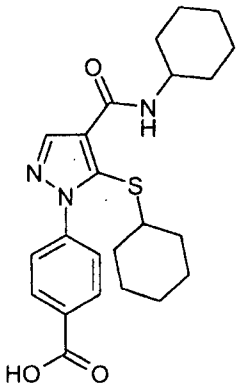
The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in water (15 mL) and acidified with 2M HCl (6 mL). The reaction mixture was then extracted in EtOAc (30 mL), and washed sequentially with water (10 mL), and saturated brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford 4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid (217 mg, 96 %) as a white solid.

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 414$

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21 - 1.45 (11H, m), 1.58 - 1.74 (5H, m), 1.84 - 1.87 (2H, m), 3.42 - 3.48 (1H, m), 3.76 - 3.82 (1H, m), 7.70 (2H, d), 7.90 - 7.92 (1H, d), 8.11 (2H, d), 8.16 (1H, s), 13.19 (1H, s)

Example 39

4-[4-(Cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid



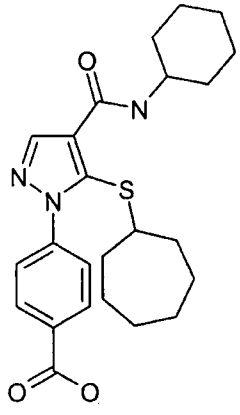
4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid was prepared from methyl 4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanylpyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate#97)** by the same process used for Example#38

m/z (ESI+) (M+H)+ = 428; HPLC t_R = 2.67 min.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.09 (4H, m), 1.19 - 1.30 (2H, m), 1.33 - 1.41 (5H, m), 1.51 - 1.58 (5H, m), 1.71 - 1.75 (2H, m), 1.84 - 1.87 (2H, m), 3.03 - 3.12 (1H, m), 3.72 - 3.80 (1H, m), 7.71 (2H, d), 7.89 - 7.90 (1H, d), 8.09 - 8.11 (2H, m), 8.16 (1H, s), 13.20 (1H, s)

Example 40

4-[5-Cycloheptylsulfanyl-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid



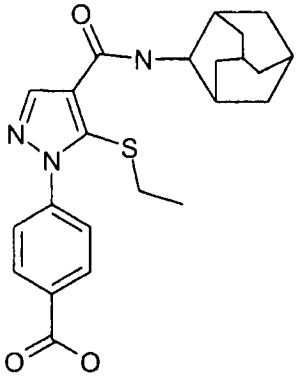
4-[5-cycloheptylsulfanyl-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid was prepared from methyl 4-[5-cycloheptylsulfanyl-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate#98)** by the same process used for Example#38.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 442

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.16 - 1.52 (15H, m), 1.58 - 1.67 (3H, m), 1.71 - 1.75 (2H, m), 1.84 - 1.87 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.78 - 3.81 (1H, m), 7.67 - 7.70 (2H, d), 7.90 (1H, d), 8.09 - 8.12 (2H, d), 8.16 (1H, s), 13.18 (1H, s)

Example 41

4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-ethylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid



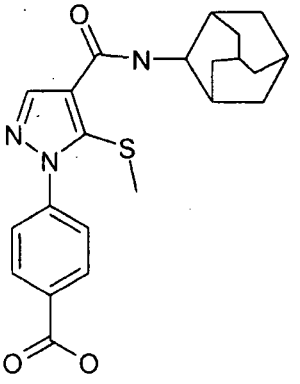
2M aqueous sodium hydroxide (2.446 mL, 4.89 mmol) was added in one portion to methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-ethylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate# 99)** (430 mg, 0.98 mmol) in methanol (20 mL). The resulting mixture was stirred at 20 °C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated, diluted with water (50 mL) and adjusted to pH 3 with 2M HCl. The precipitate was collected by filtration, washed with water (20 mL) and dried under vacuum to afford 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-ethylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid (383 mg, 92 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 (3H, t), 1.63 (2H, d), 1.74 (2H, s), 1.86 (6H, d), 1.99 (4H, d), 2.68 (2H, q), 4.11 (1H, t), 7.72 - 7.76 (2H, m), 8.04 (1H, d), 8.10 - 8.13 (2H, m), 8.19 (1H, s), 13.2 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 426

Example 42

4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-methylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid



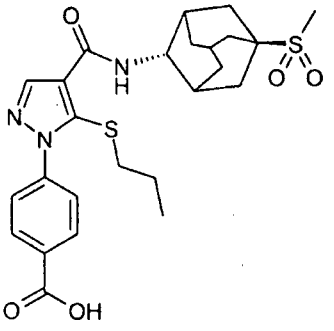
Prepared from methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-methylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate#100)** by the same process as Example#41.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.61 (2H, d), 1.74 (2H, s), 1.86 (6H, d), 2.00 (4H, d), 2.30 (3H, s), 4.11 (1H, t), 7.72 - 7.75 (2H, m), 8.01 - 8.04 (1H, m), 8.10 - 8.14 (2H, m), 8.19 (1H, s), 13.2 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+$ = 412

Example 43

4-[4-(5-Methanesulfonyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-benzoic acid



Lithium hydroxide monohydrate (27.5 mg, 0.65 mmol) was added to a suspension of 4-[4-(5-Methanesulfonyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-benzoic acid methyl ester **(Intermediate#105)** (116 mg, 0.22 mmol) in methanol (4 mL) / water (2 mL) at ambient temperature. The resulting suspension was stirred at ambient temperature for 18 hours. The bulk of the organic solvent was removed in vacuo and the

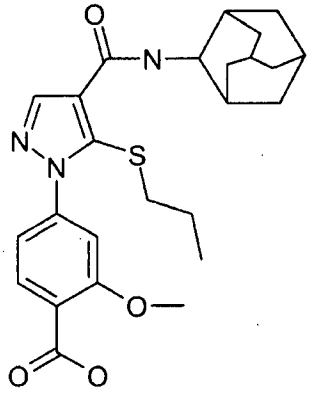
resulting solution was diluted with water (10mL) and washed with ether (10mL). The aqueous layer was acidified to ~pH4 with 2M HCl then extracted with EtOAc (3 x 25ml). The EtOAc layers were combined, washed sequentially with water (5 mL) and saturated brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford 4-[4-(5-Methanesulfonyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-benzoic acid (113 mg, 100 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 0.68 (3H, t), 1.22 - 1.31 (2H, m), 1.57 (2H, d), 1.96 (2H, s), 2.00 - 2.16 (7H, m), 2.20 (2H, s), 2.65 (2H, t), 2.87 (3H, s), 4.09 (1H, m), 7.74 (2H, d), 8.05 (1H, d), 8.12 (2H, m), 8.19 (1H, s), 13.20 (1H, s)

MS m/e MH^+ 518.

Example 44

4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-2-methoxy-benzoic acid



2M aqueous sodium hydroxide (1.256 mL, 2.51 mmol) was added in one portion to methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-2-methoxy-benzoate **(Intermediate# 106)** (243 mg, 0.50 mmol) in methanol (10 mL). The resulting mixture was stirred at 20 °C for 18 hours.

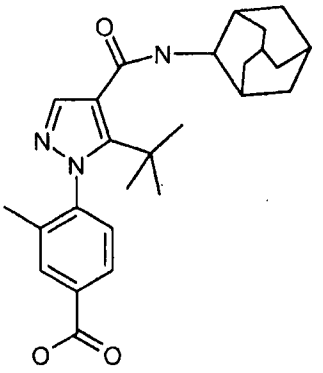
The reaction mixture was concentrated, diluted with water (50 mL) and adjusted to pH 3 with 2M HCl. The precipitate was collected by filtration, washed with water (20 mL) and dried under vacuum to afford 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-2-methoxy-benzoic acid (202 mg, 86 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.70 (3H, t), 1.23 - 1.32 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.74 (2H, s), 1.86 (6H, d), 1.92 - 2.05 (4H, m), 2.65 (2H, t), 3.87 (3H, s), 4.11 (1H, d), 7.23 - 7.25 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.81 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.17 (1H, s), 12.92 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 470

Example 45

4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]-3-methyl-benzoic acid



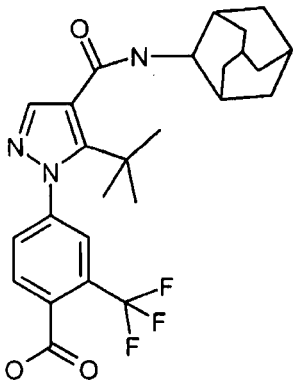
A solution of Sodium hydroxide (1.904 mL, 3.81 mmol) was added in one portion to a stirred solution of ethyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]-3-methyl-benzoate **(Intermediate#113)** (353 mg, 0.76 mmol) in methanol (6 mL) . The resulting suspension was stirred at 20 °C for 16 hours. The resulting mixture was evaporated to remove the methanol and washed with ether (20 mL).The reaction mixture was acidified with 2M HCl.The precipitate was collected by filtration, washed with water (10 mL) and dried under vacuum to afford 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]-3-methyl-benzoic acid (266 mg, 80 %) as a white solid.

^{1}H NMR (300.073 MHz, dmso) δ 1.16 (s, 9H), 1.50 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.74 - 1.88 (m, 6H), 1.89 - 1.99 (m, 2H), 2.01 - 2.14 (m, 5H), 3.99 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.86 (d, , 1H), 7.94 (s, 1H), 8.05 (d, 1H)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 436

Example 46

4-[4-(2-Adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzoic acid

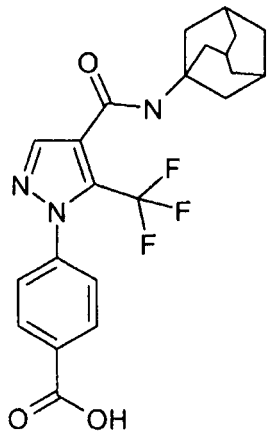


4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzoic acid was prepared from ethyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]-3-methyl-benzoate **(Intermediate# 117)** by the same process used for Example#45.

1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 (9H, s), 1.71 - 1.79 (6H, m), 1.91 (6H, s), 2.07 (2H, s), 4.24 (1H, d), 6.20 (1H, d), 7.63 - 7.66 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.79 - 7.80 (1H, m), 8.00 (1H, d)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ = 490.

Example 47 : 4-[4-(Adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzoic acid.



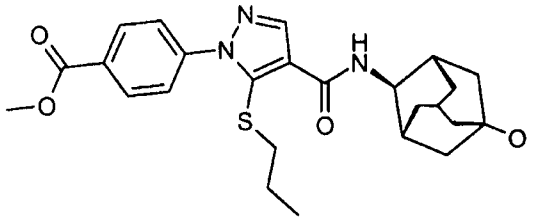
A solution of Sodium hydroxide (1.056 mL, 2.11 mmol) was added in one portion to a stirred solution of N-adamantan-2-yl-1-(4-cyanophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-

pyrazole-4-carboxamide **(Intermediate# 124)** (250 mg, 0.60 mmol), in methanol (10 mL) under air. The resulting solution was stirred at 65°C for 45 hours. The resulting mixture was evaporated to dryness and the residue dissolved in ice/water (25mL) and the mixture was acidified with 2M HCl. The precipitate was collected by filtration, washed with water (25 mL) and dried under vacuum to afford 4-[4-(adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzoic acid (243 mg, 93 %) as a white solid, which was used without further purification.

m/z (ESI+) $(M+H)^+$ = 434; HPLC t_R = 2.57 min.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49 - 1.53 (2H, m), 1.71 (2H, s), 1.80 (5H, s), 1.84 (1H, s), 1.93 (2H, s), 2.05 (2H, d), 3.98-4.05 (1H, m), 7.63 (2H, d), 8.11 - 8.14 (3H, m), 8.34 (1H, d), 13.30 (1H, s)

Intermediate#1 : 4-[4-((1R,2S,3S,5S)-5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-benzoic acid methyl ester

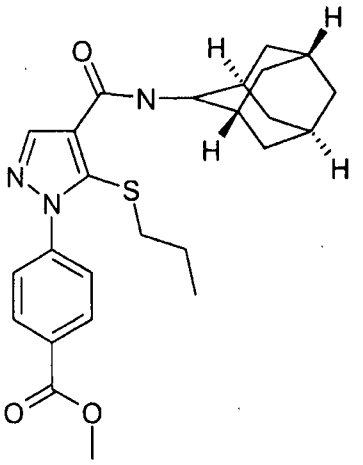


1-(4-methoxycarbonylphenyl)-5-propylsulfanyl-pyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate#7)** (160mg, 0.5mmol), (1S,3S,4S,5R)-4-Amino-adamantan-1-ol (84mg, 0.5mmol), HOBT (81mg, 0.6mmol), and DIPEA (174µL, 1mmol) were dissolved in DMF (5mL) and treated at ambient temperature with EDCI (115mg, 0.6mmol). The mixture was stirred at ambient for 18h and then diluted with ethyl acetate (50mL), washed with water (3x20mL) and brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated to leave a brown gum, which was purified by chromatography on silica gel (12 silica 0-100% EtOAc / isohexane) to give the title compound (159mg, 69%)

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.65 (3H, t), 1.17 - 1.29 (2H, m), 1.42 (2H, d), 1.60-1.80 (6H, m), 1.89 (2H, d), 2.06 (3H, s), 2.62 (2H, t), 3.90 (3H, s), 4.00 (1H, d), 4.43 (1H, s), 7.76 (2H, d), 7.95 (1H, d), 8.13 (2H, d), 8.17 (1H, s)

MS m/z 470 M+H

Intermediate#2 : Methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate

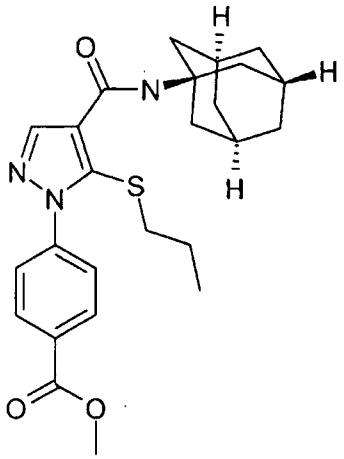


1-(4-methoxycarbonylphenyl)-5-propylsulfanyl-pyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate #7)** (160mg, 0.5mmol), 2-adamantylamine hydrochloride (94mg, 0.5mmol), HOBT (81mg, 0.6mmol) and DIPEA (261µL, 1.5mmol) were dissolved in DMF (5mL) and treated at ambient temperature with EDCI (115mg, 0.6mmol). The mixture was stirred at ambient for 18h and then diluted with ethyl acetate (50mL), washed with water (3x20mL) and brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated to leave a white solid, which was purified by chromatography on silica gel, (12g silica 0-50% EtOAc /isohexane) to give the title compound as a white solid. (203mg, 92%)

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.65 (3H, t), 1.17 - 1.29 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.73 (2H, s), 1.83 (6H, s), 1.91-2.05 (4H, m), 2.62 (2H, t), 3.90 (3H, s), 4.09 (1H, d), 7.79 (2H, d), 8.03 (1H, d), 8.13 (2H, d), 8.16 (1H, s)

MS m/z 454 M+H

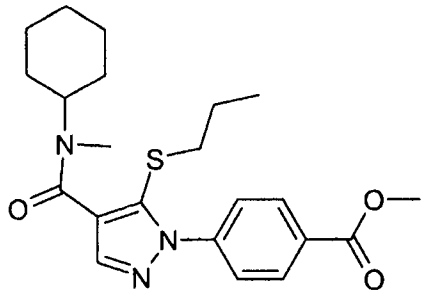
Intermediate#3 : Methyl 4-[4-(1-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate



1-(4-methoxycarbonylphenyl)-5-propylsulfanyl-pyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate #7)** (160mg, 0.5mmol), 1-adamantylamine (76mg, 0.5mmol), HOBT (81mg, 0.6mmol) and DIPEA (174µL, 1.0mmol) were dissolved in DMF (5mL) and treated at ambient temperature with EDCI (115mg,0.6mmol). The mixture was stirred at ambient for 18h and then diluted with ethyl acetate (50mL), washed with water (3x20mL) and brine, dried ($MgSO_4$) and volatiles removed by evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel (12g silica 0-50% EtOAc / isohexane) to give the title compound as a colourless gum (143mg, 63%).

MS m/z 454 M+H

Intermediate#4 : Methyl 4-[4-(N-cyclohexyl-N-methyl-carbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate

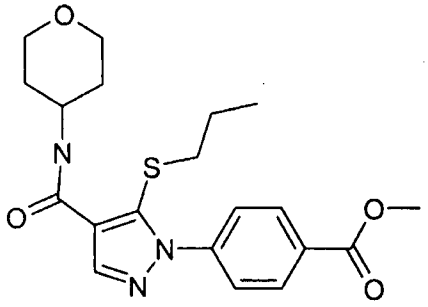


1-(4-methoxycarbonylphenyl)-5-propylsulfanyl-pyrazole-4-carboxylic acid (**Intermediate #7**), (160mg, 0.5mmol), N-methylcyclohexylamine (57mg, 0.5mmol), HOBT (81mg, 0.6mmol) and DIPEA (174µL, 1.0mmol) were dissolved in DMF (5mL) and treated at ambient temperature with EDCI (115mg , 0.6mmol). The mixture was stirred at ambient for 18h and then diluted with ethyl acetate (50mL), washed with water (3x20mL) and brine, dried ($MgSO_4$) and volatiles removed by evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel (12g silica 0-70% EtOAc / isohexane) to give the title compound as a colourless gum (162mg, 78%).

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.67 (3H, t), 1.01-1.41 (4H, m), 1.42-1.85 (8H, m), 2.58 (2H, t), 2.86 (3H, s), 3.40-3.60 (0.5H, m), 3.89 (3H, s), 4.20-4.40 (0.5H,m) 7.78 (2H, d), 7.91 (1H, s), 8.12 (2H, d)

MS m/z 416 M+H

Intermediate#5 : Methyl 4-[4-(oxan-4-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate

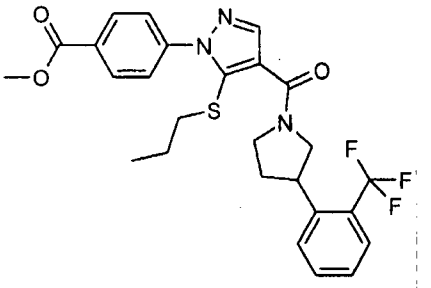


1-(4-methoxycarbonylphenyl)-5-propylsulfanyl-pyrazole-4-carboxylic acid (**Intermediate #7**), (160mg, 0.5mmol), 4-aminotetrahydropyran (61mg, 0.5mmol), HOBT (81mg, 0.6mmol) and DIPEA (174µL, 1.0mmol) were dissolved in DMF (5mL) and treated at ambient temperature with EDCI (115mg , 0.6mmol). The mixture was stirred at ambient for 18h and then diluted with ethyl acetate (50mL), washed with water (3x20mL) and brine, dried ($MgSO_4$) and volatiles removed by evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel (12g silica, 0-100% EtOAc / isohexane) to give the title compound as a white solid (114mg, 56%).

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.68 (3H, t), 1.18 - 1.30 (2H, m), 1.47 - 1.60 (2H, m), 1.77 - 1.81 (2H, m), 2.72 (2H, t), 3.36 - 3.43 (2H, m), 3.81-3.89 (5H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 7.71 (2H, d), 8.04 (1H, d), 8.12 (2H, d), 8.17 (1H, s)

MS m/z 403 M+H

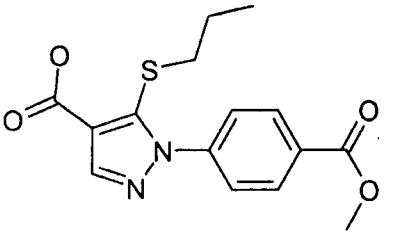
Intermediate#6 : Methyl 4-[5-propylsulfanyl-4-[3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrrolidine-1-carbonyl]pyrazol-1-yl]benzoate



1-(4-methoxycarbonylphenyl)-5-propylsulfanyl-pyrazole-4-carboxylic acid (**Intermediate #7**) was dissolved in DCM (3mL). 1 drop of DMF and oxalyl chloride (71µL, 0.83mmol) was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 2h and then volatiles were removed by evaporation under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM (5mL) and added to a solution of 3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrrolidine HCl (105mg, 0.42mmol) and DIPEA (217µL, 1.25mmol) in DCM (5mL). Water (10mL) was added and the mixture stirred vigourously and passed through a phase separating column. The filtrate was purified by chromatography on silica gel, eluting with 0-20% EtOAc/DCM to give the title compound as a clear colourless oil (177mg, 81%).

MS m/z 518 M+H

Intermediate#7 : 1-(4-methoxycarbonylphenyl)-5-propylsulfanyl-pyrazole-4-carboxylic acid



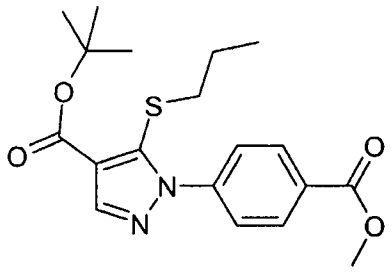
tert-butyl 1-(4-methoxycarbonylphenyl)-5-propylsulfanyl-pyrazole-4-carboxylate (**Intermediate#8**) (2.86g, 7.97mmol) was dissolved in DCM (40mL) and TFA (10mL) added, the mixture was stirred at ambient temperature for 3h and then evaporated under reduced pressure to leave a light brown oil. Trituration of the oil with isohexane gave a

light brown solid that was recovered by filtration and dried under vacuum to give the title compound. (2.23g, 89%)

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.67 (3H, t), 1.20 - 1.32 (2H, m), 2.81 (2H, t), 3.90 (3H, s), 7.71 (2H, d), 8.12 (2H, d), 8.17 (1H, s), 12.73 (1H, s)

MS m/z 321 M+H

Intermediate#8 : tert-butyl 1-(4-methoxycarbonylphenyl)-5-propylsulfanyl-pyrazole-4-carboxylate

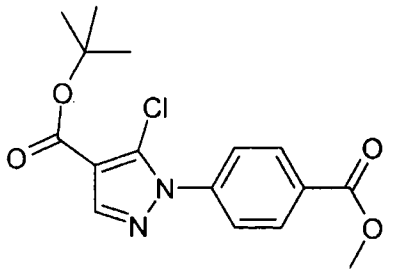


tert-butyl 5-chloro-1-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazole-4-carboxylate (**Intermediate#9**) (2.016g, 6.0mmol) was dissolved in butyronitrile (30mL), potassium carbonate (2.48g, 18mmol) and propanethiol (678µL, 7.5mmol) were added and the mixture heated to reflux for 5h. Ethyl acetate (150mL) was added and the mixture washed with water (4x25mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (120g silica 0-25% EtOAc / isohexane) to give the title compound as a clear pale yellow oil that slowly crystallised on standing to a white solid. (2.01g, 89%)

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.67 (3H, t), 1.25 (2H, q), 1.54 (9H, s), 2.76 (2H, t), 3.89 (3H, s), 7.70 (2H, d), 8.11 (3H, d)

MS m/z 321 M-tBut

Intermediate#9 : tert-butyl 5-chloro-1-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazole-4-carboxylate

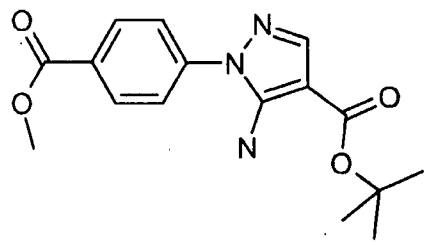


t-Butylnitrite (2.9mL, 24.22mmol) and cupric chloride (4.06g, 30.27mmol) were added to acetonitrile (150mL) and heated to 65°C. Tert-butyl 5-amino-1-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate#10)** was added as a solid giving a vigorous gas evolution. After the addition was complete, heating was continued for a further 15min. The reaction mixture was cooled to ambient, diluted with water (500mL) and extracted with ethyl acetate (3x100mL). The combined extracts were washed with water (2x100mL) and brine (100mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (120g silica column, EtOAc/ Hexane 0-50%) to give the title compound as an oil. (5.68g, 83%)

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ1.53 (9H, s), 3.87 - 3.90 (3H, m), 7.78 (2H, d), 8.15 (2H, d), 8.20 (1H, s)

MS m/z 281 M-tBut

Intermediate#10 Tert-butyl 5-amino-1-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazole-4-carboxylate



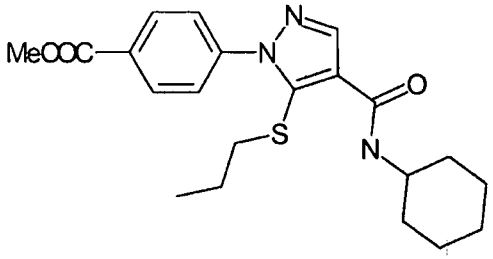
t-Butyl cyanoacetate (14.1g, 100mmol) was dissolved in triethyl orthoformate (24.8mL, 150mmol). Acetic anhydride (9.625mL, 100mL) was added and the mixture heated to 125°C for 3h and then volatiles were removed by evaporation under reduced pressure. The residue was dissolved in ethanol (100mL) and methyl 4-hydrazinylbenzoate

hydrochloride **(Intermediate# 123)** (6.06g, 30mmol) and DIPEA (5.23mL, 30mmol) was added. The mixture was heated to reflux for 5h and then evaporated under reduced pressure to leave a brown oil which was dissolved in ethyl acetate (300mL) and washed with water (2x100mL) and brine (100mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel (120g silica, EtOAc/Hexane 0-50%) to give the title compound as a yellow solid. (7.1g)

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ1.51 (9H, s), 3.88 (3H, s), 6.43 (2H, s), 7.67 (1H, s), 7.73 (2H, s), 8.08 (2H, d)

MS m/z 262 M-tBut

Intermediate # 11 :Methyl 4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate

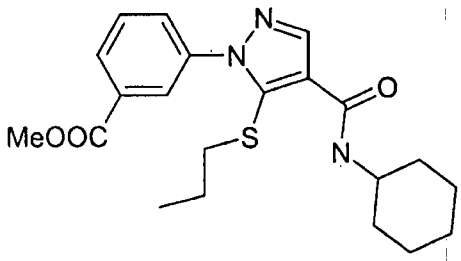


Propane thiol (88mg, 1.16mmol) was dissolved in DMF (5mL) and treated at ambient temperature with a 1M solution of NaHMDS in THF (1.16mL). After stirring for 15min the clear solution was added to a suspension of methyl 4-[5-chloro-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate#15)** (378mg, 1.05mmol) in DMF (10mL). Stirring was continued at ambient temperature for 2h and then the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100mL), washed with water (4x25mL) and dried ($MgSO_4$). Volatiles were removed by evaporation under reduced pressure to give a clear oil which was purified by chromatography on silica gel, eluting with an ethyl acetate / hexane gradient (0-50%) to give the title compound as a white solid. (363mg, 86%)

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.67 (3H, t), 1.14 - 1.39 (7H, m), 1.59 (1H, d), 1.71 - 1.74 (2H, m), 1.84 (2H, d), 2.70 (2H, t), 3.74 - 3.79 (1H, m), 3.89 (3H, s), 7.72 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.10 - 8.16 (3H, m)

MS m/z 402 M+H

Intermediate #12: Methyl 3-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate

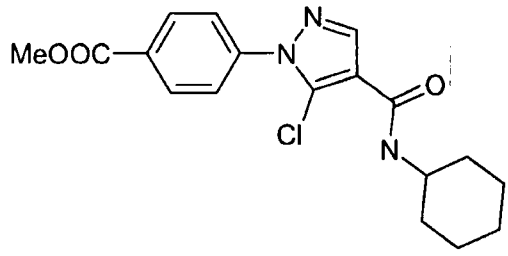


Propane thiol (48mg, 0.57mmol) was dissolved in DMF (3mL) and treated at ambient temperature with a 1M solution of NaHMDS in THF (0.63mL, 0.63mmol). After stirring for 15min a solution of methyl 3-[5-chloro-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate # 19)** (205mg, 0.57mmol) in DMF (5mL) was added and stirring continued for 2h. Ethyl acetate (50mL) was added and the mixture washed with water (3x20mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated to give an oil which was purified by chromatography on silica gel eluting with an EtOAc/DCM gradient (0-25%) to provide the title compound as a clear colourless oil. (175mg, 75%)

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.67 (3H, t), 1.14 - 1.39 (7H, m), 1.57 - 1.61 (1H, m), 1.71 - 1.74 (2H, m), 1.84 (2H, d), 2.68 - 2.72 (2H, m), 3.71-3.85 (1H, m), 3.89 (3H, s), 7.72 (1H, t), 7.83 - 7.94 (2H, m), 8.05 - 8.08 (2H, m), 8.14 (1H, s)

MS m/z 402 M+H

Intermediate#15: methyl 4-[5-chloro-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoate



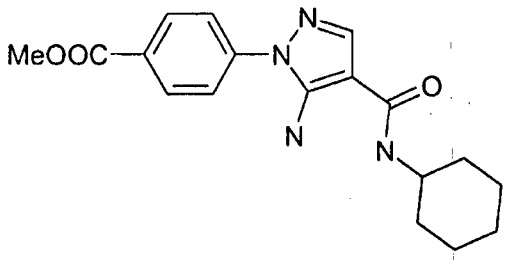
t-Butylnitrite (210mg, 2.04 mmol) and cupric chloride (342mg, 2.55mmol) were added to acetonitrile (15mL) and heated to 65°C. Methyl 4-[5-amino-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate # 16)** (581mg,1.7mmol) was added as a solid in portions giving a vigorous gas evolution. After the addition was complete the reaction mixture was heated for a further 15min. at 65°C, cooled to ambient,

diluted with water (100mL) and extracted with ethyl acetate (3x50mL). The combined extracts were washed with brine (2x20mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated to give a solid, which was purified by chromatography on silica gel eluting with an EtOAc/Hexane gradient (0-30%) to give the title compound as a white solid (385mg, 65%)

^{1}H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ1.21 (3H, d), 1.31 - 1.45 (2H, m), 1.57 - 1.71 (3H, m), 1.93 - 1.98 (2H, m), 3.87 - 3.99 (4H, m), 6.02 (1H, d), 7.56 - 7.60 (2H, m), 8.08 - 8.14 (3H, m)

MS m/z 362 M+H

Intermediate # 16: Methyl 4-[5-amino-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoate

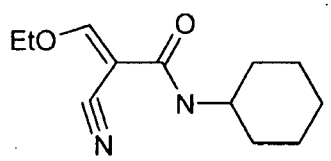


2-cyano-N-cyclohexyl-3-ethoxy-prop-2-enamide **(Intermediate #17)** (605mg, 2.73mmol) and methyl 4-hydrazinylbenzoate hydrochloride **(Intermediate# 123)** (552mg, 2.73mmol) were suspended in ethanol (20mL). DIPEA (351mg, 2.73mmol) was added and the mixture heated to 70°C for 1h. The reaction mixture was cooled to ambient and the resulting precipitate recovered by filtration, washed with ether and dried *in vacuo* to give the title compound as a white solid. (618mg 66%)

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ1.13 (1H, d), 1.22 - 1.35 (4H, m), 1.60 (1H, d), 1.76 (4H, d), 3.69 - 3.74 (1H, m), 3.87 (3H, s), 6.56 (2H, s), 7.62 (1H, d), 7.73 - 7.78 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.05 - 8.09 (2H, m)

MS m/z 343 M+H

Intermediate #17: 2-cyano-N-cyclohexyl-3-ethoxy-prop-2-enamide



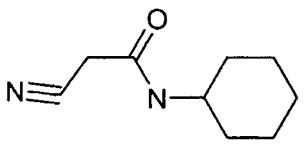
2-cyano-N-cyclohexyl-acetamide **(Intermediate # 18)** (1.35g, 8.09 mmol) was suspended in acetic anhydride (20mL). Triethyl orthoformate (3.91g, 21 mmol) was added

and the mixture heated to reflux for 5h. The reaction mixture was cooled to ambient and volatiles removed by evaporation *in vacuo* to leave a brown oil which was which was purified by chromatography on silica gel eluting with an EtOAc/DCM gradient (0-10%) to give the title compound as a solid (637mg, 35%)

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ1.01 - 1.35 (8H, m), 1.51-1.82 (5H, m), 3.54 - 3.61 (1H, m), 4.32 (2H, q), 7.57 (1H, d), 8.11 (1H, t)

MS m/z 223 M+H

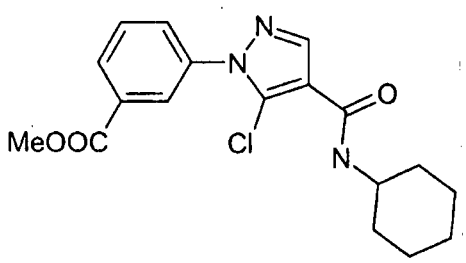
Intermediate # 18: 2-cyano-N-cyclohexyl-acetamide



Cyanoacetic acid (4.26g, 50mmol) and cyclohexylamine (4.96g, 50mmol) were dissolved in DCM (100mL). EDCI (10.51g, 55mmol) was added and the mixture stirred at ambient temperature for 24h. The reaction mixture was washed with water (2x100mL), dried (MgSO4) and evaporated to leave a yellow solid residue which was purified by chromatography on silica gel eluting with an EtOAc/DCM gradient (0-100%) to provide the title compound as a white solid (5.66g, 68%).

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ1.06 - 1.32 (5H, m), 1.51 - 1.55 (1H, m), 1.63 - 1.75 (4H, m), 3.46 - 3.57 (1H, m), 3.55 (2H, s), 8.06 - 8.09 (1H, m)

Intermediate # 19: Methyl 3-[5-chloro-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoate



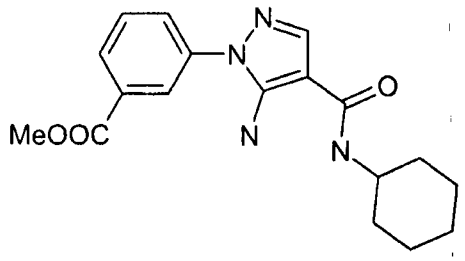
t-Butylnitrite (145mg, 1.38mmol) and cupric chloride (236mg, 1.76mmol) were added to acetonitrile (10mL) and heated to 65°C. Methyl 3-[5-amino-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate #20)** (400mg, 1.38mmol) was added as a solid in portions giving a vigorous gas evolution. After the addition was complete heating was continued for a further 15min. and then cooled to ambient, diluted with water (50mL) and extracted with ethyl acetate (3x25mL). The combined extracts were

washed with water (2x20mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated to give a brown oil which was purified by chromatography on silica gel eluting with an EtOAc/Hexane gradient (0-50%) to provide the title compound as a clear colourless oil. (256mg, 51%)

^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ1.15 - 1.25 (3H, m), 1.32 - 1.43 (2H, m), 1.58 (1H, d), 1.65 - 1.71 (2H, m), 1.94 - 1.98 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.91 - 3.98 (1H, m), 6.04 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.66 - 7.68 (1H, m), 8.08 - 8.10 (2H, m), 8.15 (1H, t)

MS m/z 360 M-H

Intermediate # 20: Methyl 3-[5-amino-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoate

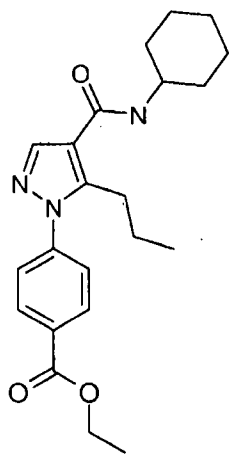


2-cyano-N-cyclohexyl-3-ethoxy-prop-2-enamide **(Intermediate #17)** (605mg, 2.73mmol) and methyl 3-hydrazinylbenzoate hydrochloride (552mg, 2.73mmol) were suspended in ethanol (20mL). DIPEA (352mg, 2.73mmol) was added and the mixture heated to 70°C for 1h. The reaction mixture was cooled to ambient and concentrated to a small volume. Water (50mL) was added and the resulting solid recovered by filtration, redissolved in ethyl acetate (50mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated to give a brown solid which was slurried with ether and recovered by filtration to give the title compound as light brown solid (443mg, 47%).

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ1.20 (5H, d), 1.61 (1H, d), 1.72 - 1.75 (2H, m), 1.80 (2H, d), 3.70 - 3.74 (1H, m), 3.88 (3H, s), 6.47 (2H, s), 7.59 - 7.69 (2H, m), 7.84 - 7.88 (1H, m), 7.91 - 7.94 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.12 (1H, t)

MS m/z 343 M+H

Intermediate # 21 Ethyl 4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-propyl-pyrazol-1-yl]benzoate

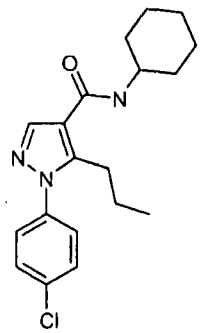


1-(4-chlorophenyl)-N-cyclohexyl-5-propyl-pyrazole-4-carboxamide **(Intermediate#22)** (159mg, 0.46mmol), Molybdenum hexacarbonyl (61mg, 0.23mmol), Herrmann's catalyst (Trans-Di-Mu-Acetatobis[2-(Di-O-Tolylphosphino)Benzyl]dipalladium(II), 22mg, 0.02mmol), DMAP (113mg, 0.92mmol), DIPEA (161□L, 0.92mmol), Fu's salt (Tri-(T-Butyl)Phosphonium Hydrogen tetrafluoroborate Salt, 27mg, 0.09mmol), Dioxane (2mL), Ethanol (2 L) were mixed into a microwave tube. The reaction mixture was then heated at 150°C for 1 hour by microwave. LC-MS showed complete conversion to the product. The solvent was evaporated under reduced pressure and the reaction mixture extracted with EtOAc (2x25mL), washed with water (10mL), 2N HCl (10mL) and brine (10mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure to give a black gum. The residue was purified by column chromatography (12g silicycle column, gradient: 1:0 to 1:1 hexane/EtOAc) and appropriate fractions combined and concentrated *in vacuo* to yield the desired compound as a white solid (130mg, 74%).

^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ0.76 - 0.81 (3H, t), 1.09 - 1.21 (3H, m), 1.36 (5H, m), 1.45 - 1.55 (2H, m), 1.61 (1H, m), 1.67 - 1.72 (2H, m), 1.96 -1.98 (2H, m), 2.89 - 2.93 (2H, m), 3.85 - 3.92 (1H, m), 4.35 (2H, q), 5.62 (1H, d), 7.41 - 7.44 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.10 - 8.13 (2H, m)

MS m/z 384 M+H

Intermediate #22: 1-(4-chlorophenyl)-N-cyclohexyl-5-propyl-pyrazole-4-carboxamide

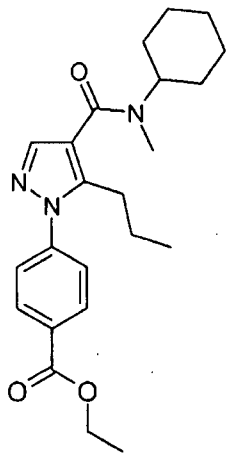


To a suspension of 1-(4-chlorophenyl)-5-propyl-pyrazole-4-carbonyl chloride (commercially available, 302 mg, 1.07mmol) in DCM (5 ml) was added 1 drop of DMF followed by cyclohexylamine (306□L, 2.68mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for two hours then stopped.

It was extracted in DCM (10mL), washed with 2N NaOH (5mL), 2N HCl (5mL), water (mL) and brine (5mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure to give a white solid (200mg, 54%), which was used without further purification.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ0.73 (3H, t), 1.13 (1H, d), 1.22 - 1.31 (4H, m), 1.35 - 1.44 (2H, m), 1.60 - 1.63 (1H, m), 1.69 - 1.75 (2H, m), 1.80 - 1.82 (2H, m), 2.91 (2H, t), 3.72 - 3.75 (1H, m), 7.48 - 7.52 (2H, m), 7.61 - 7.64 (2H, m), 7.84 (1H, d), 8.13 (1H, s)
MS m/z 346 M+H

Intermediate #23: Ethyl 4-[4-(cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-5-propyl-pyrazol-1-yl]benzoate

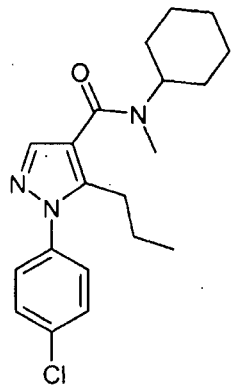


1-(4-chlorophenyl)-N-cyclohexyl-N-methyl-5-propyl-pyrazole-4-carboxamide (**Intermediate #24**), 101mg, 0.28mmol), Molybdenum hexacarbonyl (37mg, 0.14mmol), Herrmann's catalyst (Trans-Di-Mu-Acetatobis[2-(Di-O-Tolylphosphino)Benzyl]dipalladium(II), 14 mg, 0.01 mmol), DMAP (69 mg, 0.56 mmol), DIPEA (98□L, 0.56mmol), Fu's salt (Tri-(T-Butyl)Phosphonium Hydrogen tetrafluoroborate Salt, 17mg, 0.06mmol), Dioxane (2mL), Ethanol (2mL) were mixed into a microwave tube. The reaction mixture was then heated at 150°C for 1 hour by microwave.

LC-MS showed complete conversion to the product. The same reaction was repeated in another microwave tube and the two reaction mixtures were combined for work up and purification. The solvent was evaporated under reduced pressure and the reaction mixture extracted with EtOAc (2x25mL), washed with water (10mL), 2N HCl (10mL) and brine (10mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure to give a black gum. The residue was purified by column chromatography (12g silicycle column, gradient: 1:0 to 1:1 hexane/EtOAc) and appropriate fractions combined and concentrated *in vacuo* to yield the desired compound as a white solid (105mg, 61%). ^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ0.71 - 0.79 (3H, t), 1.02 - 1.10 (1H, m), 1.19 (2H, t), 1.31 - 1.40 (5H, m), 1.55 – 1.72 (4H, m), 1.75 - 1.78 (2H, m), 2.73 - 2.79 (2H, m), 2.89 (3H, m), 4.05 (1H, q), 4.35 (2H, q), 6.99 - 7.11 (1H, m), 7.46 (2H, d), 7.55 (1H, s), 8.10 - 8.13 (2H, d)

MS m/z 398 M+H

Intermediate #24: 1-(4-chlorophenyl)-N-cyclohexyl-N-methyl-5-propyl-pyrazole-4-carboxamide



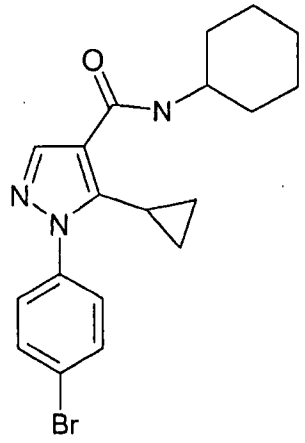
To a suspension of 1-(4-chlorophenyl)-5-propyl-pyrazole-4-carbonyl chloride (commercially available, 302mg, 1.07mmol) in DCM (5ml) was added 1 drop of DMF followed by N-methylcyclohexylamine (349□L, 2.68mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for two hours then stopped.

It was extracted in DCM (10mL), washed with 2N NaOH (5mL), 2N HCl (5mL), water (5mL) and brine (5mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure to give a colourless gum (263mg, 73%), which was used without further purification.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ0.70 (3H, t), 1.20 - 1.46 (5H, m), 1.58 - 1.63 (5H, m), 1.76 - 1.79 (2H, m), 2.73 - 2.74 (3H, m), 2.89 (4H, m), 7.54 - 7.57 (2H, m), 7.61 - 7.64 (2H, m)

MS m/z 360 M+H

Intermediate # 25: 1-(4-bromophenyl)-N-cyclohexyl-5-cyclopropyl-pyrazole-4-carboxamide

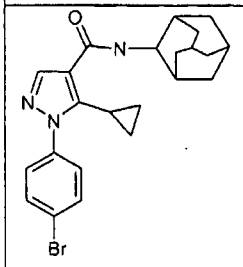
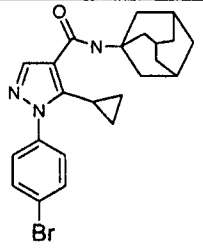
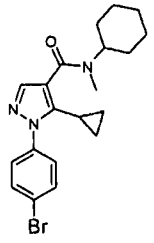


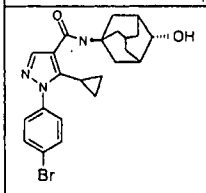
1-(4-bromophenyl)-5-cyclopropyl-pyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate#30)** (237mg, 0.77mmol) was suspended in DCM (5mL). One drop of DMF was added and then oxalyl chloride (200µL, 2.32mmol) was added slowly. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 4h and then evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM (5mL) and added to a solution of cyclohexylamine (97µL, 0.85mmol) and DIPEA (403µL, 2.32mmol) in DCM (5mL). The mixture was stirred at ambient for 24h and then water, (10mL) was added and the mixture passed through a phase separating filter. The product was recovered from the filtrate by flash column chromatography (SiO2, elution gradient 0-100% EtOAc in isohexane). Pure fractions were combined and evaporated to give 1-(4-bromophenyl)-N-cyclohexyl-5-cyclopropyl-pyrazole-4-carboxamide as white solid. (277mg, 92%)

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ0.39 - 0.43 (2H, m), 0.84 - 0.89 (2H, m), 1.12 - 1.20 (1H, m), 1.24 - 1.36 (4H, m), 1.61 (1H, d), 1.69 - 1.75 (2H, m), 1.87 (2H, d), 2.14 - 2.21 (1H, m), 3.72 - 3.77 (1H, m), 7.73 - 7.79 (3H, m), 7.92 - 7.98 (1H, m), 8.07 - 8.10 (2H, m), 13.17 (1H, s)

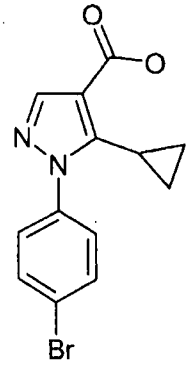
MS m/z (ESI+) (M+H)+ 390

The following intermediates were prepared from 1-(4-bromophenyl)-5-cyclopropyl-pyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate#30)** in a similar manner to Intermediate #25, using the appropriate amine starting material:

Structure	Int.#	Name	^{1}H NMR δ	MS m/e MH^+
	26	N-(2-adamantyl)-1-(4-bromophenyl)-5-cyclopropyl-pyrazole-4-carboxamide	^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.41 - 0.46 (2H, m), 0.79 - 0.88 (2H, m), 1.54 (2H, d), 1.72 (2H, s), 1.83 (6H, d), 1.94 (2H, s), 2.05 (2H, d), 2.13 - 2.22 (1H, m), 4.04 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.56 (2H, d), 7.73 (2H, d), 7.89 (1H, s)	440
	27	N-(1-adamantyl)-1-(4-bromophenyl)-5-cyclopropyl-pyrazole-4-carboxamide	^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.41 - 0.46 (2H, m), 0.83 - 0.89 (2H, m), 1.65 (6H, s), 2.05 (9H, s), 2.08 - 2.14 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.51 - 7.56 (2H, m), 7.69 - 7.74 (2H, m), 7.81 (1H, s)	440
	28	1-(4-bromophenyl)-N-cyclohexyl-5-cyclopropyl-N-methyl-pyrazole-4-carboxamide	^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.35-0.55 (2H,m) 0.79 - 0.81 (2H, m), 1.11 - 1.23 (2H, m), 1.33 (1H, s), 1.55 (2H, s), 1.61 - 1.65 (3H, m), 1.76 (2H, s), 1.98 (1H, s), 2.85 (3H, s), 3.43-3.70 (0.4H, s), 4.31 (0.6H, s), 7.63 (3H, d),	402

Structure	Int.#	Name	^{1}H NMR δ	MS m/e MH^+
			7.72 (2H, d)	
	29	1-(4-bromophenyl)-5-cyclopropyl-N-(4-hydroxy-1-adamantyl)pyrazole-4-carboxamide	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.43 - 0.47 (2H, m), 0.83 - 0.88 (2H, m), 1.38 (2H, d), 1.65 (4H, d), 1.75 (2H, d), 1.95 (2H, d), 2.03 - 2.08 (3H, m), 3.97 (1H, t), 4.39 (1H, s), 7.47 - 7.49 (1H, m), 7.56 - 7.59 (2H, m), 7.72 - 7.76 (2H, m), 7.91 (1H, s)	458

Intermediate#30 1-(4-bromophenyl)-5-cyclopropyl-pyrazole-4-carboxylic acid



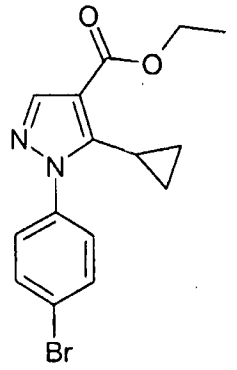
Ethyl 1-(4-bromophenyl)-5-cyclopropyl-pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate# 31)** (423mg, 1.29mmol) was dissolved in methanol (20mL) and treated with 2M aqueous sodium hydroxide solution (3.23mL, 6.46mmol). The mixture was stirred at ambient temperature for 24h and then the methanol was removed by evaporation under reduced pressure. The residue was dissolved in water (50mL), acidified to pH4 with 2M HCl and extracted with EtOAc (3x25mL). The combined extracts were washed with water and

brine, dried (MgSO4) and evaporated to leave 1-(4-bromophenyl)-5-cyclopropyl-pyrazole-4-carboxylic acid a white solid. (343mg, 87%).

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.46 - 0.57 (2H, m), 0.82 - 0.87 (2H, m), 1.98 - 2.11 (1H, m), 7.55 - 7.62 (2H, m), 7.71 - 7.75 (2H, m), 7.94 (1H, s), 12.32 (1H, s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 309

Intermediate# 31 Ethyl 1-(4-bromophenyl)-5-cyclopropyl-pyrazole-4-carboxylate

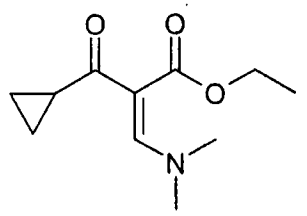


Ethyl -2-(cyclopropanecarbonyl)-3-dimethylamino-prop-2-enoate **(Intermediate#32)** (316mg, 1.5mmol) was dissolved in ethanol (5mL). 4-bromophenylhydrazine hydrochloride (335mg, 1.5mmol) and DIPEA (264µL,1.5mmol) were added and the mixture was heated to reflux for 2h. The reaction mixture was cooled to ambient and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM (10mL) washed with water and poured through a phase separating tube. The product was recovered from the filtrate by flash column chromatography (SiO2, elution gradient 0-25% EtOAc in isohexane). Pure fractions were combined and evaporated to give ethyl 1-(4-bromophenyl)-5-cyclopropyl-pyrazole-4-carboxylate as an oil that crystallised on standing. (343mg, 87%)

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.43 - 0.49 (2H, m), 0.84 - 0.90 (2H, m), 1.29 (3H, t), 2.05 - 2.14 (1H, m), 4.24 (2H, q), 7.55 - 7.60 (2H, m), 7.71 - 7.76 (2H, m), 7.98 (1H, d)

MS m/z (ESI+) (M+) 335

Intermediate#32 Ethyl -2-(cyclopropanecarbonyl)-3-dimethylamino-prop-2-enoate

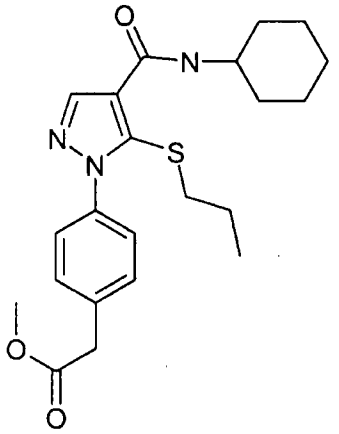


Ethyl 3-cyclopropane-3-oxopropionionate (312mg, 2mmol) and N,N-dimethylformamide dimethylacetal (402µL, 3mmol) were dissolved in dioxan (5mL) and heated to reflux for 2h. The reaction mixture was cooled to ambient and evaporated under reduced pressure to leave a yellow oil, which was purified by flash column chromatography (SiO2, elution gradient 0-100% EtOAc in isohexane). Pure fractions were combined and evaporated to give ethyl -2-(cyclopropanecarbonyl)-3-dimethylamino-prop-2-enoate as an oil. (316mg, 74%)

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.69 - 0.80 (4H, m), 1.15 - 1.24 (3H, m), 2.26 - 2.34 (1H, m), 2.94 (6H, s), 4.11 (2H, q), 7.57 (1H, s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 212

Intermediate #33 : Methyl 2-[4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]phenyl]acetate



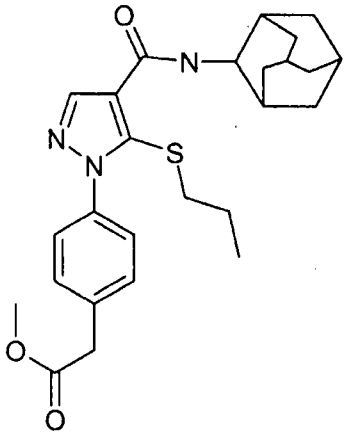
1-[4-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]-5-propylsulfanyl-pyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate#35)** (220mg, 0.66mmol) was dissolved in DCM (5mL) and 1 drop of DMF added. Oxalyl chloride (176µL, 1.96mmol) was added and the mixture stirred at ambient temperature for 3h. Volatiles were removed by evaporation under reduced pressure and the resulting gum re-dissolved in DCM (2mL) and added at ambient temperature to a solution

of cyclohexylamine (66mg, 0.66mmol) and DIPEA (230µL, 1.32mmol) in DCM(5mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2h, diluted with EtOAc (50mL) and washed with water (2x10mL) and brine (10mL), dried (MgSO4) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (elution gradient 0-100% EtOAc in isohexane) to afford methyl 2-[4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]phenyl]acetate as a white solid. (220mg, 88%)

1H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.69 (3H, t), 1.20 - 1.32 (7H, m), 1.58 (1H, d), 1.69 - 1.74 (2H, m), 1.83 (2H, d), 2.68 (2H, t), 3.64 (3H, s), 3.74 - 3.82 (1H, m), 3.80 (2H, s), 7.44 (4H, s), 7.84 - 7.89 (1H, m), 8.08 (1H, s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 416

Intermediate #34 : Methyl 2-[4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]phenyl]acetate

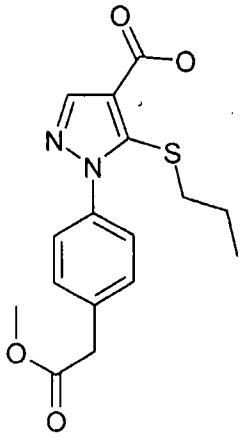


Prepared from 1-[4-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]-5-propylsulfanyl-pyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate#35)** and 2-adamantylamine hydrochloride by the same procedure as used for Intermediate #6.

1H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.67 (3H, t), 1.15 - 1.31 (2H, m), 1.61 (2H, d), 1.73 (2H, s), 1.83 (6H, s), 1.96 (4H, d), 2.61 (2H, t), 3.64 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.09 (1H, d), 7.40 - 7.52 (4H, m), 8.02 (1H, d), 8.11 (1H, s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 468

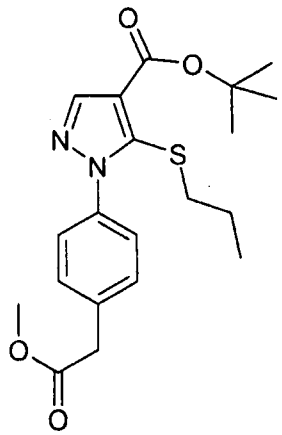
Intermediate #35 : 1-[4-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]-5-propylsulfanyl-pyrazole-4-carboxylic acid



tert-butyl 1-[4-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]-5-propylsulfanyl-pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate#36)** was dissolved in DCM (10mL). TFA (2mL) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for 5h. Volatiles were then evaporated under reduced pressure and the residue dried under vacuum to afford 1-[4-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]-5-propylsulfanyl-pyrazole-4-carboxylic acid as a light brown oil. (440mg, 98%)

1H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.70 (3H, t), 1.21 - 1.33 (2H, m), 2.79 (2H, t), 3.64 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.44 (4H, s), 8.10 (1H, s)

Intermediate #36 : tert-butyl 1-[4-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]-5-propylsulfanyl-pyrazole-4-carboxylate

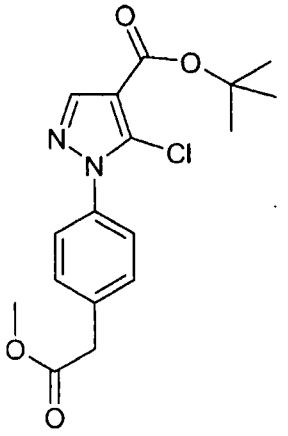


tert-butyl 5-chloro-1-[4-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate# 37)** (767mg, 2.19mmol) was dissolved in butyronitrile (10mL). Potassium carbonate (906mg, 6.57mmol) and propanethiol (284µL, 2.74mmol) were added and the mixture heated at 90°C for 18h. The reaction mixture was cooled to ambient and ethyl acetate (50mL) was added. The mixture was washed with water (4x25mL), dried (MgSO4) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (elution gradient 0-25% EtOAc in isohexane) to afford tert-butyl 1-[4-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]-5-propylsulfanyl-pyrazole-4-carboxylate as a yellow oil. (527mg, 62%).

1H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.70 (3H, t), 1.27 (2H, q), 1.53 - 1.54 (9 s, 2.75 (2H, t), 3.64 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.44 (4H, s), 8.07 - 8.12 (1H, m)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 391

Intermediate #37 : tert-butyl 5-chloro-1-[4-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]pyrazole-4-carboxylate



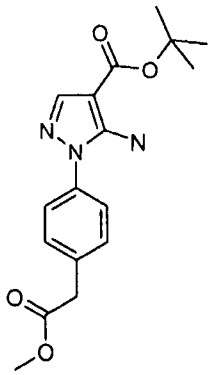
t-Butylnitrite (419µL, 3.49mmol) and copper (2) chloride (585mg, 4.37mmol) were added to acetonitrile (10mL) and heated to 65°C. Tert-butyl 5-amino-1-[4-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate# 38)** (965mg,2.91mmol) was added as a solution in acetonitrile (5mL) giving a vigorous gas evolution. After the addition was complete heating was continued for a further 15min. The reaction mixture was cooled to ambient, diluted with water (50mL) and extracted with ethyl acetate (3x50mL). The combined extracts were washed with water (2x50mL) and brine (10mL), dried (MgSO4) and evaporated to give a brown oil which was purified by

flash chromatography on silica gel (elution gradient 0-50% EtOAc in isohexane) to give the title compound as a yellow oil. (785mg, 77%)

1H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 1.52 (9H, s), 3.62 - 3.64 (3H, m), 3.81 (2H, s), 7.48 - 7.54 (4H, m), 8.12 (1H, s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 351

Intermediate# 38: tert-butyl 5-amino-1-[4-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]pyrazole-4-carboxylate



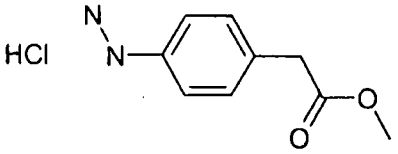
t-Butyl cyanoacetate (3.525g, 25mmol) was dissolved in triethyl orthoformate (6.2mL, 37.5mmol). Acetic anhydride (2.41mL, 25mmol) was added and the mixture heated to 125°C for 3h. Volatiles were then removed by evaporation under reduced pressure to leave an orange oil. The crude oil was dissolved in methanol and methyl 2-(4-hydrazinylphenyl)acetate hydrochloride **(Intermediate# 39)** (1.62g, 7.5mmol) and DIPEA (1.3mL, 7.5mmol) were added. The mixture was heated to reflux for 2h and then evaporated to dryness. The residue was dissolved in ethyl acetate (100mL), washed with water (2x50mL) and brine (50mL), dried (MgSO4) and evaporated to leave a crude product which was purified by flash chromatography on silica gel (elution gradient 0-50% EtOAc in isohexane) to give the title compound as a yellow solid.

(974mg, 39%)

1H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 (9H, d), 3.63 (3H, s), 3.76 (2H, s), 6.20 (2H, s), 7.41 (2H, d), 7.48 (2H, d), 7.60 (1H, s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 331

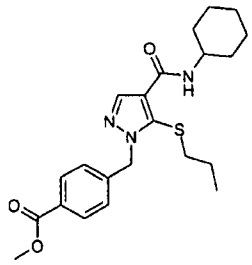
Intermediate# 39 : methyl 2-(4-hydrazinylphenyl)acetate hydrochloride



A solution of methyl 4-iodophenylacetate (4.25g, 15.39mmol) was dissolved in DMF (25mL). BOC-carbazate (2.44g, 18.47mmol), 1,10-phenanthroline (278mg, 1.54mmol), copper iodide (147mg, 0.77mmol) and cesium carbonate (7.0g, 21.55mmol) were added and the mixture heated at 120°C for 60min. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (25mL), washed with water (3x10mL) and brine (10mL), dried (MgSO4) and evaporated to leave a brown oil which was purified by flash chromatography on silica gel (elution gradient 0-50% EtOAc in isohexane) to give a colourless oil. The oil was dissolved in 4M HCl Dioxan (20mL) and stirred at ambient temperature for 3h giving a thick precipitate. Diethyl ether (100mL) was added and the precipitate recovered by filtration, washed with ether (2x20mL) and dried under vacuum to leave methyl 2-(4-hydrazinylphenyl)acetate hydrochloride as a light brown solid. (1.63g, 49%)

1H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 3.59 (5H, s), 6.93 (2H, d), 7.16 (2H, d), 8.21 (1H, s), 10.20 (3H, s)

Intermediate#40: 3-(4-Cyclohexylcarbamoyl-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester



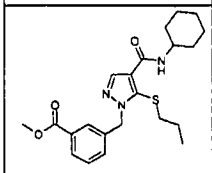
A solution of 1-(4-Methoxycarbonyl-benzyl)-5-propylsulfanyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate#44)** (118mg, 0.35mmol), cyclohexylamine (49□l, 0.42mmol), EDAC (75mg, 0.39mmol) and DMAP (9mg, 0.07mmol) in DCM (5ml) was stirred overnight at ambient temperature. The solvent was evaporated in vacuo and the resulting residue was partitioned between EtOAc (~30ml) and citric acid (~20ml). The layers were separated and the aqueous layer was re-extracted with EtOAc (~10ml). The

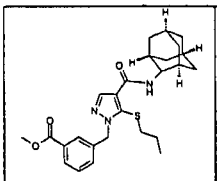
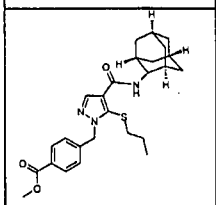
combined organic layers were washed with brine (~10ml) then dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to yield an oil. The oil was purified by column chromatography (4g Si, eluting with 20 to 60% EtOAc in IH) to yield the title compound as a pale yellow oil (116mg, 79%).

^{1}H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ0.81 (3H, t), 1.13 - 1.25 (3H, m), 1.30 - 1.48 (4H, m), 1.52 - 1.69 (3H, m), 1.89 - 1.94 (2H, m), 2.47 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.88 - 3.98 (1H, m), 5.49 (2H, s), 7.18 (2H, d), 7.24 (1H, d), 7.92 (2H, d), 8.07 (1H, s)

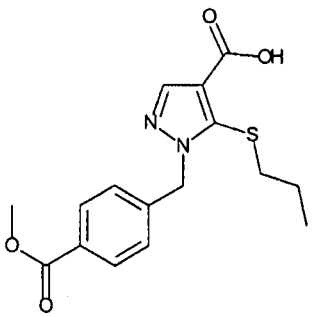
MS m/e MH^+ 416.

The following intermediates were made by the above procedure using the corresponding starting materials

Structure	Intermediate #	Name	NMR	[M+H]+
	41	3-(4-Cyclohexylcarbamoyl-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester	^{1}H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ0.82 (3H, t), 1.13 - 1.26 (3H, m), 1.30 - 1.50 (4H, m), 1.50 – 1.70 (3H, m), 1.85 – 1.95 (2H, m), 2.48 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.88 - 3.96 (1H, m), 5.48 (2H, s), 7.31 - 7.34 (3H, m), 7.86 - 7.91 (2H, m), 8.06 (1H, s)	416

	**42**	3-[4-(Adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl]-benzoic acid methyl ester	1H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 0.81 (3H, t), 1.37 - 1.50 (2H, m), 1.58 - 1.75 (4H, m), 1.82 (8H, s), 1.95 (2H, s), 2.50 (2H, t), 3.84 (3H, s), 4.20 - 4.23 (1H, m), 5.49 (2H, s), 7.33 - 7.35 (2H, m), 7.83 - 7.92 (3H, m), 8.09 (1H, s)	468
	**43**	4-[4-(Adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl]-benzoic acid methyl ester	1H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 0.80 (3H, t), 1.36 - 1.49 (2H, m), 1.58 – 1.77 (4H, m), 1.82 (8H, s), 1.95 (2H, s), 2.49 (2H, t), 3.83 (3H, s), 4.20 - 4.23 (1H, m), 5.50 (2H, s), 7.19 (2H, d), 7.84 (1H, d), 7.92 (2H, d), 8.10 (1H, s)	468

Intermediate#44: 1-(4-Methoxycarbonyl-benzyl)-5-propylsulfanyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid



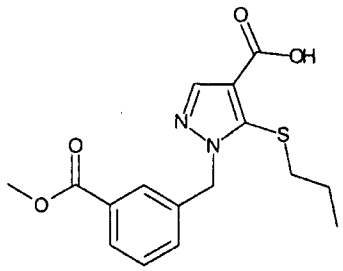
TFA (1.5ml) was added to a stirred solution of 1-(4-Methoxycarbonyl-benzyl)-5-propylsulfanyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester **(Intermediate# 46)**

(274mg, 0.70mmol) in DCM (6ml). The reaction was stirred at ambient temperature for 3 hours then evaporated in vacuo. The resulting gum was sonicated with isohexane to yield a solid. The solvent was removed then the white solid was dissolved in EtOAc and evaporated in vacuo to yield the title compound as an off white solid (236mg, 100%).

^{1}H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ0.84 (3H, t), 1.35 - 1.50 (2H, m), 2.81 (2H, t), 3.83 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.18 - 7.21 (2H, d), 7.91 - 7.94 (2H, d), 8.05 (1H, s)

MS m/e MH^+ 335.

Intermediate# 45:1-(3-Methoxycarbonyl-benzyl)-5-propylsulfanyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid

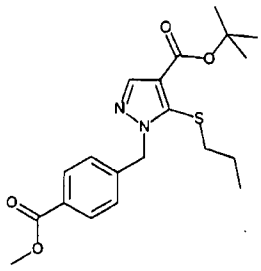


Compound prepared in an analogous manner to Intermediate 44, replacing 1-(4-Methoxycarbonyl-benzyl)-5-propylsulfanyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester with 1-(3-Methoxycarbonyl-benzyl)-5-propylsulfanyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester **(Intermediate# 47)**

^{1}H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ0.85 (3H, t), 1.37 - 1.49 (2H, m), 2.82 (2H, t), 3.83 (3H, s), 5.52 (2H, s), 7.33 - 7.34 (2H, m), 7.88 - 7.91 (2H, m), 8.05 (1H, s)

MS m/e $[M-H]^-$ 333.

Intermediate# 46: 1-(4-Methoxycarbonyl-benzyl)-5-propylsulfanyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester



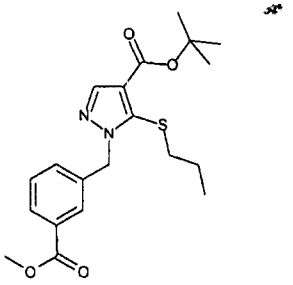
5-Chloro-1-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester **(Intermediate#48)** (397mg, 1.13mmol) was dissolved in butyronitrile (8mL),

potassium carbonate (470mg, 3.40mmol) and propanethiol (128□l, 1.41mmol) were added and the mixture heated to reflux and stirred at this temperature over night. The reaction mixture was transferred to a microwave vial (using ~5ml extra Butyronitrile to ensure complete transfer), a further 3eq of propane thiol was added and the reaction was heated at 180^{0}C for 4 hours. EtOAc (~50mL) was added and the mixture washed with water (3 x ~20mL) and brine (~20ml) then dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to give a yellow oil. Oil purified by column chromatography (12g Si, eluting with 10 to 50% EtOAc in IH) to yield the title compound as a yellow oil (274mg, 62%).

^{1}H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ0.90 (3H, t), 1.40 - 1.52 (2H, m), 1.55 (9H, s), 2.84 (2H, t), 3.90 (3H, s), 5.57 (2H, s), 7.25 (2H, d), 7.96 - 8.00 (3H, m)

MS m/e MH^+ 391.

Intermediate# 47: 1-(3-Methoxycarbonyl-benzyl)-5-propylsulfanyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester

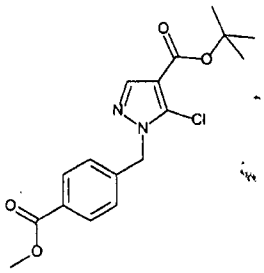


Compound prepared in an analogous manner to **Intermediate# 46**, replacing 5-Chloro-1-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester with 5-Chloro-1-(3-methoxycarbonyl-benzyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester

^{1}H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ0.91 (3H, t), 1.42 - 1.54 (2H, m), 1.56 (9H, s), 2.84 (2H, t), 3.90 (3H, s), 5.56 (2H, s), 7.37 - 7.41 (2H, m), 7.93 - 7.97 (3H, m)

MS m/e MH^+ 391.

Intermediate# 48: 5-Chloro-1-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester

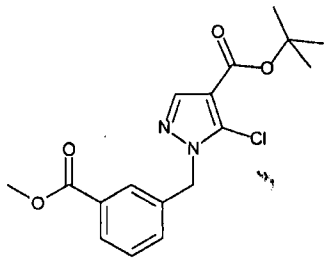


t-Butylnitrite (417□l, 3.48mmol) and copper chloride (583mg, 4.35mmol) were added to acetonitrile (20mL) and heated to 65°C. A solution of 5-Amino-1-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester **(Intermediate# 50)** in acetonitrile (~4ml) was added dropwise. After the addition was complete heating was continued for a further 15min. Cooled to ambient, diluted with water (~100mL) and extracted with ethyl acetate (3 x ~40mL). The combined extracts were washed with water (2 x ~20mL) and brine (~20mL), dried (MgSO4), filtered and evaporated to an oil. Chromatographed (40g silica column, EtOAc/ Hexane 10-50%) to yield the title compound as an off white solid (397mg, 39%).

^{1}H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ1.49 (9H, s), 3.83 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.19 (2H, d), 7.84 (1H, s), 7.93 (2H, d)

MS m/e $[M+Na]^+$ 373.

Interemdiate# 49: 5-Chloro-1-(3-methoxycarbonyl-benzyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester

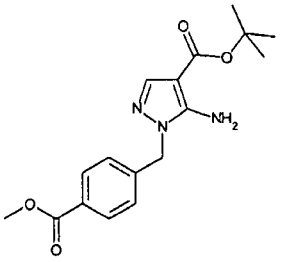


Compound prepared in an analogous manner to Intermediate# 48 , replacing 5-Amino-1-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester with 5-Amino-1-(3-methoxycarbonyl-benzyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester **(Intermediate# 51)**

^{1}H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ1.49 (9H, s), 3.84 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.33 - 7.35 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.88 - 7.93 (2H, m)

MS m/e $[M-^tBu+H]^+$ 295.

Intermediate# 50: 5-Amino-1-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester

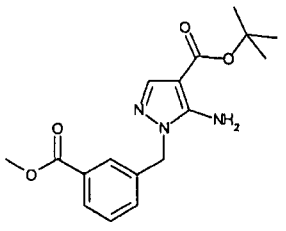


t-Butyl cyanoacetate (600mg, 4.25mmol) was dissolved in triethyl orthoformate (1.06ml, 6.38mmol), acetic anhydride (0.40ml, 4.25mmol) was added and the mixture heated to 125°C for 2 hours. The solution was evaporated to leave a yellow oil. This oil was redissolved in ethanol (5ml) and treated with 4-Hydrazinomethyl-benzoic acid methyl ester hydrochloride **(Intermediate# 52)** (230mg, 1.06mmol) and DIPEA (184□l, 1.06mmol). The resulting mixture was heated to reflux for 2h and then cooled to ambient temperature and evaporated to leave a brown oil. This oil was dissolved in ethyl acetate (50mL), washed with water (2x20mL) and brine (20mL) then dried (MgSO4), filtered and evaporated. The residue was chromatographed (40g silica EtOAc/ Hexane 0-50%) to yield the title compound as a yellow solid (214mg, 43%).

^{1}H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ1.55 (9H, s), 3.90 (3H, s), 4.86 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.21 (2H, d), 7.62 (1H, s), 8.00 (2H, d)

MS m/e $[M-H]^-$ 330.

Intermediate# 51: 5-Amino-1-(3-methoxycarbonyl-benzyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester



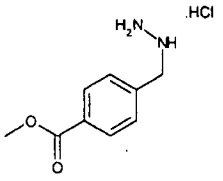
Compound prepared in an analogous manner to Intermediate#50, replacing 4-

Hydrazinomethyl-benzoic acid methyl ester hydrochloride with 3-Hydrazinomethyl-benzoic acid methyl ester hydrochloride **(Intermediate# 53)**

^{1}H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ1.47 (9H, s), 3.84 (3H, s), 4.75 (2H, s), 5.11 (2H, s), 7.26 (1H, d), 7.36 (1H, t), 7.55 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.90 (1H, d)

MS m/e MH^+ 332.

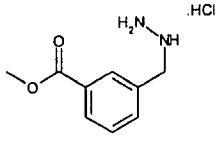
Intermediate# 52: 4-Hydrazinomethyl-benzoic acid methyl ester hydrochloride



A solution of methyl 4-[[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonylamino]amino]methyl]benzoate **(Intermediate# 54)** (3.3g, 8.67mmol) in 4M HCl in Dioxane (100mL) was stirred overnight at ambient temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting solid was dissolved in hot MeOH. The hot suspension was filtered then evaporated in vacuo to give a solid. This solid was triturated with ether, filtered then dried under high vac to yield the title compound as a yellow solid (1.5g, 80%).

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ3.85 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.55 (2H, d), 7.93 (2H, d)

Intermediate# 53: 3-Hydrazinomethyl-benzoic acid methyl ester hydrochloride

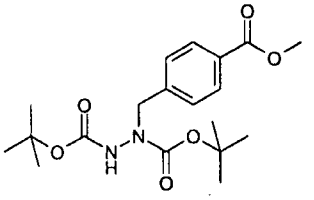


Compound prepared in an analogous manner to intermediate# 52, replacing 4-[[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonylamino]amino]methyl]benzoate with 3-[[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonylamino]amino]methyl]benzoate **(Intermediate# 55)**

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ3.86 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.52 (1H, t), 7.70 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.77 (4H, br s)

MS m/e MH^+ 181.

Intermediate# 54: methyl 4-[[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonylamino]amino]methyl]benzoate

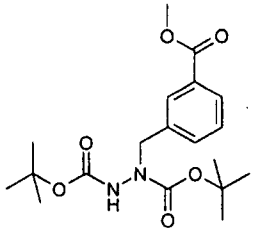


NaH (362mg, 9.04mmol) was added to a stirred solution of Di-Tert-Butyl Hydrazodicarboxylate (2g, 8.61mmol) in anhydrous THF (50ml). The reaction was stirred at ambient temperature for 10 minutes then treated with a solution of Methy 4-(Bromomethyl)Benzoate (1.98g, 8.61mmol) in anhydrous THF (20ml). The reaction was stirred at ambient temperature for 4 hours. The reaction was partitioned between ether (~100ml) and water (~100ml). The layers were separated and the aqueous layer was re-extracted with ether (~50ml). The ether layers were combined, washed with brine (~50ml), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to yield the title compound (3.3g, 100%).

^{1}H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ1.38 (18H, s), 3.84 (3H, s), 4.52 (2H, br s), 7.42 (2H, d), 7.90 (2H, d), 9.19 (1H, s)

MS m/e $[M+Na]^+$ 403.

Intermediate# 55: methyl 3-[[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonyl-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonylamino]amino]methyl]benzoate



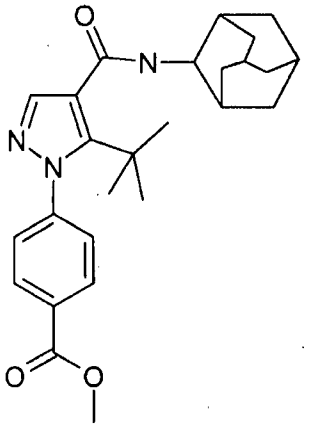
Compound prepared in an analogous manner to Intermediate # 54, replacing Methyl 4-(Bromomethyl)Benzoate with Methyl 3-(Bromomethyl)Benzoate

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ1.39 (18H, s), 3.86 (3H, s), 4.50 - 4.58 (2H, m), 7.45 – 7.52 (1H, m), 7.57 (1H, d), 7.85 - 7.90 (2H, m), 9.25 (1H, s)

MS m/e $[M+Na]^+$ 403.

130

Intermediate#56: methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoate



Methyl 4-hydrazinylbenzoate hydrochloride **(Intermediate# 123)** (3.04 g, 15.00 mmol) was added in one portion to (2)-N-(2-adamantyl)-2-(dimethylaminomethylidene)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanamide **(Intermediate# 58)** (4.99 g, 15 mmol) in ethanol (100 mL). 5 drops of acetic acid were added and the resulting solution was stirred at 80 °C for 2 hours. The reaction mixture was concentrated and diluted with EtOAc (500 mL), and washed sequentially with water (200 mL), and saturated brine (200 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product.

The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoate (4.66 g, 71.3 %) as a yellow solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (9H, s), 1.50 (2H, d), 1.69-1.95 (10H, m), 2.09 (2H, d), 3.91 (3H, s), 3.99 (1H, d), 7.53 - 7.56 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.09 - 8.12 (2H, m), 8.20 (1H, d)

m/z (ESI+) $(M+H)^+$ = 436

Intermediate# 56 may also be prepared as follows:

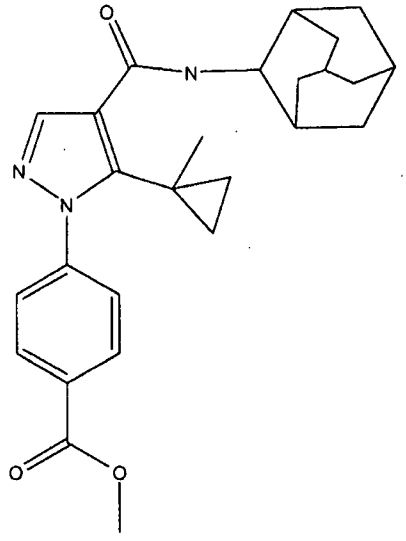
2-(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)hydrazinium chloride **(Intermediate# 123)** (1 equiv.) and then acetic acid (0.023 equivs.) were added to a solution of (2*Z*)-*N*-(2-adamantyl)-2-(dimethylamino-methylidene)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanamide **(Intermediate# 58)** (1 equiv.) in methanol (200 vols.), under nitrogen. The mixture stirred under reflux for 1.5 hours, cooled, concentrated to below 3.5 vols. and the resulting suspension diluted with

ethyl acetate (96 vols.). The suspension was washed with water (34.4 vols.) giving a solution which was washed with brine (34.4 vols.), dried ($MgSO_4$) and concentrated to dryness. The crude product was slurried in MTBE (9 vols.) and stirred for 15 minutes. The pale yellow solid was filtered, washed with MTBE (11.4 vols.) and dried under vacuum at 60 °C.

TLC DCM : MeOH, 9 : 1, Product R_f 0.86 (trace impurity R_f 0.68)

mp 193.6 – 194.5 °C

Intermediate#57: methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-(1-methylcyclopropyl)pyrazol-1-yl]benzoate



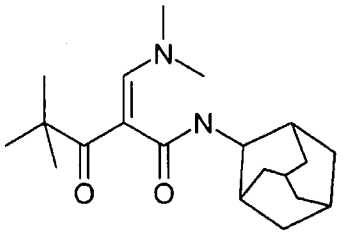
Methyl 4-hydrazinylbenzoate hydrochloride **(Intermediate# 123)** (0.809 g, 3.99 mmol) was added in one portion to (Z)-N-(2-adamantyl)-3-dimethylamino-2-(1-methylcyclopropanecarbonyl)prop-2-enamide **(Intermediate#59),** 1.320 g, 3.99 mmol) in ethanol (30 mL). 5 drops of acetic acid were added and the resulting solution was stirred at 80 °C for 2 hours. The reaction mixture was concentrated and diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (50 mL), and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product.

The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-(1-methylcyclopropyl)pyrazol-1-yl]benzoate (1.221 g, 70.5 %) as a cream solid.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 434; HPLC t_R = 2.98 min.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.48 - 0.51 (2H, m), 0.67 - 0.69 (2H, m), 1.54 - 1.57 (5H, m), 1.73 (2H, s), 1.83 - 1.86 (6H, m), 1.97 (2H, s), 2.04 - 2.07 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.05 - 4.10 (1H, m), 7.50 (1H, d), 7.71 (2H, d), 8.09 (1H, s), 8.13 (2H, d)

Intermediate# 58: (2)-N-(2-adamantyl)-2-(dimethylaminomethylidene)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanamide



N,N-Dimethylformamide dimethyl acetal (3.02 mL, 22.71 mmol) was added to a stirred suspension of N-(2-adamantyl)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanamide **(Intermediate# 60)** (5.25 g, 18.93 mmol) in 1,4-dioxane (50 mL) under nitrogen. The resulting mixture was stirred at 100 °C for 2 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and the resulting pale cream solid was dried under vacuum to afford (2)-N-(2-adamantyl)-2-(dimethylaminomethylidene)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanamide (5.83 g, 93 %).

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (9H, s), 1.47 (2H, d), 1.69 - 1.83 (10H, m), 2.03 (2H, d), 2.92 (6H, s), 3.90 (1H, d), 7.24 (1H, s), 7.94 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 333

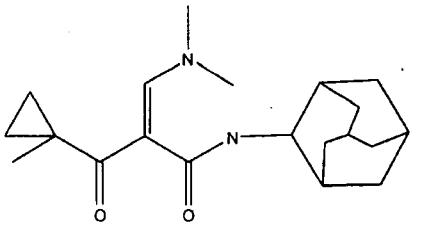
Intermediate#58 may also be prepared as follows:

N,N-Dimethylformamide dimethyl acetal (1.2 equivs.) was added to a solution of *N*-(2-adamantyl)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanamide **(Intermediate# 60)** (1 equiv.) in 1,4-dioxane (9.6 vols.) under nitrogen. The mixture was heated under reflux for five hours and then cooled to room temperature. The solvent was removed *in vacuo* and the pale yellow solid used directly in the next stage.

TLC Hexane : EtOAc, 1 : 1, Product R_f 0.94 (impurities: R_f 0.06 + 0.66)

mp 143.6 – 147.6 °C

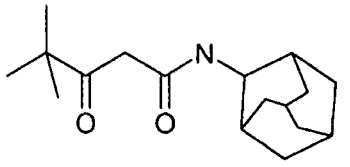
Intermediate#59: (Z)-N-(2-adamantyl)-3-dimethylamino-2-(1-methylcyclopropanecarbonyl)prop-2-enamide



Prepared from N-(2-adamantyl)-3-(1-methylcyclopropyl)-3-oxo-propanamide (**Intermediate#61**) by the same process as used for Intermediate #58

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.54 - 0.55 (2H, m), 0.91 - 0.94 (2H, m), 1.26 (3H, s), 1.51 (2H, d), 1.69 (2H, s), 1.72 - 1.85 (8H, m), 1.92 (2H, d), 3.00 (6H, s), 3.90 - 3.92 (1H, m), 7.57 (1H, s), 8.08 (1H, s)

(Intermediate# 60): N-(2-adamantyl)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanamide



A 1M solution of solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide in THF (22.84 ml, 22.84 mmol) was added to THF (25mL) and cooled under nitrogen to -78°C. A solution of 3,3-dimethyl-2-butanone (2.287 g, 22.84 mmol) in THF (25mL) was added drop wise over a period of 5 minutes. The resulting solution was stirred at -78 °C under nitrogen for 15 minutes. A solution of 2-isocyanatoadamantane *(prepared from 2-adamantylamine hydrochloride by the method of R.Reck & C.Jochims Chem. Ber. 115(1982) p864)* (3.68 g, 20.76 mmol) in THF (20mL) was added over a period of 5 minutes. The resulting solution was stirred at -78 °C for 1 hour and then allowed to warm to 20°C over 1h. The reaction mixture was poured into saturated NH_4Cl (150 mL) and extracted with EtOAc (2 x 100 mL), the organic layer was washed with water (50mL) and brine (50mL) dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford a yellow oil.The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford N-(2-adamantyl)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanamide (4.64 g, 81 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.08 - 1.09 (9H, m), 1.50 (2H, d), 1.66 - 1.89 (10H, m), 1.95 - 2.00 (2H, m), 3.53 (1.4H, s), 3.80 - 3.94 (1H, m), 5.30 (0.3H, s), 7.77- 7.87 (1H, m), 14.43 (0.3H, s) (2:1 mixture of keto and enol forms)

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 278$

Intermediate # 60 may also be prepared as follows:

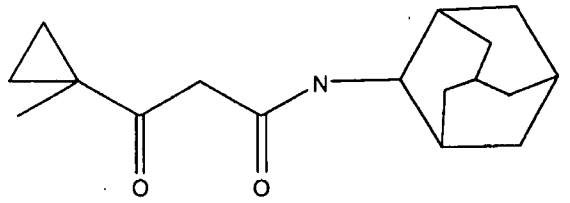
Aqueous sodium hydroxide solution (3M) (5 vols.) was added to a stirred suspension of 2-adamantylamine hydrochloride (1 equiv.) in water (5 vols.). DCM (5 vols.) was added to the resulting thick suspension and the phases separated. The aqueous was extracted with DCM (4 x 5 vols.) and the combined organics concentrated to give the free amine as a white solid.

Ethyl pivaloylacetate (1 equiv.) was added to a suspension of the free amine in xylenes (6.5 vols.), under nitrogen, and the mixture stirred under reflux for 6.5 hours. The batch was cooled to room temperature and concentrated to dryness. The residue was purged with toluene (3 x 1 vol.) followed by hexane (3 x 1 vol.). The resulting solid was digested in hexane at 50 °C for five minutes and then cooled to room temperature. The white solid was filtered, washed with hexane (2 vols.) and dried in air.

TLC Hexane : EtOAc, 1 : 1, Product R_f 0.66

mp 124.5 – 125.1 °C

Intermediate#61: N-(2-adamantyl)-3-(1-methylcyclopropyl)-3-oxo-propanamide

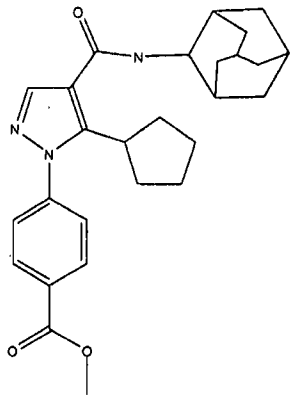


Prepared from 1-(1-methylcyclopropyl)ethanone by the same process as used for Intermediate#60

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 276$; HPLC $t_R = 2.26$ min.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.76 - 0.78 (2H, m), 1.18 - 1.20 (2H, m), 1.25 (3H, s), 1.50 (2H, d), 1.70 - 1.80 (11H, m), 1.95 (2H, d), 3.82 (1H, d), 7.83 (1H, d)

Intermediate#62: methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentyl-pyrazol-1-yl]benzoate



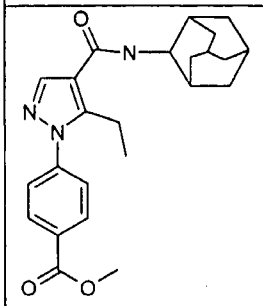
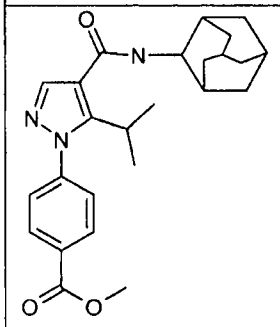
Methyl 4-hydrazinylbenzoate hydrochloride **(Intermediate# 123)** (0.712 g, 3.51 mmol) was added in one portion to (Z)-N-(2-adamantyl)-2-(cyclopentanecarbonyl)-3-dimethylamino-prop-2-enamide **(Intermediate#67),** 1.21 g, 3.51 mmol) in ethanol (30 mL). 5 drops of acetic acid were added and the resulting solution was stirred at 80 °C for 2 hours and then cooled to ambient giving a precipitate. The reaction mixture was filtered and the product recovered, washed with ethanol (10 mL) and water (10 mL) before being dried under vacuum to give methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentyl-pyrazol-1-yl]benzoate (0.620 g, 39.4 %) as a white solid.

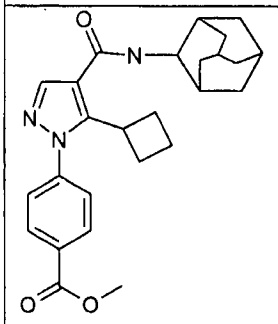
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.48 - 1.53 (4H, m), 1.71 - 1.85 (12H, m), 1.94 (2H, s), 2.02 - 2.12 (4H, m), 2.98 - 3.09 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.98 - 4.03 (1H, m), 7.57 - 7.60 (2H, m), 7.74 - 7.76 (1H, m), 8.10 - 8.15 (3H, m)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 448; HPLC t_R = 3.26 min.

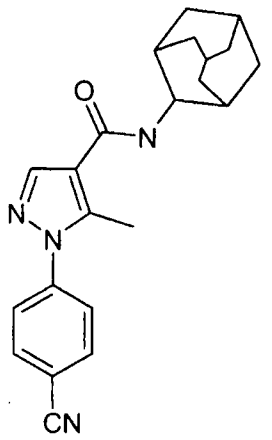
The same process as used for Intermediate#62 prepared the following intermediates from the appropriate starting material.

136

Structure	Int#	Name	^{1}H NMR δ	MS m/e MH^+
	63	methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-ethylpyrazol-1-yl]benzoate	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 (3H, t), 1.53 (2H, d), 1.72 (2H, s), 1.84 (6H, d), 1.95 (2H, s), 2.11 (2H, d), 2.98 (2H, q), 3.90 (3H, s), 4.04 (1H, t), 7.59 - 7.61 (1H, m), 7.65 - 7.68 (2H, m), 8.12 - 8.15 (2H, m), 8.30 (1H, s)	408
	64	methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propan-2-ylpyrazol-1-yl]benzoate	H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (6H, d), 1.52 (2H, d), 1.73 (2H, s), 1.82 - 1.86 (6H, m), 1.97 (2H, s), 2.11 (2H, d), 3.11 - 3.18 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.00 - 4.05 (1H, m), 7.57 (2H, d), 7.67 (1H, d), 8.08 (1H, s), 8.13 (2H, d)	422

Structure	Int#	Name	^{1}H NMR δ	MS m/e MH^+
	**65**	methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclobutylpyrazol-1-yl]benzoate	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 - 1.54 (2H, m), 1.65 (1H, q), 1.72 (2H, s), 1.76 - 1.85 (7H, m), 1.96 (2H, s), 2.04 - 2.15 (4H, m), 2.18 - 2.26 (2H, m), 3.82 (1H, q), 3.90 (3H, s), 4.00 - 4.06 (1H, m), 7.59 (2H, d), 7.81 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.11 (2H, d)	434

Intermediate# 66: N-(2-adamantyl)-1-(4-cyanophenyl)-5-methyl-pyrazole-4-carboxamide



Acetic acid (0.031 mL, 0.50 mmol) was added in one portion to (2E)-N-(2-adamantyl)-2-(dimethylaminomethylidene)-3-oxo-butanamide **(Intermdiate# 71)**(1.45 g, 4.99 mmol) and 4-cyanophenylhydrazine hydrochloride (0.847 g, 4.99 mmol) in ethanol (40 mL). The resulting suspension was stirred at 80 °C for 3 hours. The reaction mixture was concentrated and diluted with EtOAc (75 mL), and washed sequentially with water (50

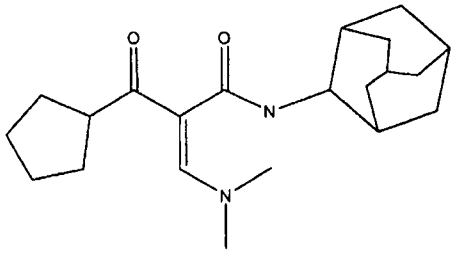
mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product.

The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 20 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford N-(2-adamantyl)-1-(4-cyanophenyl)-5-methyl-pyrazole-4-carboxamide (1.3g, 72%) as an orange solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45-1.58 (2H, m), 1.70-1.9 (8H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.57 (3H, s), 4.00-4.06 (1H, m), 7.59 (1H, d), 7.79 (2H, d), 8.05 (2H, d), 8.32 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 361;

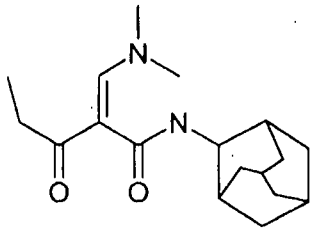
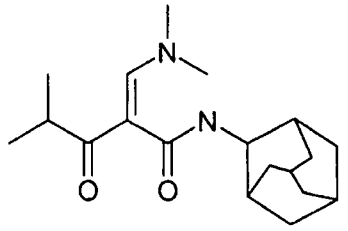
Intermediate#67: (Z)-N-(2-adamantyl)-2-(cyclopentanecarbonyl)-3-dimethylamino-prop-2-enamide

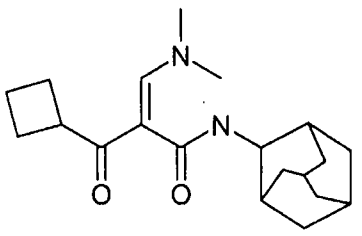
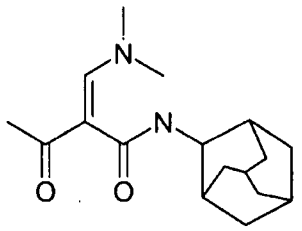


N,N-Dimethylformamide dimethyl acetal (0.587 mL, 4.42 mmol) was added to N-(2-adamantyl)-3-cyclopentyl-3-oxo-propanamide (**Intermediate#72),** (1.023g, 3.53 mmol) in 1,4-dioxane (25 mL) . The resulting solution was stirred at 100 °C for 2 hours. The resulting mixture was evaporated to dryness to afford (Z)-N-(2-adamantyl)-2-(cyclopentanecarbonyl)-3-dimethylamino-prop-2-enamide (1.210 g, 99 %).

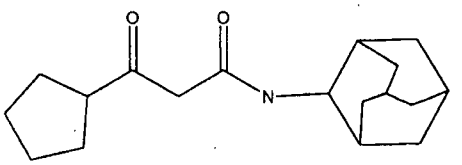
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45 - 1.50 (4H, m), 1.54 - 1.68 (8H, m), 1.72 - 1.85 (8H, m), 2.00 (2H, d), 2.97 (6H, s), 3.05 - 3.15 (1H, m), 3.95 (1H, d), 7.42 (1H, s), 8.30 (1H, d)

The same process as used for Intermediate#67 prepared the following intermediates from the appropriate starting material.

Structure	Int#	Name	^{1}H NMR δ	MS m/e MH^+
	**68**	(2Z)-N-(2-adamantyl)-2-(dimethylaminomethylidene)-3-oxopentanamide	1H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 (3H, t), 1.48 (2H, d), 1.68 (2H, s), 1.77 - 1.81 (8H, m), 1.95 - 2.00 (2H, m), 2.38 (2H, q), 2.97 (6H, s), 3.92 (1H, d), 7.40 (1H, s), 8.25 (1H, d)	305
	**69**	(2Z)-N-(2-adamantyl)-2-(dimethylaminomethylidene)-4-methyl-3-oxopentanamide	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95 - 1.00 (6H, m), 1.50 (2H, d), 1.70 (2H, s), 1.76 - 1.78 (4H, m), 1.79 (2H, s), 1.82 (3H, s), 2.01 (2H, d), 2.93 - 2.99 (6H, m), 3.58 (3H, s), 3.95 (1H, d), 7.40 (1H, s), 8.24 (1H, d)	

Structure	Int#	Name	^{1}H NMR δ	MS m/e MH^+
	70	(Z)-N-(2-adamantyl)-2-(cyclobutanecarbonyl)-3-dimethylaminoprop-2-enamide	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 (2H, d), 1.67 - 1.71 (2H, m), 1.78 - 1.87 (8H, m), 1.94 - 2.00 (4H, m), 2.11 - 2.21 (2H, m), 2.98 (5H, s), 3.29 (3H, s), 3.53 (1H, t), 3.93 (1H, d), 7.37 (1H, s), 8.29 (1H, d)	
	71	(2Z)-N-(2-adamantyl)-2-(dimethylaminomethylidene)-3-oxo-butanamide	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.46 - 1.52 (2H, m), 1.65-1.70 (2H, m), 1.72 - 1.85 (8H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.99 (6H, s), 3.91-3.96 (1H, m), 7.44 (1H, s), 8.35 (1H, d)	

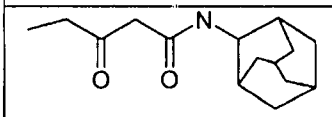
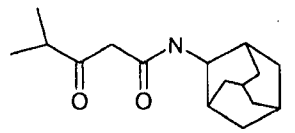
Intermediate#72: N-(2-adamantyl)-3-cyclopentyl-3-oxo-propanamide

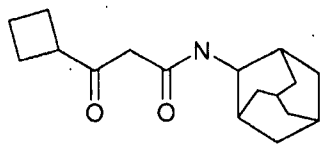
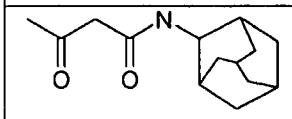


2-Adamantanamine hydrochloride (1.641 g, 8.74 mmol) was added to 5-(cyclopentanecarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (**Intermediate#77**), (2.1 g, 8.74 mmol) and N-Ethyldiisopropylamine (1.512 mL, 8.74 mmol) in toluene (30 mL). The resulting suspension was stirred at 110 °C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with 2M HCl (20 mL), and water (2x50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 100% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford N-(2-adamantyl)-3-cyclopentyl-3-oxo-propanamide (1.030 g, 40.7 %) as a brown oil which crystallised on standing.

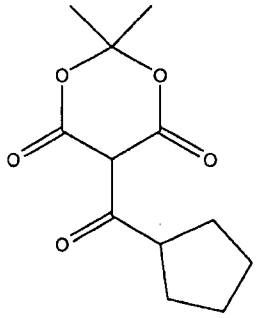
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.46 - 1.59 (7H, m), 1.60 - 1.78 (16H, m), 1.90 - 2.00 (2H, m), 2.95 - 3.03 (1H, m), 3.84 (0.9H, d), 3.90 (0.1H, d), 7.78 (0.1H, d), 7.93 (0.9H, d), 14.21 (0.1H, s) 9:1 ketone:enol form

The same process as used for Intermediate#72 prepared the following intermediates from the appropriate starting material.

Structure	Int#	Name	^{1}H NMR δ
	73	N-(2-adamantyl)-3-oxopentanamide	1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (3H, t), 1.67 (2H, d), 1.77 (2H, s), 1.80-1.98 (10H, d), 2.59 (2H, q), 3.46 (2H, s), 4.08 - 4.10 (1H, m), 7.70 (1H, s)
	74	N-(2-adamantyl)-4-methyl-3-oxopentanamide	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.06 (6H, m), 1.48 -1.54 (2H, m), 1.70 - 1.73 (3H, m),

Structure	Int#	Name	^{1}H NMR δ
			1.75 - 1.81 (4H, m), 1.79 (4H, d), 1.95 - 2.00 (2H, m), 2.68 - 2.75 (1H, m), 3.46 (1H, s), 3.84 (1H, d), 7.87 (1H, d)
	75	N-(2-adamantyl)-3-cyclobutyl-3-oxopropanamide	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.50 - 1.53 (3H, m), 1.65 - 1.73 (3H, m), 1.74 - 1.81 (8H, m), 1.86 - 1.98 (4H, m), 2.02 - 2.10 (4H, m), 3.29 (1H, s), 3.84 (1H, d), 7.88 (1H, d)
	76	N-(2-adamantyl)-3-oxo-butanamide	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.48 - 1.54 (2H, m), 1.69 - 1.85 (10H, m), 1.92-2.00 (2H, s), 2.13 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.84 (1H, d), 7.95 (1H, d)

Intermediate#77: 5-(cyclopentanecarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione

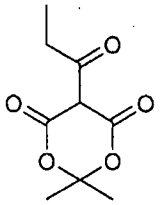
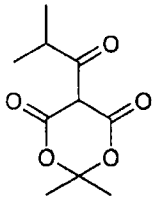
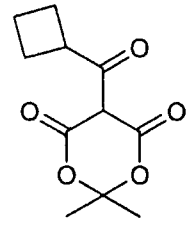
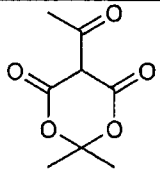


A solution of cyclopentanecarbonyl chloride (1.100 mL, 9.05 mmol) in DCM (5mL) was added dropwise to a stirred solution of isopropylidene malonate (1.304 g, 9.05 mmol), and pyridine (1.464 mL, 18.10 mmol) in DCM (20mL) at 5°C, over a period of 10 minutes under nitrogen. The resulting solution was stirred at 5 °C for 1 hour and then allowed to warm to 20°C and stirred for another hour. The reaction mixture was diluted

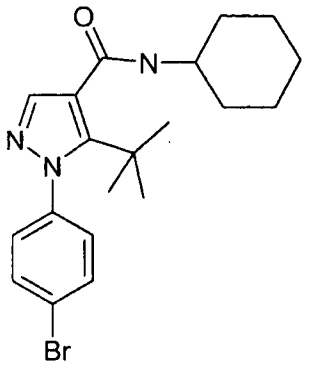
with DCM (100 mL), and washed sequentially with 2M HCl (2x50 mL), water (50 mL), and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product, 5-(cyclopentanecarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (2.100 g, 97 %) as a brown oil.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 - 1.60 (5H, m), 1.61 - 1.68 (3H, s), 1.70 - 1.79 (4H, m), 1.84 - 1.98 (2H, m), 2.89 - 3.00 (1H, m), 4.04 (1H, s

The same process as used for Intermediate#77 prepared the following intermediates from the appropriate starting materials.

Structure	Int#	Name	^{1}H NMR δ
	**78**	2,2-dimethyl-5-propanoyl-1,3-dioxane-4,6-dione	Used crude
	**79**	2,2-dimethyl-5-(2-methylpropanoyl)-1,3-dioxane-4,6-dione	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.02 - 1.08 (1H, m), 1.15 - 1.18 (6H, m), 1.70 - 1.72 (6H, m), 3.92 - 3.99 (1H, m)
	**80**	5-(cyclobutanecarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.68 (6H, s), 1.82 - 1.89 (2H, m), 2.09 (2H, s), 2.05 - 2.13 (2H, m), 2.18 - 2.32 (5H, m), 4.30 - 4.35 (1H, m)
	**81**	5-acetyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione	Used crude

Intermediate# 82 : 1-(4-bromophenyl)-5-tert-butyl-N-cyclohexyl-1H-pyrazole-4-carboxamide

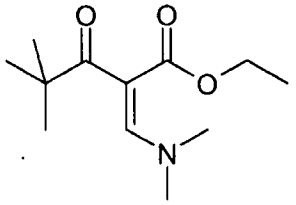


Ethyl (2)-2-(dimethylaminomethylidene)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanoate **(Intermediate # 83)** (1.24g, 5.88mmol) was dissolved in ethanol (20mL). 4-bromophenylhydrazine HCl (1.32g, 5.88mmol) and DIPEA (1.02mL, 5.88mmol) were added. The mixture was heated to reflux for 2h cooled to ambient and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM (50mL), washed with water (2x10mL), dried (MgSO4) and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 25% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 1-(4-bromophenyl)-5-tert-butyl-N-cyclohexyl-1H-pyrazole-4-carboxamide (627mg, 32%)

1H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 (9H, s), 1.29 (3H, t), 4.24 (2H, q), 7.39 - 7.41 (2H, m), 7.69 - 7.72 (2H, m), 7.92 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 353

Intermediate # 83 : Ethyl (2)-2-(dimethylaminomethylidene)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanoate



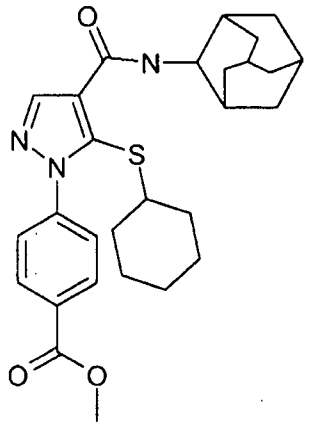
Ethyl pivaloylacetate (1.72g, 10mmol) and N,N-dimethylformamide dimethylacetal (1.68mL, 12.5mmol) were dissolved in dioxan (20mL) and heated to reflux for 3h. The reaction mixture was cooled to ambient and evaporated under reduced pressure to leave

crude product. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (elution gradient 0 to 100% EtOAc in hexane) to afford Ethyl (2)-2-(dimethylaminomethylidene)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanoate as a colourless oil that crystallised on standing. (1.24g, 54%)

1H NMR (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11 (9H, d), 1.18 (3H, t), 2.82 (6H, s), 4.04 (2H, q), 7.31 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 228

Intermediate# 84 : methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate



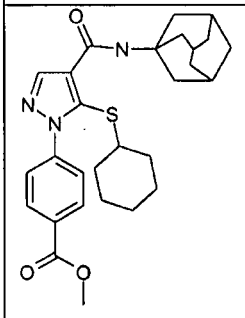
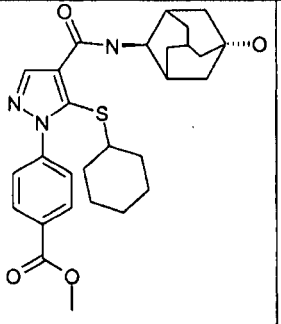
1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (191 mg, 1.00 mmol) was added in one portion to 5-(cyclohexylthio)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate# 88)** (300 mg, 0.83 mmol), 2-Adamantanamine hydrochloride (172 mg, 0.92 mmol) and N-Ethyldiisopropylamine (0.432 mL, 2.50 mmol) in DMF (7 mL) at 20°C under nitrogen. The resulting mixture was stirred at 20 °C for 18 hours.

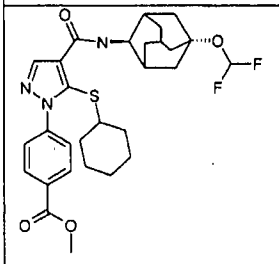
The reaction mixture was diluted with EtOAc (75 mL), and washed sequentially with water (4x25 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate (349 mg, 85 %) as a white crystalline solid.

1H NMR (300.073 MHz, DMSO-d6) δ 1.05 (5H, d), 1.39 - 1.54 (5H, m), 1.62 (2H, d), 1.73 (2H, s), 1.83 (6H, s), 1.94 - 2.01 (4H, m), 2.92 (1H, s), 3.89 (3H, s), 4.09 (1H, d), 7.76 (2H, d), 8.04 (1H, d), 8.12 (2H, d), 8.17 (1H, s)

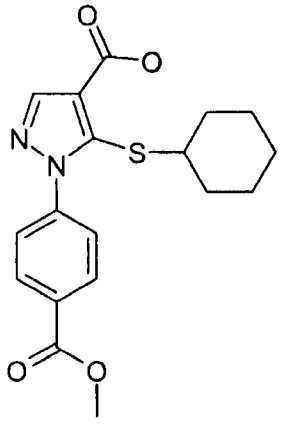
m/z (ESI+) (M+H)+ = 494

The following Intermediates were prepared in a similar manner to Intermediate #84 from 5-(cyclohexylthio)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate#88)** and an appropriate amine.

Structure	Int.#	Name	^{1}H NMR δ	MS m/e MH^+
	**85**	methyl 4-[4-(1-adamantylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.05 - 1.17 (5H, m), 1.42 (1H, s), 1.51 - 1.63 (4H, m), 1.68 (6H, s), 2.02 - 2.12 (9H, m), 2.98 (1H, s), 3.91 (3H, s), 7.53 (1H, s), 7.72 - 7.74 (2H, m), 8.13 (3H, d)	(ESI+) 494
	**86**	methyl 4-[5-cyclohexylsulfanyl-4-[[(1S,3R)-5-hydroxy-2-adamantyl]carbamoyl]pyrazol-1-yl]benzoate	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.02 - 1.10 (5H, m), 1.41 - 1.56 (7H, m), 1.67 (4H, d), 1.76 (2H, d), 1.89 (2H, d), 2.08 (3H, s), 2.93 (1H, s), 3.91 (3H, s), 4.03 (1H, d), 4.43 (1H, s), 7.76 - 7.79 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.13 - 8.15 (2H, m), 8.18 (1H, s)	(ESI+) 510

Structure	Int.#	Name	^{1}H NMR δ	MS m/e MH^+
	87	methyl 4-[5-cyclohexylsulfanyl-4-[[5-(difluoromethoxy)-2-adamantyl]carbamoyl]pyrazol-1-yl]benzoate	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.00 - 1.10 (5H, m), 1.41 (1H, s), 1.45-1.58 (6H, m), 1.91 - 1.99 (6H, m), 2.05 (2H, d), 2.18 (3H, d), 2.95 (1H, d), 3.91 (3H, s), 4.10 (1H, t), 6.88 (1H, t), 7.75 - 7.79 (2H, m), 7.99 (1H, d), 8.12 - 8.16 (2H, m), 8.19 (1H, s)	(ESI+) 560

Intermediate #88 : 5-cyclohexylsulfanyl-1-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazole-4-carboxylic acid



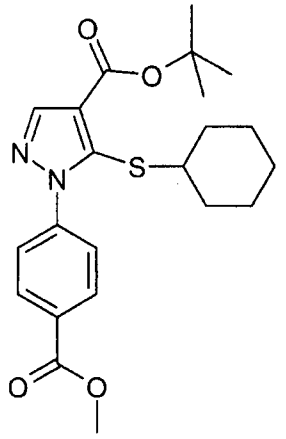
Trifluoroacetic acid (4.72 mL, 61.46 mmol) was added to tert-butyl 5-(cyclohexylthio)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate# 89)** (2.56 g, 6.15 mmol) in CH2Cl2 (40mL) The resulting solution was stirred at 20 °C for 24 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness, re-dissolved in dioxan (20 mL) and re-evaporated to dryness to afford 5-(cyclohexylthio)-1-(4-

(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (2.25 g, 100 %) as a white crystalline solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.04 - 1.11 (5H, m), 1.42 (1H, s), 1.51 (2H, s), 1.59 (2H, d), 3.31-3.22 (1H, m), 3.91 (3H, s), 7.70 - 7.73 (2H, m), 8.11 - 8.15 (2H, m), 8.19 (1H, s), 12.66 (1H,s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ = 361.

Intermediate # 89 : tert-butyl 5-cyclohexylsulfanyl-1-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazole-4-carboxylate



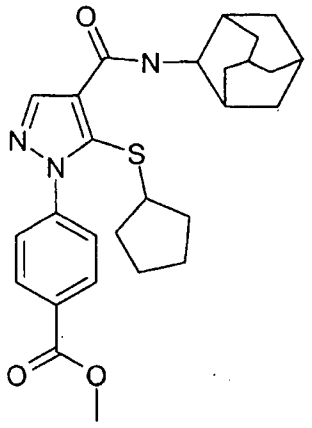
Sodium bis(trimethylsilyl)amide (10.69 mL, 10.69 mmol) was added dropwise to Cyclohexanethiol (1.307 mL, 10.69 mmol) in DMF (35mL) under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 30 minutes. A solution of tert-butyl 5-chloro-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate# 9)** (3 g, 8.91 mmol) in DMF(10mL) was then added dropwise and the resulting mixture was stirred at 20 °C for 2 hours.

The reaction mixture was diluted with EtOAc (200 mL), and washed sequentially with water (4x50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product.

The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 25% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 5-(cyclohexylthio)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (2.56 g, 69.0 %) as a colourless oil which crystallised on standing.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 0.95-1.05 (5H, m), 1.35 (1H, s), 1.42-1.55 (13H, d), 3.12 (1H, d), 3.81 (3H, s), 7.69 - 7.72 (2H, m), 8.11 - 8.14 (2H, m), 8.16 (1H, s)
m/z (ESI+) (M+H)+ = 417

Intermediate # 90 : methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate

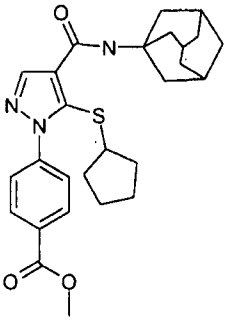
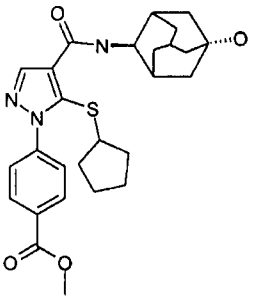


1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (199 mg, 1.04 mmol) was added in one portion to 5-(cyclopentylthio)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate# 93)** (300 mg, 0.87 mmol), 2-Adamantanamine hydrochloride (179 mg, 0.95 mmol),1-Hydroxybenzotriazole (140 mg, 1.04 mmol) and N-Ethyldiisopropylamine (0.450 mL, 2.60 mmol) in DMF (7 mL) at 20°C under nitrogen. The resulting mixture was stirred at 20 °C for 18 hours.
The reaction mixture was diluted with EtOAc (75 mL), and washed sequentially with water (4x25 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product.

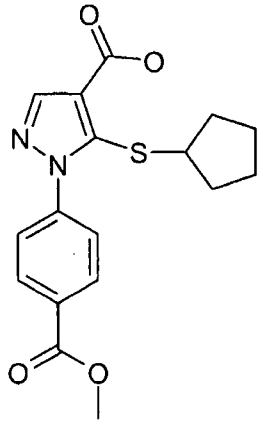
The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate (336 mg, 81 %) as a white crystalline solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.17 - 1.25 (2H, m), 1.35 - 1.42 (4H, m), 1.65 (4H, d), 1.74 (2H, s), 1.87 (6H, d), 1.96 - 2.02 (4H, m), 3.25 - 3.35 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.12 (1H, t), 7.78 - 7.82 (2H, m), 8.08 (1H, d), 8.13 - 8.16 (2H, m), 8.19 (1H, s)
m/z (ESI+) (M+H)+ = 480m/z (ESI+) (M+H)+ = 480

The following Intermediates were prepared in a similar manner to Intermediate #90 from 5-(cyclopentylthio)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate# 93)** and an appropriate amine.

Structure	Int#	Name	^{1}H NMR δ	MS m/e (M+H)+
	**91**	methyl 4-[4-(1-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.19 - 1.27 (2H, m), 1.40 - 1.48 (4H, m), 1.63 - 1.71 (8H, m), 2.07 (9H, s), 3.31 - 3.37 (1H, m), 3.91 (3H, s), 7.54 (1H, s), 7.74 - 7.77 (2H, m), 8.12 - 8.15 (3H, m)	480
	**92**	methyl 4-[5-cyclopentylsulfanyl-4-[[(1S,3R)-5-hydroxy-2-adamantyl]carbamoyl]pyrazol-1-yl]benzoate	1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.17 - 1.24 (2H, m), 1.32-1.48 (6H, m), 1.64 (6H, d), 1.76 (2H, d), 1.89 (2H, d), 2.08 (3H, s), 3.25-3.35 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.03 (1H, t), 4.41 (1H, s), 7.77 - 7.81 (2H, m), 7.98 (1H, d), 8.13 - 8.17 (2H, m), 8.19 (1H, s)	496

Intermediate # 93 : 5-cyclopentylsulfanyl-1-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazole-4-carboxylic acid

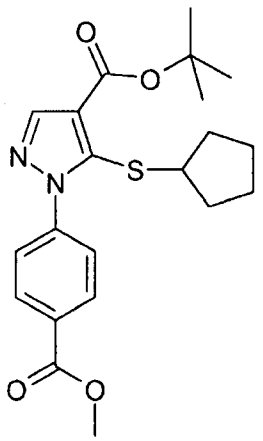


Trifluoroacetic acid (2.63 mL, 34.29 mmol) was added to tert-butyl 5-(cyclopentylthio)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate# 94)** (1.38 g, 3.43 mmol) in CH2Cl2 (25 mL) The resulting solution was stirred at 20 °C for 24 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness, re-dissolved in dioxan (20 mL) and re-evaporated to dryness to afford 5-(cyclopentylthio)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (1.180 g, 99 %) as a white crystalline solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.20 - 1.26 (2H, m), 1.37 - 1.47 (4H, m), 1.65 - 1.73 (2H, m), 3.65 - 3.71 (1H, m), 3.86 - 3.96 (3H, m), 7.68 - 7.76 (2H, m), 8.11 - 8.15 (2H, m), 8.19 (1H, s), 12.84 (1H, s)

MS m/z (ESI-) (M-H)- = 345

Intermediate# 94 : tert-butyl 5-cyclopentylsulfanyl-1-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazole-4-carboxylate

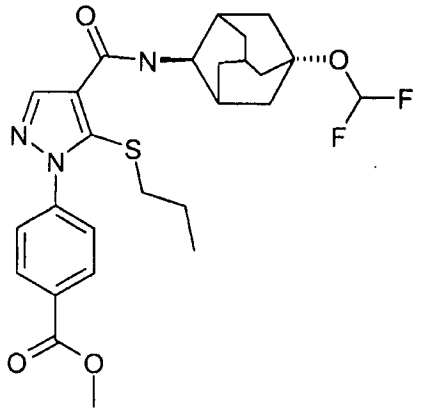


Sodium bis(trimethylsilyl)amide (7.13 mL, 7.13 mmol) was added dropwise to cyclopentanethiol (0.761 mL, 7.13 mmol) in DMF (25mL) under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 30 minutes. A solution of tert-butyl 5-chloro-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate#9)** (2 g, 5.94 mmol) in DMF(10mL) was then added dropwise and the resulting mixture was stirred at 20 °C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (200 mL), and washed sequentially with water (4x50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 25% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 5-(cyclopentylthio)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (1.380 g, 57.7 %) as a colourless oil which crystallised on standing.

1H NMR (300.073 MHz, DMSO-d6) δ 1.14 - 1.24 (2H, m), 1.35-1.47 (4H, m), 1.54 (9H, s), 1.60-1.77 (2H, m), 3.54 - 3.58 (1H, m), 3.90 (3H, s), 7.71 (2H, d), 8.11 (2H, d), 8.14 (1H, d)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ = 403.

Intermediate# 95 : Methyl 4-[4-[[5-(difluoromethoxy)-2-adamantyl]carbamoyl]-5-propylsulfanylpyrazol-1-yl]benzoate



1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (250 mg, 1.31 mmol) was added in one portion to 1-(4-methoxycarbonylphenyl)-5-propylsulfanylpyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate #7)** (349mg, 1.09mmol), 5-(difluoromethoxy)adamantan-2-amine **(Intermediate#121)** (260 mg, 1.20 mmol), 1-Hydroxybenzotriazole (176 mg, 1.31 mmol) and N-Ethyldiisopropylamine (0.376 mL, 2.18 mmol) in DMF (10 mL). The resulting mixture was stirred at 20 °C for 5 hours.

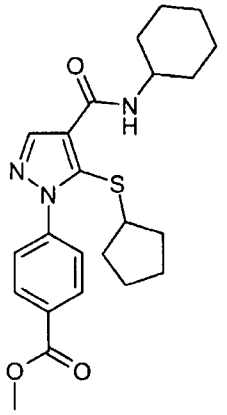
The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (4x25 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product.

The crude product was purificd by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford methyl 4-[4-[[5-(difluoromethoxy)-2-adamantyl]carbamoyl]-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate (338 mg, 59.8 %) as a white crystalline solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 0.68 (3H, t), 1.21 - 1.30 (2H, m), 1.51 (2H, d), 1.90 - 1.97 (6H, m), 2.05 (2H, d), 2.15 - 2.20 (3H, m), 2.65 (2H, t), 3.91 (3H, s), 4.09 (1H, d), 6.88 (1H, t), 7.76 - 7.79 (2H, m), 7.98 (1H, d), 8.13 - 8.16 (2H, m), 8.19 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 520

Intermediate#96: methyl 4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate

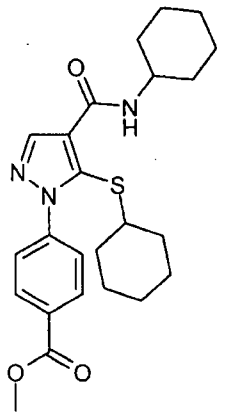


To a solution of cyclopentyl mercaptan (0.071 ml, 0.66 mmol) in DMF (2ml) was added a 1N solution of NaHMDS in THF (0.66 ml, 0.66 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for 2 minutes then added to a solution of methyl 4-[5-chloro-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate#15)** (200mg , 0.55 mmol) in DMF (3ml).

The reaction mixture was stirred at room temperature for two hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in DCM (50 mL) and washed with saturated NH4Cl (10 mL), water (10 mL) and brine (10 mL). It was dried over MgSO4 and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a solid. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford methyl 4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate (233 mg, 98%) as a solid.

m/z (ESI+) $(M+H)^+ = 428$

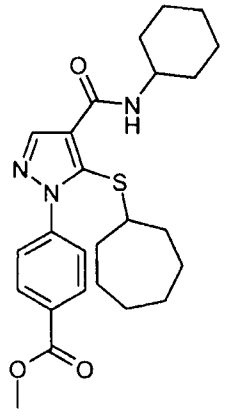
Intermediate# 97: methyl 4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanylpyrazol-1-yl]benzoate



Methyl 4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanylpyrazol-1-yl]benzoate was prepared from cyclohexylthiol and methyl 4-[5-chloro-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate#15)** by the same process used for Intermdiate#96.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 442

Intermediate# 98: methyl 4-[5-cycloheptylsulfanyl-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoate

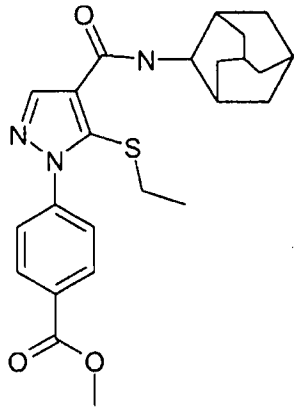


Methyl 4-[5-cycloheptylsulfanyl-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoate was prepared from cycloheptylthiol and methyl 4-[5-chloro-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate#15)** by the same process used for Intermdiate#96.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 456; HPLC tR = 3.27 min.

1H NMR (300.072 MHz, CDCl3) δ 1.08 - 1.48 (15H, m), 1.56 - 1.72 (5H, m), 1.91 - 1.97 (2H, m), 2.84 - 2.93 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.93 - 4.02 (1H, m), 7.57 - 7.65 (3H, m), 8.08 - 8.12 (2H, d), 8.22 (1H, s)

Intermediate# 99 : methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-ethylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate



N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (396 mg, 2.07 mmol) was added in one portion to 2-Adamantanamine hydrochloride (324 mg, 1.72 mmol), 5-(ethylthio)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (528 mg, 1.72 mmol) **(Intermediate#101)**, 1-Hydroxybenzotriazole (279 mg, 2.07 mmol)and N-Ethyldiisopropylamine (0.885 mL, 5.17 mmol) in DMF (10 mL). The resulting mixture was stirred at 20 °C for 18 hours.

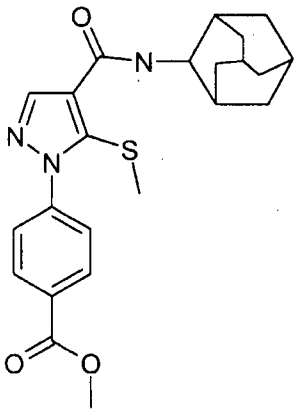
The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (4x25 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product.

The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-ethylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate (430 mg, 56.8 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 (3H, t), 1.62 (2H, d), 1.74 (2H, s), 1.86 (6H, d), 1.96 - 2.02 (4H, m), 2.68 (2H, q), 3.91 (3H, s), 4.11 (1H, t), 7.76 - 7.80 (2H, m), 8.04 (1H, d), 8.13 - 8.16 (2H, m), 8.20 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 440

Intermediate# 100 : methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-methylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate

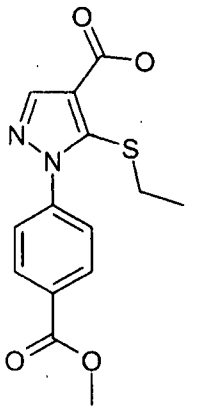


Prepared from methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-methylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate **(Intermediate# 102)** by the same process as Intermediate# 101.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.61 (2H, d), 1.74 (2H, s), 1.86 (6H, s), 1.95 - 2.04 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.11 (1H, t), 7.76 - 7.79 (2H, m), 8.02 (1H, d), 8.13 - 8.16 (2H, m), 8.19 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 426

Intermediate # 101 : 5-(ethylthio)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid



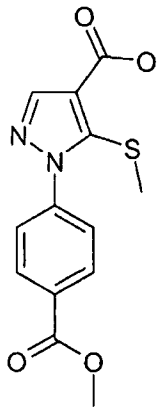
Trifluoroacetic acid (1.324 mL, 17.24 mmol) was added to tert-butyl 5-(ethylthio)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate# 103)** (625 mg, 1.72 mmol) in CH2Cl2 (25mL) The resulting solution was stirred at 20 °C for 24 hours.

The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in dioxan (20 mL), and re- evaporated to dryness to afford 5-(ethylthio)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (528 mg, 100 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 (3H, t), 2.88 (2H, q), 3.91 (3H, s), 7.70 - 7.74 (2H, m), 8.12 - 8.15 (2H, m), 8.19 (1H, s), 12.72 (1H,s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 307

Intermediate # 102 : 5-(methylthio)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid

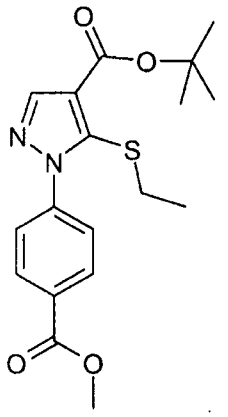


Prepared from tert-butyl 1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-(methylthio)-1H-pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate# 104)** by the same process as Intermediate# 101.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 2.40 (3H, s), 3.90 (3H, d), 7.72 - 7.75 (2H, m), 8.10 - 8.14 (2H, m), 8.17 (1H, s), 12.77 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 293

Intermediate# 103 : tert-butyl 5-(ethylthio)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate



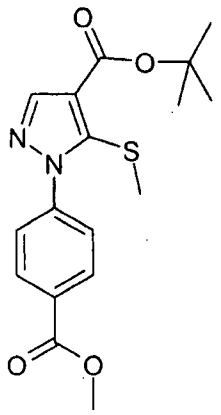
Sodium bis(trimethylsilyl)amide (3.56 mL, 3.56 mmol) was added dropwise to ethanethiol (0.264 mL, 3.56 mmol) in DMF (10mL) under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 30 minutes. tert-butyl 5-chloro-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate#9)** (1 g, 2.97 mmol) was added in one portion and the resulting suspension was stirred at 20 °C for 5 hours.The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (4x25 mL), and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product.

The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 30% EtOAc in isohexane. Product containing fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 5-(ethylthio)-1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (0.625 g, 58.1 %) as a white crystalline solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 (3H, t), 1.55 - 1.56 (9H, m), 2.84 (2H, q), 3.91 (3H, s), 7.70 - 7.73 (2H, m), 8.10 - 8.15 (3H, m)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 363

Intermediate# 104 : tert-butyl 1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-(methylthio)-1H-pyrazole-4-carboxylate

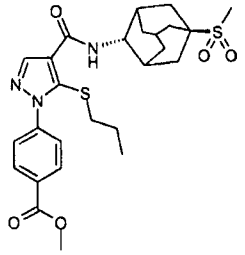


Prepared from **(Intermediate# 9)** and sodium methanethiolate by a similar process to that used for (Intermediate# 103).

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.56 (9H, s), 2.38 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.72 - 7.74 (2H, m), 8.10 - 8.17 (3H, m)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 349

Intermediate# 105: 4-[4-(5-Methanesulfonyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-benzoic acid methyl ester



1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (127 mg, 0.66 mmol) was added to 1-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-(propylthio)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate#7)** (152 mg, 0.47 mmol) 5-Methanesulfonyl-adamantan-2-ylamine (*Prepared by the method described in Bioorganic &Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 527-532*) (109 mg, 0.47 mmol), 4-Dimethylaminopyridine (11.59 mg, 0.09 mmol) and Triethylamine (0.132 mL, 0.95 mmol) in DCM (7 mL) at ambient temperature under nitrogen. The resulting solution was stirred at ambient temperature for 20 hours.

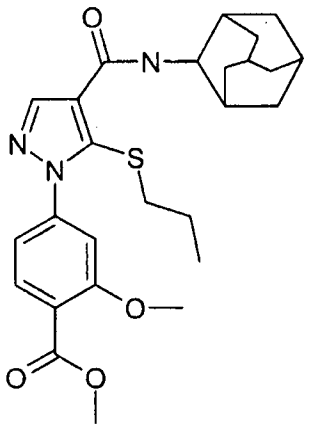
The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in EtOAc (50 mL),

and washed sequentially with 1N citric acid (25 mL), water (20 mL), and saturated brine (20 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 20 to 100% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-[4-(5-Methanesulfonyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-benzoic acid methyl ester (116 mg, 46.0 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 0.76 (3H, t), 1.31 - 1.40 (2H, m), 1.71 (2H, d), 1.96 (2H, d), 2.11 (2H, s), 2.15 - 2.30 (5H, m), 2.33 (2H, s), 2.54 (2H, t), 2.78 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.30 - 4.40 (1H, m), 7.71 (2H, d), 8.07 (1H, d), 8.20 (2H, d), 8.30 (1H, s)

MS m/e MH^+ 532.

Intermediate# 106: methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-2-methoxy-benzoate



N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (197 mg, 1.03 mmol) was added in one portion to 2-adamantanamine hydrochloride (161 mg, 0.86 mmol), 1-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-(propylthio)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate# 107)** (300 mg, 0.86 mmol) 1-Hydroxybenzotriazole (139 mg, 1.03 mmol)and N-Ethyldiisopropylamine (0.440 mL, 2.57 mmol) in DMF (10 mL). The resulting mixture was stirred at 20 °C for 18 hours.

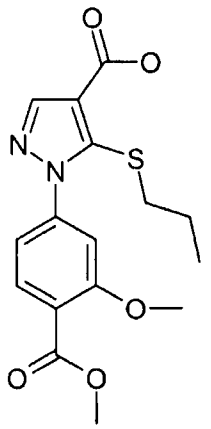
The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (4x25 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product.

The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford methyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-2-methoxy-benzoate (243 mg, 58.7 %) as colourless oil.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.69 (3H, t), 1.24 - 1.32 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.74 (2H, s), 1.86 (6H, d), 1.95 - 2.02 (4H, m), 2.65 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.11 (1H, d), 7.26 - 7.29 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.18 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 484

Intermediate# 107: 1-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-(propylthio)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid



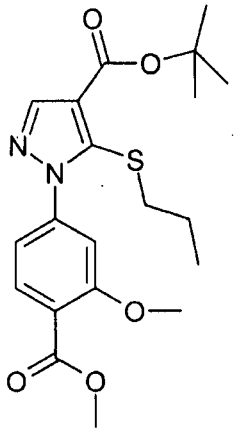
Trifluoroacetic acid (1.194 mL, 15.55 mmol) was added to tert-butyl 1-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-(propylthio)-1H-pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate# 108)** (632 mg, 1.55 mmol) in CH2Cl2 (15mL) The resulting solution was stirred at 20 °C for 24 hours.

The reaction mixture was evaporated to dryness and re-dissolved in dioxan (20 mL), and re-evaporated to dryness to afford 1-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-(propylthio)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (540 mg, 99 %) as a colourless oil which solidified on standing.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.72 (3H, t), 1.25 - 1.34 (2H, m), 2.85 (2H, t), 3.57 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.19 - 7.22 (1H, m), 7.36 - 7.36 (1H, m), 7.82 (1H, d), 8.18 (1H, s), 12.6 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 351

Intermediate# 108: tert-butyl 1-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-(propylthio)-1H-pyrazole-4-carboxylate



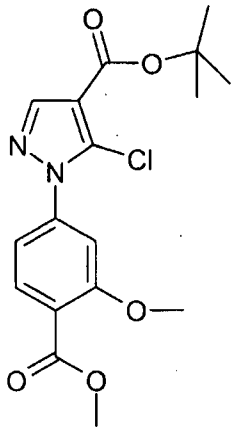
Sodium bis(trimethylsilyl)amide 1M solution in THF (3.60 mL, 3.60 mmol) was added dropwise to 1-propanethiol (0.326 mL, 3.60 mmol) in DMF (10mL) under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 30 minutes. tert-butyl 5-chloro-1-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate# 109)** (1.1 g, 3.00 mmol) was added as a solution in DMF (5mL) and the resulting mixture was stirred at 20 °C for 5 hours.The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (4x25 mL), and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product.

The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 50% EtOAc in isohexane. Product containing fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 1-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-(propylthio)-1H-pyrazole-4-carboxylate (0.642 g, 52.7 %) as a colourless oil.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.72 (3H, t), 1.29 (2H, q), 1.55 (9H, s), 2.79 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.19 - 7.22 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.14 (1H, s)

m/z (ESI+) $(M+H)^+$ = 407

Intermediate# 109: tert-butyl 5-chloro-1-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate

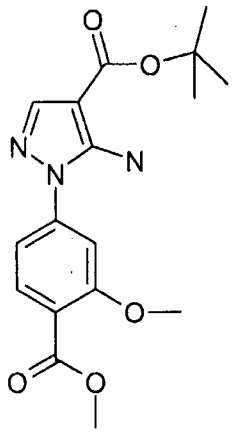


Copper(II) chloride (0.917 g, 6.82 mmol) was added in one portion to tert-Butyl nitrite (0.649 mL, 5.46 mmol) in acetonitrile (25 mL) at and warmed to 50°C . The resulting mixture was stirred at 50 °C while tert-butyl 5-amino-1-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate# 110)** (1.58 g, 4.55 mmol) was added in portions as a solid. After the addition was complete the reaction mixture was stirred at 50 °C for 15 minutes and then cooled to 20°C. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (2 x 50 mL), and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 50% EtOAc in isohexane. Fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 5-chloro-1-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (1.120 g, 67.1 %) as a yellow oil.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ1.55 (9H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.26 - 7.29 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.20 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 367

Intermediate# 110 :tert-butyl 5-amino-1-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate



Acetic anhydride (2.83 mL, 30.00 mmol) was added in one portion to tert-Butyl cyanoacetate (4.29 mL, 30 mmol), and triethyl orthoformate (7.48 mL, 45.00 mmol). The resulting mixture was stirred at 125°C for 3 hours and then volatiles were removed by evaporation under reduced pressure. The resulting oil was dissolved in a ethanol (50 mL), treated with methyl 4-hydrazinyl-2-methoxybenzoate hydrochloride **(Intermediate# 111)** (2.094 g, 9.00 mmol) and N-Ethyldiisopropylamine (1.572 mL, 9.00 mmol) and stirred at 80°C for 4h.

The reaction mixture was concentrated and diluted with EtOAc (200 mL), and washed sequentially with water (2x100 mL), and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product.

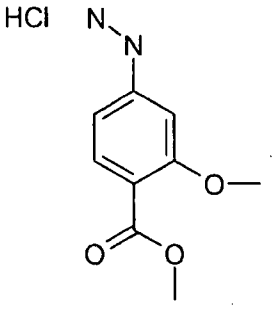
The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 5-amino-1-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (1.640 g, 52 %) as an orange solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.52 (9H, s), 3.81 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.47 (2H, s), 7.21 - 7.23 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.81 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 348

166

Intermediate# 111: methyl 4-hydrazinyl-2-methoxybenzoate hydrochloride

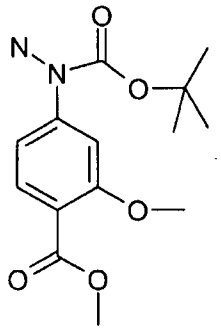


tert-butyl 1-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)hydrazinecarboxylate **(Intermediate# 112)** (4.86g, 16.40 mmol) was added to a 4M solution of hydrogen chloride (61.5 mL, 246 mmol) in dioxane. The resulting solution was stirred at 20 °C for 5 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and the crude residue was triturated with Et2O to give a solid which was collected by filtration and dried under vacuum to give methyl 4-hydrazinyl-2-methoxybenzoate hydrochloride (3.50 g, 92 %) as a pale green solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 3.73 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.53 - 6.56 (1H, m), 6.79 (1H, d), 7.66 (1H, d), 8.79 (1H, s), 10.44 (3H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 197

Intermediate# 112: tert-butyl 1-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)hydrazinecarboxylate



Copper(I) iodide (0.213 g, 1.12 mmol) was added to 1,10-Phenanthroline (0.403 g, 2.24 mmol), tert-Butyl carbazate (3.55 g, 26.83 mmol), cesium carbonate (10.20 g, 31.30 mmol) and methyl 4-iodo-2-methoxybenzoate (6.53 g, 22.36 mmol) in DMF (75 mL) under nitrogen. The resulting mixture was stirred at 100 °C for 1 hour. The reaction mixture was diluted with EtOAc (400 mL), and washed sequentially with water (4x100

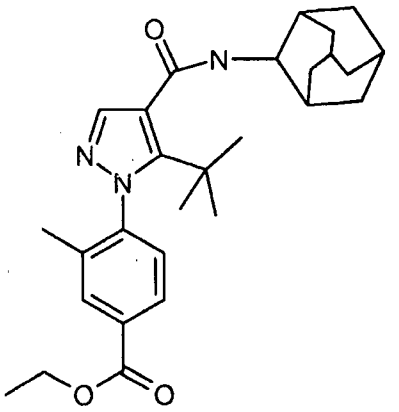
mL), and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product.

The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 50% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 1-(3-methoxy-4-(methoxycarbonyl)phenyl)hydrazinecarboxylate (4.86 g, 73.4 %) as a solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.50 (9H, s), 3.76 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.25 - 7.28 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.64 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 297

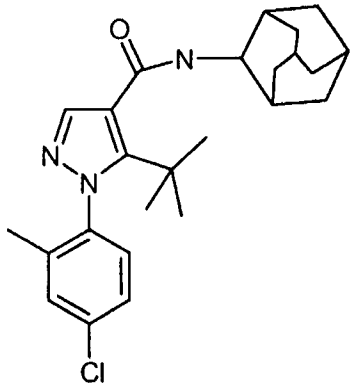
Intermediate# 113: Ethyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]-3-methyl-benzoate



N-(2-adamantyl)-1-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-5-tert-butyl-pyrazole-4-carboxamide **(Intermediate#114)** (647 mg, 1.52 mmol), Molybdenum hexacarbonyl (0.102 mL, 0.76 mmol), 4-Dimethylaminopyridine (371 mg, 3.04 mmol), N-Ethyldiisopropylamine (0.529 mL, 3.04 mmol), trans-Di-mu-acetatobis[2-(di-o-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II) (71.4 mg, 0.08 mmol) and Tri-tert-butylphosphine tetrafluoroborate (88 mg, 0.30 mmol) were suspended in ethanol (6 mL) and dioxane (6.00 mL) and sealed into a microwave tube. The reaction was heated to 150 °C for 1 hour in the microwave reactor and cooled to RT. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in EtOAc (100 mL), and washed with water (10 mL), filtered, then washed with 2M HCl (10 mL), and saturated brine (10 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 25% EtOAc in isohexane.

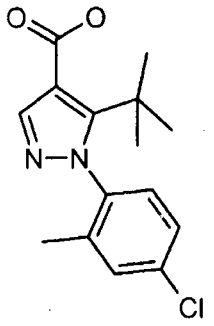
Pure fractions were evaporated to dryness to afford ethyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]-3-methyl-benzoate (352 mg, 50.0 %) as a colourless oil.
m/z (ESI+) $(M+H)^+$ = 3.22; HPLC t_R = 4.64 min.
^{1}H NMR (300.072 MHz, cdcl3) δ 1.25 (s, 9H), 1.42 (t, 3H), 1.66 - 1.95 (m, 12H), 2.01 - 2.10 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 4.22 (d, 1H), 4.41 (q, 2H), 6.14 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.01 (s, 1H)

Intermediate# 114: N-(2-adamantyl)-1-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-5-tert-butyl-pyrazole-4-carboxamide



N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride **(Intermediate#115)** (515 mg, 2.68 mmol) was added in one portion to 2-Adamantanamine hydrochloride (420 mg, 2.24 mmol), 5-tert-butyl-1-(4-chloro-2-methylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (655 mg, 2.24 mmol), 1-Hydroxybenzotriazole (363 mg, 2.68 mmol) and N-Ethyldiisopropylamine (1.149 mL, 6.71 mmol) in DMF (10 mL). The resulting mixture was stirred at 20 °C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with Et2O (100 mL), and washed sequentially with water (3x25 mL), and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford desired product N-(2-adamantyl)-1-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-5-tert-butyl-pyrazole-4-carboxamide (860 mg, 90 %).
^{1}H NMR (300.072 MHz, cdcl3) δ 1.26 (s, 9H), 1.51 - 2.18 (m, 17H), 4.22 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)

Intermediate# 115: 5-tert-butyl-1-(4-chloro-2-methylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid

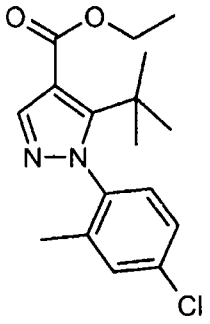


5-tert-butyl-1-(4-chloro-2-methylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid was prepared from ethyl 5-tert-butyl-1-(4-chloro-2-methylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate#116)** by the same process used for Intermediate#119.

^{1}H NMR (300.072 MHz, cdcl3) δ 1.30 (s, 9H), 2.04 (s, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 293

Intermediate# 116: Ethyl 5-tert-butyl-1-(4-chloro-2-methylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate



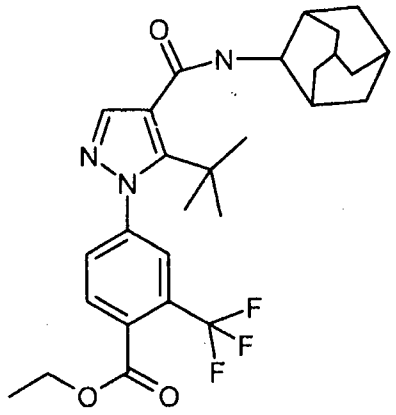
N-Ethyldiisopropylamine (1.553 mL, 8.97 mmol) was added to (4-chloro-2-methylphenyl)hydrazine hydrochloride (1.733 g, 8.97 mmol) and (Z)-ethyl 2-((dimethylamino)methylene)-4,4-dimethyl-3-oxopentanoate **(Intermediate#83)** (2.04 g, 8.97 mmol) in ethanol (30 mL) . The resulting solution was stirred at 90 °C for 2 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in DCM (50 mL), and washed sequentially with water (2x10mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 10% EtOAc in isohexane. Pure fractions were

evaporated to dryness to afford ethyl 5-tert-butyl-1-(4-chloro-2-methylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (0.891 g, 30.9 %) as a orange oil.

^{1}H NMR (300.072 MHz, cdcl3) δ 1.29 (s, 9H), 1.38 (t, 3H), 2.03 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 8.04 (s, 1H)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 321

Intermediate# 117: Ethyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzoate

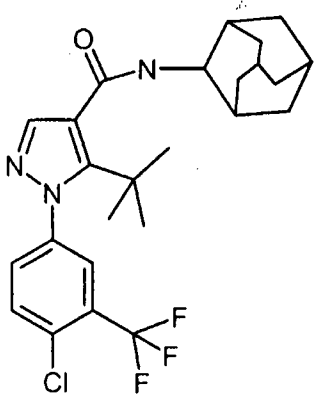


Ethyl 4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzoate was prepared from N-(2-adamantyl)-1-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-tert-butyl-pyrazole-4-carboxamide **(Intermediate#118)** by the same process used for Intermediate#113.

^{1}H NMR (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 - 1.33 (9H, m), 1.42 (3H, t), 1.74 - 1.79 (5H, m), 1.85 - 1.91 (7H, m), 2.06 (2H, s), 4.23 (1H, d), 4.44 (2H, q), 6.13 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.62 (1H, t), 7.75 - 7.76 (1H, m), 7.92 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 518

Intermediate# 118: N-(2-adamantyl)-1-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-tert-butyl-pyrazole-4-carboxamide

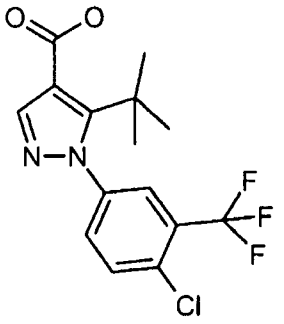


N-(2-adamantyl)-1-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-tert-butyl-pyrazole-4-carboxamide was prepared from 5-tert-butyl-1-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate#119)** by the same process used for Intermediate#114.

^{1}H NMR (300.072 MHz, cdcl3) δ 1.29 (s, 9H), 1.55 - 1.97 (m, 12H), 2.06 (s, 2H), 4.22 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 480

Intermediate# 119: 5-tert-butyl-1-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid



A solution of Sodium hydroxide (6.67 mL, 13.34 mmol) was added in one portion to a stirred solution of ethyl 5-tert-butyl-1-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate#120)** (1 g, 2.67 mmol) in methanol (20 mL) . The resulting suspension was stirred at 80 °C for 6 hours. The resulting mixture was evaporated to remove the methanol, washed with ether (20 mL).The reaction mixture was acidified

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCIÓN

09-8451

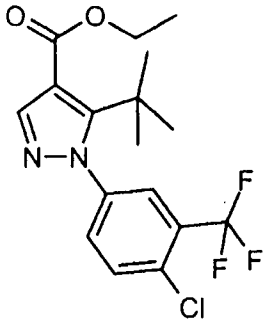
2/2

with 2M HCl, extracted with ethyl acetate(2x30mL) The organic layers were combined and washed with water (10mL) and brine (10mL), dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford pure 5-tert-butyl-1-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (0.766 g, 83 %).

^{1}H NMR (300.072 MHz, cdcl3) δ 1.36 (s, 9H), 7.47 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.12 (s, 1H)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 345

Intemediate # 120: Ethyl 5-tert-butyl-1-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate

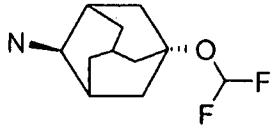


Ethyl 5-tert-butyl-1-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate was prepared from (Z)-ethyl 2-((dimethylamino)methylene)-4,4-dimethyl-3-oxopentanoate **(Intermediate#83)** and (4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)hydrazine hydrochloride by the same process used for Intermediate#116.

^{1}H NMR (300.072 MHz, cdcl3) δ 1.32 (s, 9H), 1.38 (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 375

Intermediate# 121: (1R,2S,3S,5S)-5-Difluoromethoxy-adamantan-2-ylamine



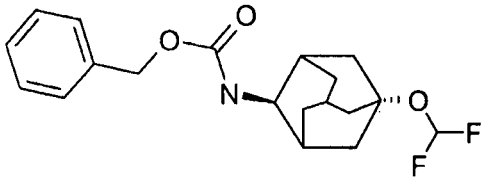
((1R,2S,3S,5S)-5-Difluoromethoxy-adamantan-2-yl)-carbamic acid benzyl ester **(Intermediate#122)** (255 mg, 0.73 mmol) and Palladium (10% on carbon) (25 mg, 0.23 mmol) in MeOH (5 mL) were stirred under an atmosphere of hydrogen at 1 atm and ambient temperature for 22 hours. The reaction mixture was filtered through celite and the

solvent was evaporated in vacuo to yield (1R,2S,3S,5S)-5-Difluoromethoxy-adamantan-2-ylamine (130 mg, 82 %) as a clear oil.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.38 - 1.44 (5H, m), 1.91 - 2.00 (9H, m), 2.14 (1H, s), 3.05 (1H, s), 6.15 - 6.54 (1H, t)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 218

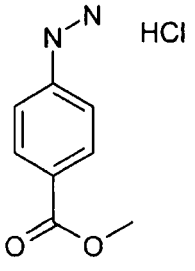
Intermediate# 122: ((1R,2S,3S,5S)-5-Difluoromethoxy-adamantan-2-yl)-carbamic acid benzyl ester



Solution of 2,2-Difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetic acid (0.237 mL, 2.30 mmol) in acetonitrile (2mL) was added dropwise to a stirred solution of ((1R,2S,3S,5S)-5-Hydroxy-adamantan-2-yl)-carbamic acid benzyl ester (346 mg, 1.15 mmol) and Copper(I) iodide (7.78 µL, 0.23 mmol) in acetonitrile (10 mL) at 45°C, over a period of 1 hour under nitrogen. The resulting solution was stirred at 45°C for 15 minutes. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in EtOAc (50 mL), and washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 30% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford ((1R,2S,3S,5S)-5-Difluoromethoxy-adamantan-2-yl)-carbamic acid benzyl ester (269 mg, 66.7 %) as a colourless oil.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 (2H, d), 1.86 (4H, d), 1.94 (4H, t), 2.06 (3H, s), 3.65 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.65 - 7.03 (1H, t), 7.29 - 7.42 (6H, m)

Intermediate# 123: methyl 4-hydrazinylbenzoate hydrochloride



Hydrogen chloride 4M in Dioxan (100 mL, 399.60 mmol) was added to 4-Hydrazinobenzoic acid (15.2 g, 99.90 mmol) in MeOH (200 mL) . The resulting suspension was stirred at 90 °C for 5 hours. After cooling to 20°C the precipitate was collected by filtration, washed with Et2O (100 mL) and dried under vacuum to afford 2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)hydrazinium chloride (16.50 g, 82 %) as a cream crystalline solid.

m/z (ESI-) (M-H)- = 165; HPLC t_R = 1.12 min.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 3.81 (3H, s), 6.99 - 7.02 (2H, m), 7.86 - 7.90 (2H, m), 8.98 (1H, s), 10.47 (3H, s)

Intermediate# 123 may also be prepared as follows:

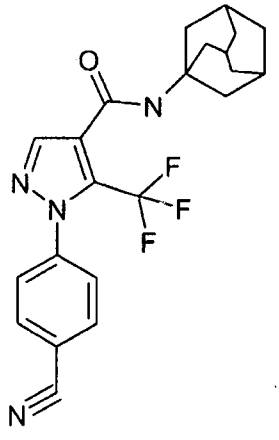
Methanolic hydrochloric acid solution (4M) (4 equiv., freshly prepared) was added to a suspension of 4-hydrazinobenzoic acid (1 equiv.) in methanol (12.6 vols.), under nitrogen.

The mixture was stirred under reflux for three hours and then cooled to below 15 °C. The solid was collected by filtration, washed with MTBE (6.5 vols.) and dried in air to give the product as a solid.

TLC DCM : MeOH, 9 : 1, Produt R_f 0.87

mp 233.8 – 234.6 °C

Intermediate # 124 : N-adamantan-2-yl-1-(4-cyanophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide



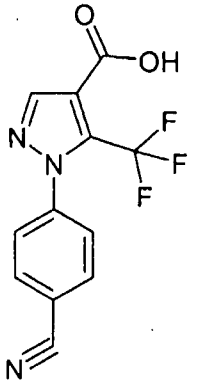
2-Adamantanamine hydrochloride (0.375 g, 2.00 mmol) was added in one portion to 1-(4-cyanophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid **(Intermediate# 125)** (0.562 g, 2 mmol), 1-Hydroxybenzotriazole (0.297 g, 2.20 mmol), N-Ethyldiisopropylamine (1.384 mL, 8.00 mmol) and 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.460 g, 2.40 mmol) in DMF (10 mL) under nitrogen.

The resulting solution was stirred at room-temperature for 16 hours. The reaction mixture was poured onto water (75 mL), extracted with EtOAc (2 x 50 mL), the organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford beige solid. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 20 to 60% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford N-adamantan-2-yl-1-(4-cyanophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide (0.480 g, 57.9 %) as a white solid.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 415; HPLC t_R = 2.82 min.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 (2H, d), 1.70 (2H, s), 1.81 (5H, s), 1.84 (1H, s), 1.92 (2H, s), 2.04 (2H, d), 4.01 (1H, t), 7.73 (2H, d), 8.08 - 8.11 (2H, m), 8.18 (1H, s), 8.34 (1H, d).

Intermediate # 125 : 1-(4-cyanophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid



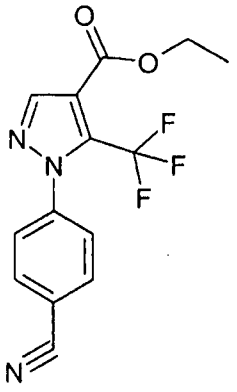
Potassium trimethylsilanolate (3.32 g, 23.28 mmol) was added in one portion to ethyl 1-(4-cyanophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate **(Intermediate# 126)** (2.4 g, 7.76 mmol), in THF (50 mL), under nitrogen. The resulting suspension was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in EtOAc (100 mL), and washed sequentially with 0.1M HCl (50 mL),

water (50 mL), and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude solid was triturated with isohexane to give a solid which was collected by filtration and dried under vacuum to give 1-(4-cyanophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (1.600 g, 73.3 %) as a orange solid. Used directly in next stage.

m/z (ESI+) (M-H)- = 280; HPLC t_R = 1.86 min.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 - 7.80 (2H, m), 8.07 - 8.10 (2H, m), 8.26 (1H, s), 13.39 (1H, s)

Intermediate# 126 : Ethyl 1-(4-cyanophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate.



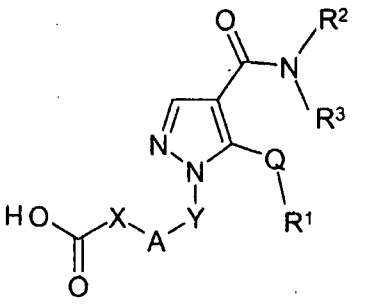
A solution of (Z)-ethyl 2-(ethoxymethylene)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoate (2.41 g, 10.03 mmol) in ethanol (10 mL) was added dropwise to a stirred solution of 4-hydrazinylbenzonitrile hydrochloride (1.702 g, 10.03 mmol), in ethanol (50 mL) cooled to -10°C. The resulting solution was allowed to stir at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and the residue redissolved in EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over MgSO4, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica (120g) chromatography, elution gradient 10 to 60% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford ethyl 1-(4-cyanophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (2.400 g, 77 %) as a white solid.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 310; HPLC t_R = 2.51 min.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t), 4.33 (2H, q), 7.81 - 7.84 (2H, m), 8.10 - 8.13 (2H, m), 8.38 - 8.38 (1H, m)

Claims

1. A compound of the formula (1):



(1)

wherein:

Q is O, S or a single bond;

R^1 is C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, C_{3-7}cycloalkyl, heterocyclyl, arylC_{1-3}alkyl, heteroarylC_{1-3}alkyl, C_{3-7}cycloalkylC_{1-3}alkyl, C_{3-7}cycloalkylC_{2-3}alkenyl or C_{3-7}cycloalkylC_{2-3}alkynyl, [each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from C_{1-3}alkyl, hydroxy, halo, oxo, cyano, trifluoromethyl, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkylS(O)$_n$- (wherein n is 0, 1, 2 or 3), $R^5CON(R^{5'})$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)$-, $R^{5'}C(O)O$-, $R^{5'}OC(O)$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)N(R^{5'''})$-, $R^5SO_2N(R^{5''})$-, and $(R^{5'})(R^{5''})NSO_2$- (wherein R^5 is C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from hydroxyl, halo or cyano; and

$R^{5'}$ and $R^{5''}$ are independently selected from hydrogen and C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from hydroxyl, halo, C_{1-3}alkoxy, carboxy and cyano or $R^{5'}$ and $R^{5''}$ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-7 membered saturated ring)];

R^2 is selected from heterocyclyl, C_{3-7}cycloalkyl$(CH_2)_m$-, and C_{6-12}polycycloalkyl$(CH_2)_m$- (wherein m is 0, 1 or 2 and the rings are optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from R^6);

R^3 is selected from hydrogen, C_{1-4}alkyl C_{3-5}cycloalkyl and C_{3-5}cycloalkylmethyl (each of which is optionally substituted by 1, 2 or 3 fluoro atoms);

R^2 and R^3 together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated mono, bicyclic or bridged ring system optionally containing 1 or 2 additional ring

heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur and which is optionally fused to a saturated, partially saturated or unsaturated monocyclic ring wherein the resulting ring system is optionally substituted by 1, 2, or 3 substituents independently selected from R^7;

R^6 and R^7 are independently selected from hydroxyl, halo, oxo, carboxy, cyano, trifluoromethyl, R^9, R^9O-, R^9CO-, $R^9C(O)O$-, $R^9CON(R^{9'})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})N$-, $R^9S(O)_a$- wherein a is 0 to 2, $R^{9'}OC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})NSO_2$-, $R^9SO_2N(R^{9''})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)N(R^{9'''})$-, phenyl and heteroaryl [wherein the phenyl and heteroaryl groups are optionally fused to a phenyl, heteroaryl or a saturated or partially-saturated 5- or 6-membered ring optionally containing 1, 2 or 3 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur and the resulting ring system is optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from C_{1-4}alkyl, hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halo, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, amino, N-C_{1-4}alkylamino, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)amino, N-C_{1-4}alkylcarbamoyl, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, C_{1-4}alkyl$S(O)_r$-, C_{1-4}alkyl$S(O)_r C_{1-4}$alkyl (wherein r is 0, 1 or 2)];

R^9 is independently selected from C_{1-3}alkyl optionally substituted by hydroxyl, halo, C_{1-4}alkoxy, carboxy or cyano;

$R^{9'}$, $R^{9''}$ and $R^{9'''}$ are independently selected from hydrogen and C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1,2,or 3 substituents independently selected from hydroxyl, halo, C_{1-4}alkoxy, carboxy and cyano);

A is a phenyl or heteroaryl ring (the phenyl or heteroaryl ring being optionally substituted on ring carbon atoms by by 1, 2 or 3 R^{10} groups and on an available ring nitrogen in a heteroaryl group by R^{11});

R^{10} is independently selected from C_{1-4}alkyl, hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halo, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, amino, N-C_{1-4}alkylamino, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)amino, N-C_{1-4}alkylcarbamoyl, di-N,N-(C_{1-4}alkyl)carbamoyl, C_{1-4}alkyl$S(O)_s$-, C_{1-4}alkyl$S(O)_s C_{1-4}$alkyl (wherein s is 0, 1 or 2)];

R^{11} is independently C_{1-3}alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 fluoro atoms;

X is a direct bond, C_{3-4}cycloalkandiyl, C_{3-4}cycloalkanylidene,-$C(R^{12})(R^{13})$-, -$C(R^{12})(R^{13})C(R^{14})(R^{15})$-, -$CH_2O$- or -$CH_2S(O)_t$- (wherein t is 0, 1 or 2):

Y is a direct bond, C_{3-4}cycloalkandiyl, C_{3-4}cycloalkanylidene,-$C(R^{16})(R^{17})$- or -$C(R^{18})(R^{19})C(R^{20})(R^{21})$-;

wherein R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} and R^{21} are independently selected from hydrogen and methyl;

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein Q is S.

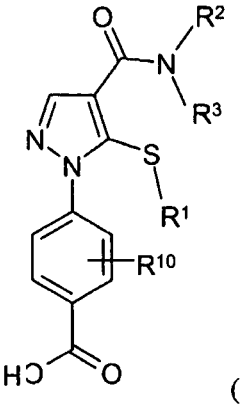
3. A compound according to claim 1 wherein Q is a single bond.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein R^2 is selected from C_{5-7}cycloalkyl$(CH_2)_m$-, C_{7-10}bicycloalkyl$(CH_2)_m$- and C_{10}tricycloalkyl$(CH_2)_m$- (wherein the cycloalkyl, bicycloalkyl and tricycloalkyl rings are optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from R^6 wherein R^6 is as defined in claim 1) and wherein m is 0, 1 or 2 and R^3 is hydrogen.

5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein X is a direct bond.

6. A compound according to any one of claim 1 to 5 wherein Y is selected from direct bond, $-CH_2-$ and $-CH_2CH_2-$.

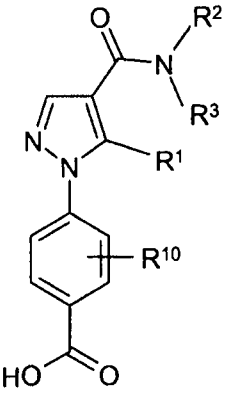
7. A compound according to claim 1 of the formula (1a):



(1a)

wherein R^1, R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and R^{10} is selected from hydrogen, C_{1-4}alkyl, trifluoromethyl, C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkylS-; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

8. A compound according to claim 1 of the formula (1b):



wherein R^1, R^2 and R^3 are as defined in claim 1 and R^{10} is selected from hydrogen, C_{1-4}alkyl, trifluoromethyl, C_{1-4}alkoxy and C_{1-4}alkylS-; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

9. A compound according to claim 1 selected from:

4-[4-[[(1S,3R)-5-hydroxy-2-adamantyl]carbamoyl]-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(1-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(N-cyclohexyl-N-methyl-carbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(oxan-4-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[5-propylsulfanyl-4-[3-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyrrolidine-1-carbonyl]pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclopropyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopropyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(1-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopropyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-5-cyclopropyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[5-cyclopropyl-4-[(4-hydroxy-1-adamantyl)carbamoyl]pyrazol-1-yl]benzoic acid;

2-[4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]phenyl]acetic acid;

2-[4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]phenyl]acetic acid;

4-(4-cyclohexylcarbamoyl-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl)-benzoic acid;

3-(4-cyclohexylcarbamoyl-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl)-benzoic acid;

3-[4-(adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl]-benzoic acid;

4-[4-(adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-ylmethyl]-benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-(1-methylcyclopropyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-ethylpyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propan-2-ylpyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclobutylpyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-methyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-(5-tert-butyl-4-(cyclohexylcarbamoyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(1-adamantylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[5-cyclohexylsulfanyl-4-[(5-hydroxy-2-adamantyl)carbamoyl]pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[5-cyclohexylsulfanyl-4-[[5-(difluoromethoxy)-2-adamantyl]carbamoyl]pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

methyl 4-[4-(1-adamantylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoate;

methyl 4-[5-cyclopentylsulfanyl-4-[[(1R,3S)-5-hydroxy-2-adamantyl]carbamoyl]pyrazol-1-yl]benzoate;

4-[4-[[5-(difluoromethoxy)-2-adamantyl]carbamoyl]-5-propylsulfanylpyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclopentylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(cyclohexylcarbamoyl)-5-cyclohexylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[5-cycloheptylsulfanyl-4-(cyclohexylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-ethylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-methylsulfanyl-pyrazol-1-yl]benzoic acid;

4-[4-(5-methanesulfonyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-

benzoic acid;
4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-propylsulfanyl-pyrazol-1-yl]-2-methoxy-benzoic acid;
4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]-3-methyl-benzoic acid;
4-[4-(2-adamantylcarbamoyl)-5-tert-butyl-pyrazol-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzoic acid;
and
4-[4-(adamantan-2-ylcarbamoyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzoic acid.;
and pharmaceutically-acceptable salts thereof.

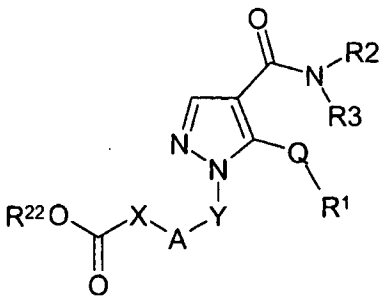
10. A pharmaceutical composition, which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim1 in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

11. A compound of formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1, for use in a method of prophylactic or therapeutic treatment of a warm-blooded animal, such as man.

12. A compound of formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1 for use as a medicament.

13. The use of a compound of formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1 in the manufacture of a medicament for use in the production of an 11βHSD1 inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

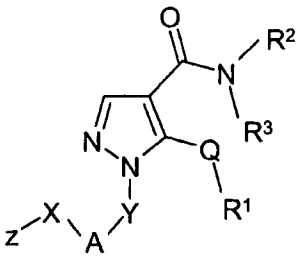
14. A process for preparing a compound of the formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof which process comprises any one of processes a) or b):
a) hydrolysis of an ester of formula (2):



(2)

wherein R^{22} is an alkyl or aryl group; or

b) converting Z in a compound of the formula (3):



(3)

into a carboxy group, wherein Z is an functional group capable of conversion into a carboxylic acid;

and thereafter if necessary or desirable:

i) converting a compound of the formula (1) into another compound of the formula (1);

ii) removing any protecting groups;

iii) resolving enantiomers;

iv) forming a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

DERIVADOS PIRAZÓLICOS COMO INHIBIDORES DE LA 11-BETA-HSD1

Esta invención se refiere a compuestos químicos o sales farmacéuticamente aceptables de estos. Estos compuestos poseen actividad inhibidora de la enzima 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa humana tipo 1 (11βHSD1) y, por consiguiente, tienen valor en el tratamiento de patologías que incluyen el síndrome metabólico y son útiles en métodos de tratamiento de un animal de sangre caliente, tal como un ser humano. La invención también se refiere a procesos para la fabricación de dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la fabricación de medicamentos para inhibir la 11βHSD1 en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Los glucocorticoides (cortisol en seres humanos, corticosterona en roedores) son hormonas contrarreguladoras, es decir, contrarrestan las acciones de la insulina (Dallman MF, Strack AM, Akana SF *et al.* 1993; Front Neuroendocrinol 14, 303-347). Regulan la expresión de enzimas hepáticas implicadas en la gluconeogénesis y aumentan el suministro de sustrato liberando glicerol del tejido adiposo (aumento de la lipólisis) y aminoácidos del músculo (disminución de la síntesis proteica y aumento de la degradación proteica). Los glucocorticoides también son importantes en la diferenciación de preadipocitos en adipocitos maduros que pueden almacenar triglicéridos (Bujalska IJ *et al.* 1999; Endocrinology 140, 3188-3196). Esto puede ser crucial en patologías donde los glucocorticoides inducidos por "estrés" están asociados con la obesidad central la cual es de por sí un fuerte factor de riesgo de la diabetes de tipo 2, hipertensión y enfermedad cardiovascular (Björntorp P & Rosmond R 2000; Int. J. Obesity 24: 880-883).

Recientemente, se ha establecido con certeza que la actividad glucocorticoide no se controla simplemente por secreción de cortisol, sino también a nivel tisular por interconversión intracelular de cortisol activo y cortisona inactiva por parte de las 11-beta hidroxiesteroide deshidrogenasas 11βHSD1 (que activa la cortisona) y 11βHSD2 (que inactiva el cortisol) (Sandeep TC & Walker BR 2001 Trends in Endocrinol & Metab. 12, 446-453). Se demostró inicialmente que este mecanismo puede ser importante en humanos empleando un tratamiento con carbenoxolona (un fármaco antiulceroso que inhibe tanto la 11βHSD1 como la 2) el cual (Walker BR *et al.* 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159) produce un aumento de la sensibilidad a la insulina, lo que indica que

11βHSD1 podría estar regulando los efectos de la insulina mediante la disminución de los niveles tisulares de glucocorticoides activos (Walker BR *et al.* 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 3155-3159).

Clínicamente, el síndrome de Cushing se asocia con un exceso de cortisol que a su vez se asocia con la intolerancia a la glucosa, obesidad central (causada por estimulación de la diferenciación de preadipocitos en este depósito), dislipidemia e hipertensión. El síndrome de Cushing presenta una serie de paralelismos claros con el síndrome metabólico. A pesar de que el síndrome metabólico no se asocia generalmente con un exceso en los niveles de cortisol circulante (Jessop DS *et al.* 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 4109-4114) cabe esperar que una actividad de la 11βHSD1 anormalmente elevada dentro de los tejidos tenga el mismo efecto. Se demostró que en seres humanos obesos, a pesar de tener niveles de cortisol en plasma similares o inferiores a los de los controles delgados, la actividad de la 11βHSD1 en la grasa subcutánea había aumentado considerablemente (Rask E *et al.* 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 1418-1421). Además, la grasa central asociada con el síndrome metabólico expresa niveles mucho más elevados de actividad de la 11βHSD1 que la grasa subcutánea (Bujalska IJ *et al.* 1997; Lancet 349, 1210-1213). Por lo tanto, parece existir un vínculo entre los glucocorticoides, 11βHSD1 y el síndrome metabólico.

Los ratones con el gen de la 11βHSD1 desactivado muestran una activación de enzimas gluconeogénicas inducida por glucocorticoides atenuada en respuesta al ayuno y unos niveles de glucosa en plasma reducidos en respuesta al estrés u obesidad (Kotelevtsev Y *et al.* 1997; Proc. Natl. Acad. Sci USA 94, 14924-14929) lo que apunta a la utilidad de la inhibición de la 11βHSD1 en la reducción de la glucosa en plasma y de la producción de glucosa hepática en la diabetes tipo 2. Además, estos ratones expresan un perfil lipoproteico antiaterogénico, que posee niveles de triglicéridos bajos, de colesterol HDL más elevados y de apolipoproteínas AI más elevados (Morton NM *et al.* 2001; J. Biol. Chem. 276, 41293-41300). Este fenotipo se debe a un aumento de la expresión hepática de enzimas del catabolismo de grasas y PPARα. Esto apunta de nuevo a la utilidad de la inhibición de la 11βHSD1 en el tratamiento de la dislipidemia del síndrome metabólico.

La prueba más convincente de la existencia de un vínculo entre el síndrome metabólico y la 11βHSD1 proviene de estudios recientes de ratones transgénicos que

sobreexpresan la 11βHSD1 (Masuzaki H *et al.* 2001; Science 294, 2166-2170). Cuando se expresan bajo el control de un promotor específico adiposo, los ratones transgénicos para la 11βHSD1 presentan niveles elevados de corticosterona en el tejido adiposo, obesidad central, diabetes resistente a la insulina, hiperlipidemia e hiperfagia. Cabe destacar que el aumento de los niveles de actividad de la 11βHSD1 en la grasa de estos ratones es similar al observado en sujetos obesos. La actividad de la 11βHSD1 hepática y los niveles de corticosterona en plasma fueron normales, sin embargo, los niveles de corticosterona en la vena porta hepática se triplicaron y se cree que ésta es la causa de los efectos metabólicos en el hígado.

En términos generales, ahora queda claro que el síndrome metabólico completo puede mimetizarse en ratones simplemente por sobreexpresión de la 11βHSD1 únicamente en la grasa con niveles similares a los de seres humanos obesos.

La distribución tisular de la 11βHSD1 está ampliamente extendida y se solapa con la del receptor de glucocorticoides. Por lo tanto, la inhibición de la 11βHSD1 podría contrarrestar potencialmente los efectos de los glucocorticoides en varias funciones fisiológicas/patológicas. La presencia de la 11βHSD1 en el músculo esquelético humano, la oposición de los glucocorticoides a los efectos anabólicos de la insulina en la renovación de proteínas y el metabolismo de la glucosa están debidamente documentados (Whorwood CB *et al.* 2001; J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 2296-2308). El músculo esquelético debe ser por tanto un objetivo importante para la terapia basada en la 11βHSD1.

Los glucocorticoides también disminuyen la secreción de insulina y esto podría intensificar los efectos de resistencia a la insulina inducida por glucocorticoides. Los islotes pancreáticos expresan la 11βHSD1 y la carbenoxolona puede inhibir los efectos de la 11-deshidrocorticosterona sobre la liberación de insulina (Davani B *et al.* 2000; J. Biol. Chem. 275, 34841-34844). Por lo tanto, en el tratamiento de la diabetes, puede que los inhibidores de la 11βHSD1 no actúen únicamente a nivel tisular en la resistencia a la insulina, sino que también aumenten la propia secreción de insulina.

El desarrollo esquelético y la función ósea también se regulan por acción glucocorticoide. La 11βHSD1 está presente en los osteoclastos y osteoblastos óseos en seres humanos. Mediante el tratamiento de voluntarios sanos con carbenoxolona se demostró la existencia de una disminución en los marcadores de reabsorción ósea sin

ningún cambio en los marcadores de formación ósea (Cooper MS *et al.* 2000; Bone 27, 375-381). La inhibición de la actividad de la 11βHSD1 en los huesos podría emplearse como un mecanismo de protección en el tratamiento de la osteoporosis.

Los glucocorticoides también pueden estar implicados en enfermedades oculares tales como el glaucoma. Se ha demostrado que la 11βHSD1 afecta a la presión intraocular en humanos y cabe esperar que la inhibición de la 11βHSD1 alivie el aumento de la presión intraocular asociado al glaucoma (Rauz S *et al.* 2001; Investigative Opthalmology & Visual Science 42, 2037-2042).

Parece existir un vínculo convincente entre la 11βHSD1 y el síndrome metabólico tanto en roedores como en seres humanos. Las pruebas evidentes sugieren que un fármaco que inhiba específicamente la 11βHSD1 en pacientes obesos diabéticos de tipo 2 disminuirá la glucosa en sangre por reducción de la gluconeogénesis hepática, reducirá la obesidad central, mejorará el fenotipo de lipoproteínas aterogénicas, disminuirá la presión arterial y reducirá la resistencia a la insulina. Los efectos de la insulina en el músculo aumentarán y también puede que aumente la secreción de insulina desde las células beta de los islotes.

Actualmente existen dos definiciones principales reconocidas del síndrome metabólico.

1) La definición del síndrome metabólico del Panel de Tratamiento de Adultos (PTA III 2001 JMA) indica que está presente si el paciente manifiesta tres o más de los siguientes síntomas:

cintura que mida al menos 40 pulgadas (102 cm) en hombres, 35 pulgadas (88 cm) en mujeres;

niveles de triglicéridos en suero de al menos 150 mg/dl (1.69 mmol/l);

niveles de colesterol HDL de menos de 40 mg/dl (1.04 mmol/l) en hombres, menos de 50 mg/dl (1.29 mmol/l) en mujeres;

tensión arterial de al menos 135/80 mm de Hg; y/o azúcar en sangre (glucosa en suero) de al menos 110 mg/dl (6.1 mmol/l).

2) La consulta realizada a la OMS ha recomendado la siguiente definición que no implica relación de causalidad y se sugiere como una definición provisional a mejorar a su debido tiempo:

El paciente padece al menos una de las siguientes afecciones: intolerancia a la glucosa, tolerancia alterada a la glucosa (TAG) o diabetes mellitus y/o resistencia a la insulina; junto con dos o más de las siguientes:

hipertensión;

niveles elevados de triglicéridos en plasma;

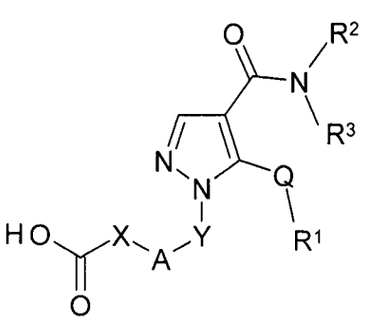
obesidad central;

microalbuminuria.

Se ha descubierto que los compuestos definidos en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, son inhibidores de la 11βHSD1 eficaces y, por consiguiente, tienen valor en el tratamiento de patologías asociadas con el síndrome metabólico. También hemos descubierto que los compuestos de la invención tienen propiedades mejoradas, lo que los convertiría en mejores candidatos para utilizar como compuestos farmacéuticos. Por ejemplo, en general los compuestos de la invención presentan una buena biodisponibilidad oral al mismo tiempo que retienen su potencia. Por consiguiente, se esperaría que este grupo de compuestos proporcionara una mejor exposición oral en una dosis mínima y de ese modo serían particularmente apropiados para utilizar en el tratamiento o prevención de una enfermedad o una afección tratable mediante la inhibición de la 11βHSD1.

Los compuestos de la invención también pueden presentar una mejor potencia y/o propiedades físicas y/o perfiles de toxicidad favorables y/o perfiles metabólicos favorables en comparación con otros inhibidores de la 11βHSD1 empleados en la materia. Por ejemplo, en general los compuestos de la presente invención poseen niveles aceptables del fármaco libre medidos en los experimentos de unión a proteínas en plasma.

Por consiguiente, se proporciona un compuesto de la fórmula **(1)**:



(1)

donde:

Q es O, S o un enlace sencillo;

R^1 es C_{1-6} alquilo , C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-7}cicloalquilo, heterociclilo, arilC_{1-3}alquilo, heteroarilC_{1-3}alquilo, C_{3-7}cicloalquilC_{1-3}alquilo, C_{3-7}cicloalquilC_{2-3}alquenilo o C_{3-7}cicloalquilC_{2-3}alquinilo, [cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre C_{1-3}alquilo, hidroxi, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, C_{1-3}alcoxi, C_{1-3}alquil$S(O)_n$- (donde n es 0, 1, 2 ó 3), $R^5CON(R^{5'})$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)$-, $R^{5'}C(O)O$-, $R^{5'}OC(O)$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)N(R^{5'''})$-, $R^5SO_2N(R^{5''})$- y $(R^{5'})(R^{5''})NSO_2$- (donde R^5 es C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halo o ciano; y

$R^{5'}$ y $R^{5''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, C_{1-3}alcoxi, carboxi y ciano o $R^{5'}$ y $R^{5''}$ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado de 4–7 miembros)];

R^2 se selecciona entre heterociclilo, C_{3-7}cicloalquil$(CH_2)_m$– y C_{6-12}policicloalquil$(CH_2)_m$– (donde m es 0, 1 ó 2 y los anillos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^6);

R^3 se selecciona entre hidrógeno, C_{1-4}alquil C_{3-5}cicloalquilo y C_{3-5}cicloalquilmetilo (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de fluoro);

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un sistema de anillo mono-, bicíclico o puenteado saturado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual está opcionalmente fusionado a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado donde el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^7;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidroxilo, halo, oxo, carboxi, ciano, trifluorometilo, R^9, R^9O-, R^9CO-, $R^9C(O)O$-, $R^9CON(R^{9'})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})N$-, $R^9S(O)_a$- donde a es 0-2, $R^{9'}OC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})NSO_2$-, $R^9SO_2N(R^{9''})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)N(R^{9'''})$-, fenilo y heteroarilo [donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente fusionados a un fenilo, heteroarilo o a un anillo de 5 ó 6 miembros saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el sistema de anillo

resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre C_{1-4}alquilo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo, amino, N-C_{1-4}alquilamino, di-N,N-(C_{1-4}alquil)amino, N-C_{1-4}alquilcarbamoílo, di-N,N-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, C_{1-4}alquil$S(O)_r$-, C_{1-4}alquil$S(O)_rC_{1-4}$alquilo (donde r es 0, 1 ó 2)];

R^9 se selecciona independientemente entre C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, C_{1-4}alcoxi, carboxi o ciano);

$R^{9'}$, $R^{9''}$ y $R^{9'''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1,2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, C_{1-4}alcoxi, carboxi y ciano);

A es un anillo fenilo o heteroarilo (dicho anillo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo con 1, 2 ó 3 grupos R^{10} y en un átomo de nitrógeno del anillo disponible en un grupo heteroarilo con R^{11});

R^{10} se selecciona independientemente entre C_{1-4}alquilo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo, amino, N-C_{1-4}alquilamino, di-N,N-(C_{1-4}alquil)amino, N-C_{1-4}alquilcarbamoílo, di-N,N-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, C_{1-4}alquil$S(O)_s$-, C_{1-4}alquil$S(O)_sC_{1-4}$alquilo (donde s es 0, 1 ó 2)];

R^{11} es independientemente C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de fluoro;

X es un enlace directo, C_{3-4}cicloalcandiilo, C_{3-4}cicloalcanilideno,-$C(R^{12})(R^{13})$-, -$C(R^{12})(R^{13})C(R^{14})(R^{15})$-, -$CH_2O$- o -$CH_2S(O)_t$- (donde t es 0, 1 ó 2):

Y es un enlace directo, C_{3-4}cicloalcandiilo, C_{3-4}cicloalcanilideno,-$C(R^{16})(R^{17})$- o -$C(R^{18})(R^{19})C(R^{20})(R^{21})$-;

donde R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En esta especificación, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, pero las referencias a grupos alquilo individuales, tales como "propilo", son específicas únicamente para la versión de cadena lineal. Por ejemplo, "C_{1-4} alquilo" incluye propilo, isopropilo y *t*-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales, tales como "propilo", son específicas únicamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada, tales como "isopropilo",

son específicas únicamente para la versión de cadena ramificada. Una convención similar se aplica a otros radicales, por lo tanto, "C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo" incluiría 1–(C_{1-4}alcoxi)propilo, 2–(C_{1-4}alcoxi)etilo y 3–(C_{1-4}alcoxi)butilo. El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Cuando los sustituyentes opcionales se eligen entre "uno o más" grupos, se debe sobreentender que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen entre uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se eligen entre dos o más de los grupos especificados.

Un anillo saturado de 4-7 miembros (por ejemplo, formado entre $R^{5'}$, $R^{5''}$ y el átomo de nitrógeno al que están unidos) es un anillo monocíclico que contiene el átomo de nitrógeno como único átomo en el anillo.

"Heteroarilo", a menos que se especifique lo contrario, es un anillo monocíclico totalmente insaturado que contiene 5 ó 6 átomos de los que al menos 1, 2 ó 3 átomos del anillo se eligen independientemente entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que pueden estar, a menos que se especifique lo contrario, unidos a carbono. Un átomo de nitrógeno del anillo puede estar opcionalmente oxidado para formar el N-óxido correspondiente. Son ejemplos y valores adecuados del término "heteroarilo" tienilo, furilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo y piridilo. Particularmente, "heteroarilo" se refiere a tienilo, furilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo o pirazolilo.

"Heterociclilo" es un anillo monocíclico saturado de 4–7 miembros que posee 1–3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El azufre del anillo puede estar opcionalmente oxidado a SO_2.

Un anillo C_{3-7}cicloalquilo es un anillo carbonado saturado que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo.

Un anillo C_{3-4}cicloalcandiilo es un anillo carbonado saturado que contiene 3 ó 4 átomos en el anillo. Es un dirradical con los radicales en átomos de carbono diferentes del anillo.

Un anillo C_{3-4}cicloalcanilideno es un anillo carbonado saturado que contiene 3 ó 4 átomos en el anillo. Es un dirradical con los radicales en el mismo átomo de carbono del anillo.

Un anillo policicloalquilo es un sistema de anillo en el cual al menos 2 anillos están fusionados juntos o en el cual 2 anillos tienen un átomo del anillo en común (espiro).

Un "sistema de anillo mono-, bicíclico o puenteado saturado que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre", a menos que se especifique lo contrario, contiene 4–14 átomos en el anillo. Particularmente, un anillo monocíclico contiene 4-7 átomos en el anillo, un anillo bicíclico 6-14 átomos en el anillo y un sistema de anillo puenteado 6-14 átomos en el anillo. Los ejemplos de anillos monocíclicos incluyen piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. Los ejemplos de anillos bicíclicos incluyen decalina y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-1H-indeno.

Los sistemas de anillos puenteados son sistemas de anillos en los que hay dos o más enlaces comunes a dos o más anillos constituyentes. Los ejemplos de sistemas de anillos puenteados incluyen 1,3,3-trimetil-6-azabiciclo[3.2.1]octano, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano y 7-azabiciclo(2.2.1)heptano, 1- y 2-adamantanilo.

Un "anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado" es, a menos que se especifique lo contrario, un anillo de 4–7 miembros. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y fenilo.

Los ejemplos de un "anillo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que opcionalmente contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre" incluyen piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

Los ejemplos de "C_{1-4}alcoxi" incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Los ejemplos de "C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo" incluyen metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 2-propoxietilo. Los ejemplos de "C_{1-4}alquil$S(O)_n$ donde n es de 0 a 2" incluyen metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo y etilsulfonilo. Los ejemplos de "C_{1-4}alquil$S(O)_q$$C_{1-4}$alquilo" donde q es de 0 a 2" incluyen metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metiltiometilo, etiltiometilo, metilsulfinilmetilo, etilsulfinilmetilo, mesilmetilo y etilsulfonilmetilo. Los ejemplos de "C_{1-4}alcanoílo" incluyen propionilo y acetilo. Los ejemplos de "*N*-(C_{1-4}alquil)amino" incluyen metilamino y etilamino. Los ejemplos de "*N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$amino" incluyen *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino y *N*-etil-*N*-metilamino. Los ejemplos de "C_{2-4}alquenilo" son vinilo, alilo y 1-propenilo. Los ejemplos de "C_{2-4}alquinilo" son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Los ejemplos de "*N*-(C_{1-4}alquil)carbamoílo" son metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Los ejemplos "*N,N*-(C_{1-4}alquil)$_2$carbamoílo" son

dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Los ejemplos de "C_{3-7}cicloalquilC_{1-3}alcalquil" incluyen ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo. Los ejemplos de "C_{3-7}cicloalquilC_{2-3}alcalquenilo" incluyen 2-ciclopropiletenilo, 2-ciclopentiletenilo y 2-ciclohexiletenilo. Los ejemplos de "C_{3-7}cicloalquilC_{2-3}alcalquinilo" incluyen 2-ciclopropiletinilo, 2-ciclopentiletinilo y 2-ciclohexiletinilo.

Los ejemplos de "C_{3-7}cicloalquil$(CH_2)_m$-" incluyen ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo. Los ejemplos de C_{6-12}policicloalquilo$(CH_2)_m$- incluyen norbornilbiciclo[2.2.2]octano$(CH_2)_m$-, biciclo[3.2.1]octano$(CH_2)_m$- y 1- y 2-adamantanil$(CH_2)_m$-.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención que es suficientemente ácido es una sal de un metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que produce un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Algunos compuestos de la fórmula (1) pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), y se debe sobreentender que la invención incluye todos estos isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos que poseen actividad inhibidora de la 11βHSD1.

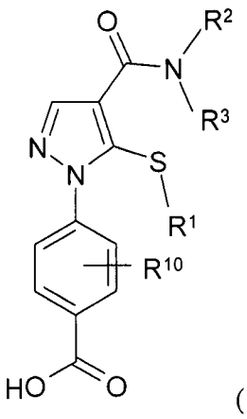
La invención se refiere a todas y cada una de las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (1) que poseen actividad inhibidora de la 11βHSD1.

También se debe sobreentender que ciertos compuestos de la fórmula **(1)** pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe apreciarse que la invención incluye todas estas formas solvatadas, que poseen actividad inhibidora de la 11βHSD1.

La invención también se refiere a ésteres hidrolizables *in vivo* de un compuesto de la fórmula (1). Son ésteres hidrolizables *in vivo* los ésteres que se descomponen en el cuerpo animal para producir el ácido carboxílico original.

En una realización de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula (1). En una realización alternativa se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (1).

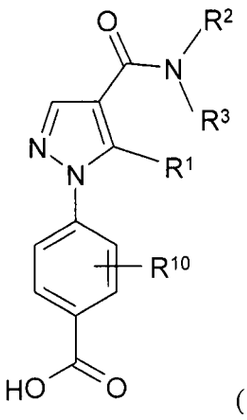
En un aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (Ia):



(1a)

donde R^1, R^2 y R^3 son como se definen anteriormente en la presente y R^{10} se selecciona entre hidrógeno, C_{1-4}alquilo, trifluorometilo, C_{1-4}alcoxi y C_{1-4}alquilS-. En otro aspecto, R^{10} se selecciona entre hidrógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi y metiltio. En otro aspecto, R^{10} es hidrógeno.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (1b):



(1b)

donde R^1, R^2 y R^3 son como se definen anteriormente en la presente y R^{10} se selecciona entre hidrógeno, C_{1-4}alquilo, trifluorometilo, C_{1-4}alcoxi y C_{1-4}alquilS-. En otro aspecto, R^{10} se selecciona entre hidrógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi y metiltio. En otro aspecto, R^{10} es hidrógeno.

Los valores particulares de grupos variables son los siguientes. Estos valores se pueden emplear cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente o en lo sucesivo en la presente para compuestos de la fórmula (1). Las definiciones de R^1, R^2 y R^3 y las variables dentro de estos grupos se pueden utilizar para el compuesto de la fórmula (Ia):

Definición de Q

a) En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (1) como se define anteriormente en la presente, en la que Q es O.

b) En otro aspecto, Q es S.

c) En otro aspecto, Q es un enlace sencillo.

Definición de R^1

a) En un aspecto, R^1 es C_{3-6}cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre C_{1-3}alquilo, hidroxi, halo, oxo, ciano, fluoro, trifluorometilo y C_{1-3}alcoxi.

b) En otro aspecto R^1 es C_{3-6}cicloalquilo.

c) En otro aspecto R^1 es C_{3-6}cicloalquilC_{1-2}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre C_{1-3}alquilo, hidroxi, halo, oxo, ciano, fluoro, trifluorometilo y C_{1-3}alcoxi.

d) En otro aspecto, R^1 es C_{3-4}cicloalquilC_{1-2}alquilo.

e) En otro aspecto, R^1 es C_{1-4}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre C_{1-3}alquilo, hidroxi, halo, oxo, ciano, trifluorometilo y C_{1-3}alcoxi.

f) En otro aspecto, R^1 es C_{1-4}alquilo.

g) En otro aspecto, R^1 es propilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-3}alquilo, hidroxi, halo, oxo, ciano, trifluorometilo y C_{1-3}alcoxi.

h) En otro aspecto, R^1 es propilo.

Definición de R^2

a) En un aspecto, R^2 se selecciona entre C_{3-7}cicloalquil$(CH_2)_m$- y C_{6-12}policicloalquil$(CH_2)_m$- (donde m es 0, 1 ó 2 y los anillos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6) donde m es 0, 1 ó 2.

b) En otro aspecto, R^2 se selecciona entre C_{5-7}cicloalquil$(CH_2)_m$- y C_{8-12}policicloalquil$(CH_2)_m$- (donde los anillos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6) y donde m es 0, 1 ó 2.

c) En otro aspecto, R^2 se selecciona entre C_{5-7}cicloalquil$(CH_2)_m$-, C_{7-10}bicicloalquil$(CH_2)_m$- y C_{10}tricicloalquil$(CH_2)_m$- (donde los anillos cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6) y donde m es 0, 1 ó 2.

d) En otro aspecto más, R^2 se selecciona entre C_{5-7}cicloalquil$(CH_2)_m$-, C_{7-10}bicicloalquil$(CH_2)_m$- y adamantilo (donde los anillos cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6) y donde m es 0, 1 ó 2.

Definición de m

a) En un aspecto, m es 0 ó 1.

Definición de R^3

a) En un aspecto, R^3 es C_{1-4}alquilo.

b) En otro aspecto, R^3 es hidrógeno, metilo o etilo.

c) En otro aspecto, R^3 es hidrógeno.

d) En otro aspecto, R^3 es metilo.

e) En otro aspecto, R^3 es etilo.

f) En otro aspecto, R^3 es ciclopropilo.

Definición de R^2 y R^3 juntos

a) En otro aspecto, R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un sistema de anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros, bicíclico de 6–12 miembros o puenteado de 6–12 miembros saturado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está opcionalmente fusionado a un anillo saturado, parcialmente saturado o arilo monocíclico donde el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^7.

Definición de R^6

a) En un aspecto, R^6 se selecciona independientemente entre hidroxilo, R^9O-, R^9CO- y $R^9C(O)O$-

donde R^9 es como se define anteriormente en la presente.

b) En otro aspecto, R^6 se selecciona independientemente entre hidroxilo, R^9O-, R^9CO- y $R^9C(O)O$-

donde R^9 es C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con C_{1-4}alcoxi o carboxi.

c) En otro aspecto, R^6 se selecciona independientemente entre $R^9CON(R^{9'})$-, $R^9SO_2N(R^{9''})$- y $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)N(R^{9'''})$-;

donde R^9 es como se define anteriormente en la presente.

d) En otro aspecto, R^6 se selecciona independientemente entre $R^9CON(R^{9'})$-, $R^9SO_2N(R^{9''})$- y $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)N(R^{9'''})$-;

R^9 es C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con C_{1-4}alcoxi o carboxi;

$R^{9'}$, $R^{9''}$ y $R^{9'''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con C_{1-4}alcoxi o carboxi.

e) En otro aspecto, R^6 se selecciona independientemente entre $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)$- y $(R^{9'})(R^{9''})N$-;

donde $R^{9'}$ y $R^{9''}$ son como se definen anteriormente en la presente.

f) En otro aspecto, R^6 se selecciona independientemente entre $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)$- y $(R^{9'})(R^{9''})N$-;

donde $R^{9'}$ y $R^{9''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con C_{1-4}alcoxi o carboxi.

g) En un aspecto R^6 se selecciona entre metilo, trifluorometilo, cloro, fluoro, bromo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metanosulfonilo, etanosulfonilo, metiltio, etiltio, amino, *N*-metilamino, *N*-etilamino, *N*-propilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-metiletilamino o *N,N*-dietilamino.

h) En otro aspecto, R^6 es fenilo, piridilo o pirimidilo opcionalmente sustituido.

i) En otro aspecto, R^6 es pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo opcionalmente sustituido.

Definición de R^7

a) En otro aspecto, R^7 se selecciona independientemente entre hidroxilo, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, R^9 y R^9O- (donde R^9 es como se define anteriormente en la presente).

b) En otro aspecto, R^7 se selecciona independientemente entre hidroxilo, halo, trifluorometilo, R^9 y R^9O- (donde R^9 es como se define anteriormente en la presente).

Definición de R^9

a) En un aspecto, R^9 se selecciona independientemente entre C_{1-3}alquilo.

Definición de $R^{9'}$, $R^{9''}$ y $R^{9'''}$

a) En un aspecto, $R^{9'}$, $R^{9''}$ y $R^{9'''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-3}alquilo.

Definición de Y

a) En un aspecto, Y se selecciona independientemente entre enlace directo, $-CH_2-$ y $-CH_2CH_2-$.

b) En un aspecto, Y se selecciona independientemente entre $-CH_2-$ y $-CH_2CH_2-$.

c) En otro aspecto, Y es un enlace directo.

Definición de A

a) En un aspecto, A es fenilo opcionalmente sustituido con R^{10}.

b) En otro aspecto, A es heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{10} y R^{11}.

c) En otro aspecto, A es tienilo opcionalmente sustituido con R^{10} y R^{11}.

d) En otro aspecto, A es piridilo opcionalmente sustituido con R^{10} y R^{11}.

e) En otro aspecto, A es fen-1,4-diilo.

Definición de R^{10}

a) En un aspecto, R^{10} se selecciona independientemente entre C_{1-4}alquilo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, halo, C_{1-4}alcoxi y C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo.

b) En otro aspecto, R^{10} se selecciona independientemente entre metilo, etilo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, halo, metoxi, etoxi, metoximetilo y etoximetilo.

c) En otro aspecto, R^{10} se selecciona independientemente entre metilo, etilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, halo, metoxi y etoxi.

Definición de R^{11}

a) En un aspecto, R^{11} se selecciona independientemente entre C_{1-3}alquilo, trifluorometilo y difluorometilo.

b) En un aspecto, R^{11} se selecciona independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo y difluorometilo.

Definición de X

a) En un aspecto, X se selecciona independientemente entre enlace directo, $-CH_2-$, $-CHMe-$, $-CMe_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ y $-CH_2S-$.

b) En un aspecto, X se selecciona independientemente entre $-CH_2-$, $-CHMe-$, $-CMe_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ y $-CH_2S-$.

c) En otro aspecto, X se selecciona independientemente entre ciclopropanilideno, ciclobutanilideno, ciclopropan-1,2-diilo y ciclobutan-1,2-diilo.

d) En otro aspecto, X es un enlace directo.

En un aspecto, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} y R^{21} son hidrógeno.

En un aspecto, R^1 está opcionalmente sustituido con 0 sustituyentes.

En un aspecto, R^1 está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente.

En un aspecto, R^1 está opcionalmente sustituido con 2 sustituyentes.

En un aspecto, R^1 está opcionalmente sustituido con 3 sustituyentes.

En un aspecto, R^2 está opcionalmente sustituido con 0 sustituyentes.

En un aspecto, R^2 está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente.

En un aspecto, R^2 está opcionalmente sustituido con 2 sustituyentes.

En un aspecto, R^2 está opcionalmente sustituido con 3 sustituyentes.

En un aspecto, R^3 está opcionalmente sustituido con 0 sustituyentes.

En un aspecto, R^3 está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente.

En un aspecto, R^3 está opcionalmente sustituido con 2 sustituyentes.

En un aspecto, R^3 está opcionalmente sustituido con 3 sustituyentes.

En un aspecto, el grupo formado por R^2 y R^3 juntos está opcionalmente sustituido con 0 sustituyentes.

En un aspecto, el grupo formado por R^2 y R^3 juntos está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente.

En un aspecto, el grupo formado por R^2 y R^3 juntos está opcionalmente sustituido con 2 sustituyentes.

En un aspecto, el grupo formado por R^2 y R^3 juntos está opcionalmente sustituido con 3 sustituyentes.

En un aspecto, A está opcionalmente sustituido con 0 sustituyentes.

En un aspecto, A está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente.

En un aspecto, A está opcionalmente sustituido con 2 sustituyentes.

En un aspecto, A está opcionalmente sustituido con 3 sustituyentes.

En un aspecto, los grupos fenilo y heteroarilo en R^6 y R^7 están independiente y opcionalmente sustituidos con 0 sustituyentes.

En un aspecto, los grupos fenilo y heteroarilo en R^6 y R^7 están independiente y opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente.

En un aspecto, los grupos fenilo y heteroarilo en R^6 y R^7 están independiente y opcionalmente sustituidos con 2 sustituyentes.

En un aspecto, los grupos fenilo y heteroarilo en R^6 y R^7 están independiente y opcionalmente sustituidos con 3 sustituyentes.

En un aspecto de la invención, Q es un enlace directo y X es un enlace directo.

En la Tabla A se divulgan clases particulares de compuestos de la presente invención empleando combinaciones de las definiciones descritas anteriormente en la presente. Por ejemplo, "a" en la columna encabezada por R^2 en la tabla se refiere a la definición (a) dada para R^2 anteriormente en la presente e "I" se refiere a la primera definición dada para las variables del compuesto de la fórmula (I) al principio de la descripción. R^6 y R^7 son sustituyentes opcionales en R^2 y el grupo formado por R^2 y R^3 juntos. R^2 y R^3 pueden por supuesto no estar sustituidos o estar sustituidos con los valores enumerados para R^6 y R^7. Un "-" en la columna para R^6 y R^7 quiere decir que el grupo R^2 relevante o el grupo formado por R^2 y R^3 juntos no está sustituido. La Tabla A se refiere a compuestos de la fórmula (I).

Tabla A

Clase	Q	R^1	R^2	R^6	R^3	R^2 y R^3 juntos	R^7	X	Y	A
1	I	I	a	I	I	-	-	I	I	I
2	I	a	-	-	-	I	I	I	I	I
3	I	b	a	I	I	-	-	a	a	a
4	a	I	-	-	-	I	I	a	a	a
5	c	I	a	I	I	-	-	a	a	a
6	b	c	-	-	-	a	g	d	c	a
7	b	d	b	g	b	-	-	d	c	b
8	b	e	c	g	b	-	-	d	c	a
9	b	f	d	-	c	-	-	d	c	e
10	b	h	d	-	c	-	-	d	c	e

En la Tabla B se divulgan clases particulares de compuestos de la fórmula (1a), de forma análoga a la Tabla A, empleando combinaciones de las definiciones descritas anteriormente en la presente.

Tabla B

Clase	R^1	R^2	R^6	R^3	R^2 y R^3 juntos	R^7
1a	I	I	I	I	-	-
2a	a	-	-	-	I	I
3a	b	a	I	I	-	-
4a	I	-	-	-	I	I
5a	I	a	I	I	-	-
6a	c	-	-	-	a	g
7a	d	b	g	b	-	-
8a	e	c	g	c	-	-
9a	f	d	-	-	-	-

10a	h	d	-	-	-	-

En la Tabla B se divulgan clases particulares de compuestos de la fórmula (1b), de forma análoga a la Tabla A, empleando combinaciones de las definiciones descritas anteriormente en la presente.

Tabla C

Clase	R^1	R^2	R^6	R^3	R^2 y R^3 juntos	R^7
1b	I	I	I	I	-	-
2b	a	-	-	-	I	I
3b	b	a	I	I	-	-
4b	I	-	-	-	I	I
5b	I	a	I	I	-	-
6b	c	-	-	-	a	g
7b	d	b	g	b	-	-
8b	e	c	g	c	-	-
9b	f	d	-	-	-	-
10b	h	d	-	-	-	-

Otra clase de compuestos es de la fórmula (1) donde:

Q es un enlace sencillo;

R^1 es, C_{1-6} alquilo , C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-7}cicloalquilo, heterociclilo, arilC_{1-3}alquilo, heteroarilC_{1-3}alquilo, C_{3-7}cicloalquilC_{1-3}alquilo, C_{3-7}cicloalquilC_{2-3}alquenilo o C_{3-7}cicloalquilC_{2-3}alquinilo, [cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre C_{1-3}alquilo, hidroxi, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, C_{1-3}alcoxi, C_{1-3}alquil$S(O)_n$- (donde n es 0, 1, 2 ó 3), $R^5CON(R^{5'})$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)$-, $R^{5'}C(O)O$-, $R^{5'}OC(O)$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)N(R^{5'''})$-, $R^5SO_2N(R^{5''})$- y $(R^{5'})(R^{5''})NSO_2$- (donde R^5 es C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halo o ciano; y

$R^{5'}$ y $R^{5''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, C_{1-3}alcoxi, carboxi y ciano o $R^{5'}$ y $R^{5''}$ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado de 4-7 miembros)];

R^2 se selecciona entre heterociclilo, C_{3-7}cicloalquil$(CH_2)_m$– y C_{6-12}policicloalquil$(CH_2)_m$– (donde m es 0, 1 ó 2 y los anillos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^6);

R^3 se selecciona entre hidrógeno, C_{1-4}alquilo, C_{3-5}cicloalquilo y C_{3-5}cicloalquilmetilo (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de fluoro);

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un sistema de anillo mono-, bicíclico o puenteado saturado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual está opcionalmente fusionado a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado donde el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^7;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidroxilo, halo, oxo, carboxi, ciano, trifluorometilo, R^9, R^9O-, R^9CO-, $R^9C(O)O$-, $R^9CON(R^{9'})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})N$-, $R^9S(O)_a$- donde a es 0-2, $R^{9'}OC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})NSO_2$-, $R^9SO_2N(R^{9''})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)N(R^{9'''})$-, fenilo y heteroarilo [donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente fusionados a un fenilo, heteroarilo o a un anillo de 5 ó 6 miembros saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre C_{1-4}alquilo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo, amino, N-C_{1-4}alquilamino, di-N,N-(C_{1-4}alquil)amino, N-C_{1-4}alquilcarbamoílo, di-N,N-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, C_{1-4}alquil$S(O)_r$-, C_{1-4}alquil$S(O)_rC_{1-4}$alquilo (donde r es 0, 1 ó 2)];

R^9 se selecciona independientemente entre C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, C_{1-4}alcoxi, carboxi o ciano;

$R^{9'}$, $R^{9''}$ y $R^{9'''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, C_{1-4}alcoxi, carboxi y ciano);

A es un anillo fenilo o heteroarilo (dicho anillo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo con 1, 2 ó 3 grupos R^{10} y en un átomo de nitrógeno del anillo disponible en un grupo heteroarilo con R^{11});

R^{10} se selecciona independientemente entre C_{1-4}alquilo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo, amino, N-C_{1-4}alquilamino, di-N,N-(C_{1-4}alquil)amino, N-C_{1-4}alquilcarbamoílo, di-N,N-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, C_{1-4}alquil$S(O)_s$-, C_{1-4}alquil$S(O)_s C_{1-4}$alquilo (donde s es 0, 1 ó 2)];

R^{11} es independientemente C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de fluoro;

X es un enlace directo, C_{3-4}cicloalcandiilo, C_{3-4}cicloalcanilideno,-$C(R^{12})(R^{13})$-, -$C(R^{12})(R^{13})C(R^{14})(R^{15})$-, -$CH_2O$- o -$CH_2S(O)_t$- (donde t es 0, 1 ó 2):

Y es un enlace directo, C_{3-4}cicloalcandiilo, C_{3-4}cicloalcanilideno,-$C(R^{16})(R^{17})$- o -$C(R^{18})(R^{19})C(R^{20})(R^{21})$-;

donde R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

otra clase más de compuestos es de la fórmula (1) donde:

Q es un enlace sencillo;

R^1 es C_{1-6} alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-7}cicloalquilo, heterociclilo, arilC_{1-3}alquilo, heteroarilC_{1-3}alquilo, C_{3-7}cicloalquilC_{1-3}alquilo, C_{3-7}cicloalquilC_{2-3}alquenilo o C_{3-7}cicloalquilC_{2-3}alquinilo, [cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre C_{1-3}alquilo, hidroxi, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, C_{1-3}alcoxi, C_{1-3}alquil$S(O)_n$- (donde n es 0, 1, 2 ó 3), $R^5CON(R^{5'})$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)$-, $R^{5'}C(O)O$-, $R^{5'}OC(O)$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)N(R^{5'''})$-, $R^5SO_2N(R^{5''})$- y $(R^{5'})(R^{5''})NSO_2$- (donde R^5 es C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halo o ciano; y

$R^{5'}$ y $R^{5''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, C_{1-3}alcoxi, carboxi y ciano o $R^{5'}$ y $R^{5''}$ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado de 4-7 miembros)];

R^2 se selecciona entre heterociclilo, C_{3-7}cicloalquil$(CH_2)_m$- y C_{6-12}policicloalquil$(CH_2)_m$- (donde m es 0, 1 ó 2 y los anillos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^6);

R^3 se selecciona entre hidrógeno, C_{1-4}alquilo, C_{3-5}cicloalquilo y C_{3-5}cicloalquilmetilo (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de fluoro);

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un sistema de anillo mono-, bicíclico o puenteado saturado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual está opcionalmente fusionado a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado donde el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^7;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidroxilo, halo, oxo, carboxi, ciano, trifluorometilo, R^9, R^9O-, R^9CO-, $R^9C(O)O$-, $R^9CON(R^{9'})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})N$-, $R^9S(O)_a$- donde a es 0-2, $R^{9'}OC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})NSO_2$-, $R^9SO_2N(R^{9''})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)N(R^{9'''})$-, fenilo y heteroarilo [donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente fusionados a un fenilo, heteroarilo o a un anillo de 5 ó 6 miembros saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre C_{1-4}alquilo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo, amino, N-C_{1-4}alquilamino, di-N,N-(C_{1-4}alquil)amino, N-C_{1-4}alquilcarbamoílo, di-N,N-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, C_{1-4}alquil$S(O)_r$-, C_{1-4}alquil$S(O)_rC_{1-4}$alquilo (donde r es 0, 1 ó 2)];

R^9 se selecciona independientemente entre C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, C_{1-4}alcoxi, carboxi o ciano;

$R^{9'}$, $R^{9''}$ y $R^{9'''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1,2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, C_{1-4}alcoxi , carboxi y ciano);

A es un anillo fenilo o heteroarilo (dicho anillo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo con 1, 2 ó 3 grupos R^{10} y en un átomo de nitrógeno del anillo disponible en un grupo heteroarilo con R^{11});

R^{10} se selecciona independientemente entre C_{1-4}alquilo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo, amino, N-C_{1-4}alquilamino, di-N,N-(C_{1-4}alquil)amino, N-C_{1-4}alquilcarbamoílo, di-N,N-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, C_{1-4}alquil$S(O)_s$-, C_{1-4}alquil$S(O)_sC_{1-4}$alquilo (donde s es 0, 1 ó 2)];

R^{11} es independientemente C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de fluoro;

donde X es un enlace directo y

Y es un enlace directo, C_{3-4}cicloalcandiilo, C_{3-4}cicloalcanilideno,-$C(R^{16})(R^{17})$- o -$C(R^{18})(R^{19})C(R^{20})(R^{21})$-; o

X es un enlace directo, C_{3-4}cicloalcandiilo, C_{3-4}cicloalcanilideno,-$C(R^{12})(R^{13})$-, -$C(R^{12})(R^{13})C(R^{14})(R^{15})$-, -$CH_2O$- o -$CH_2S(O)_t$- (donde t es 0, 1 ó 2) y

Y es un enlace directo;

donde R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra clase más de compuestos es de la fórmula (1) donde:

Q es un enlace sencillo;

R^1 es, C_{1-6} alquilo , C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-7}cicloalquilo, heterociclilo, arilC_{1-3}alquilo, heteroarilC_{1-3}alquilo, C_{3-7}cicloalquilC_{1-3}alquilo, C_{3-7}cicloalquilC_{2-3}alquenilo o C_{3-7}cicloalquilC_{2-3}alquinilo, [cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre C_{1-3}alquilo, hidroxi, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, C_{1-3}alcoxi, C_{1-3}alquil$S(O)_n$- (donde n es 0, 1, 2 ó 3), $R^5CON(R^{5'})$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)$-, $R^{5'}C(O)O$-, $R^{5'}OC(O)$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)N(R^{5'''})$-, $R^5SO_2N(R^{5''})$- y $(R^{5'})(R^{5''})NSO_2$- (donde R^5 es C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halo o ciano; y

$R^{5'}$ y $R^{5''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, C_{1-3}alcoxi, carboxi y ciano o $R^{5'}$ y $R^{5''}$ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado de 4-7 miembros)];

R^2 se selecciona entre heterociclilo, C_{3-7}cicloalquil$(CH_2)_m$- y C_{6-12}policicloalquil$(CH_2)_m$- (donde m es 0, 1 ó 2 y los anillos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^6);

R^3 se selecciona entre hidrógeno, C_{1-4}alquilo, C_{3-5}cicloalquilo y C_{3-5}cicloalquilmetilo (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de fluoro);

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un sistema de anillo mono-, bicíclico o puenteado saturado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual está opcionalmente fusionado a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o

insaturado donde el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^7;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidroxilo, halo, oxo, carboxi, ciano, trifluorometilo, R^9, R^9O-, R^9CO-, $R^9C(O)O$-, $R^9CON(R^{9'})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})N$-, $R^9S(O)_a$- donde a es 0-2, $R^{9'}OC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})NSO_2$-, $R^9SO_2N(R^{9''})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)N(R^{9'''})$-, fenilo y heteroarilo [donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente fusionados a un fenilo, heteroarilo o a un anillo de 5 ó 6 miembros saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre C_{1-4}alquilo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo, amino, N-C_{1-4}alquilamino, di-N,N-(C_{1-4}alquil)amino, N-C_{1-4}alquilcarbamoílo, di-N,N-(C_{1-4}alquilo)carbamoílo, C_{1-4}alquil$S(O)_r$-, C_{1-4}alquil$S(O)_rC_{1-4}$alquilo (donde r es 0, 1 ó 2)];

R^9 se selecciona independientemente entre C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, C_{1-4}alcoxi, carboxi o ciano;

$R^{9'}$, $R^{9''}$ y $R^{9'''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1,2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, C_{1-4}alcoxi, carboxi y ciano);

A es un anillo fenilo o heteroarilo (dicho anillo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo con 1, 2 ó 3 grupos R^{10} y en un átomo de nitrógeno del anillo disponible en un grupo heteroarilo con R^{11});

R^{10} se selecciona independientemente entre C_{1-4}alquilo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo, amino, N-C_{1-4}alquilamino, di-N,N-(C_{1-4}alquil)amino, N-C_{1-4}alquilcarbamoílo, di-N,N-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, C_{1-4}alquil$S(O)_s$-, C_{1-4}alquil$S(O)_sC_{1-4}$alquilo (donde s es 0, 1 ó 2)];

R^{11} es independientemente C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de fluoro;

X es un enlace directo;

Y es un enlace directo, C_{3-4}cicloalcandiilo, C_{3-4}cicloalcanilideno,-$C(R^{16})(R^{17})$- o -$C(R^{18})(R^{19})C(R^{20})(R^{21})$-; o

X es un enlace directo, C_{3-4}cicloalcandiilo, C_{3-4}cicloalcanilideno,-$C(R^{12})(R^{13})$-, -$C(R^{12})(R^{13})C(R^{14})(R^{15})$-, -$CH_2O$- o -$CH_2S(O)_t$- (donde t es 0, 1 ó 2) y

Y es un enlace directo;

donde R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto de la invención, los compuestos adecuados de la invención son uno o más de cualquiera de los ejemplos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En otro aspecto de la invención, los compuestos adecuados de la invención son uno o más de cualquiera de los siguientes, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:

ácido 4-[4-[[(1S,3R)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(1-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(N-ciclohexil-N-metilcarbamoil))-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(oxan-4-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[5-propilsulfanil-4-[3-[2-(trifluorometil)fenil]pirrolidino-1-carbonil]pirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-ciclopropilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclopropilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(1-adamantilcarbamoil)-5-ciclopropilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(ciclohexilmetilcarbamoil)-5-ciclopropilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[5-ciclopropil-4-[(4-hidroxi-1-adamantil)carbamoil]pirazol-1-il]]benzoico;

ácido 2-[4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]fenil]acético;

ácido 2-[4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]fenil]acético;

ácido 4-(4-ciclohexilcarbamoil-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil)benzoico;

ácido 3-(4-ciclohexilcarbamoil-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil)benzoico;

ácido 3-[4-(adamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil]benzoico;

ácido 4-[4-(adamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil]benzoico;

ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico;

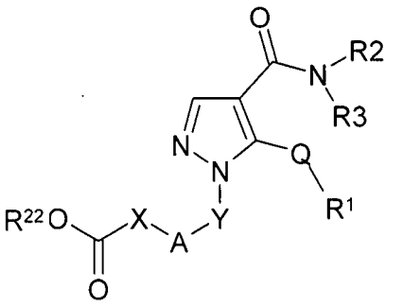
ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-(1-metilciclopropil)pirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-etilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propan-2-ilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclobutilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-metilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-(5-*tert*-butil-4-(ciclohexilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)benzoico;
ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(1-adamantilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[5-ciclohexilsulfanil-4-[(5-hidroxi-2-adamantil)carbamoil]pirazol-1-il]]benzoico;
ácido 4-[5-ciclohexilsulfanil-4-[[5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]pirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;
4-[4-(1-adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo;
4-[5-ciclopentilsulfanil-4-[[(1R,3S)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]pirazol-1-il]benzoato de metilo;
ácido 4-[4-[[5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[5-cicloheptilsulfanil-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-etilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-metilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(5-metanosulfoniladamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]-2-metoxibenzoico;
ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]-3-metilbenzoico;
ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]-2-(trifluorometil)benzoico; o
ácido 4-[4-(adamantan-2-ilcarbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzoico;

Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dicho proceso [donde los grupos variables son, a menos que se indique lo contrario, como se definen en la fórmula (1)] comprende uno cualquiera de los siguientes procesos a) o b):

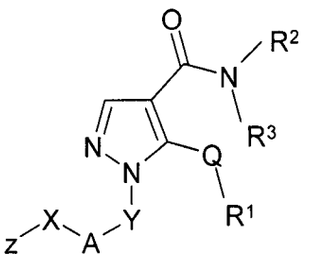
a) hidrólisis de un éster de la fórmula (2):



(2)

donde R^{22} es un grupo alquilo o arilo; o

b) convertir Z en un compuesto de la fórmula (3):



(3)

en un grupo carboxi, donde Z es un grupo funcional que se puede convertir en un ácido carboxílico;

y después de esto, si fuera necesario o deseable:

i) convertir un compuesto de la fórmula (1) en otro compuesto de la fórmula (1);

ii) eliminar cualquier grupo protector;

iii) resolver los enantiómeros;

iv) formar una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

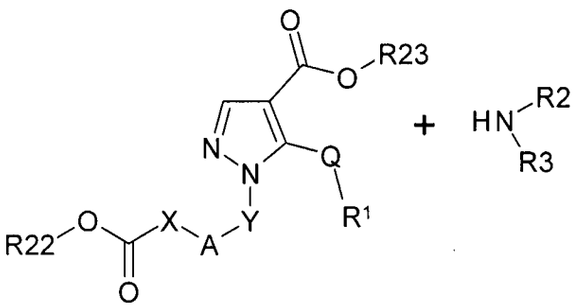
Los ejemplos de conversiones de un compuesto de la fórmula (1) en otro compuesto de la fórmula (1), con las que estarán familiarizados los expertos en la materia, incluyen interconversiones de grupos funcionales, tales como hidrólisis, hidrogenación, hidrogenólisis, oxidación o reducción, y/o funcionalización posterior mediante reacciones estándares, tales como reacciones de acoplamiento catalizadas por metales o amidas, o de desplazamiento nucleófilo.

Las condiciones adecuadas para los procesos de a) a b) anteriores son las siguientes:

El proceso a) se puede llevar a cabo en condiciones ácidas o básicas dependiendo de la naturaleza del grupo éster (R^{22}) pero normalmente se pueden llevar a cabo en condiciones

básicas, por ejemplo, con hidróxido sódico acuoso, utilizando un solvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, sin embargo, algunos ésteres pueden requerir ruptura mediante calentamiento convencional o por microondas, por ejemplo, a temperaturas entre 30–100 °C. Los ejemplos de valores adecuados para R^{22} incluyen metilo, etilo, *tert*-butilo, fenilo, bencilo y *para*-metoxibencilo, particularmente metilo o etilo.

Los compuestos de la fórmula (2) se pueden sintetizar mediante procesos de uso común en la materia y normalmente por reacción de un compuesto de la fórmula (4) con un compuesto de la fórmula (5):

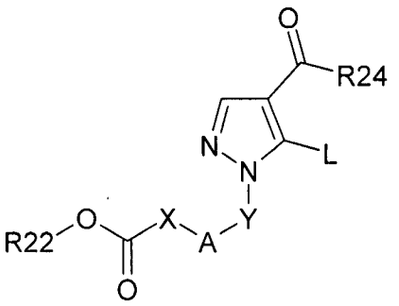


(4) (5)

Tales reacciones se pueden llevar a cabo por tratamiento directo de ésteres con aminas o, de forma alternativa, por hidrólisis del grupo éster R^{23} a un ácido carboxílico intermedio seguida de reacciones de acoplamiento de amidas convencionales. Los expertos en la materia estarán familiarizados con los métodos y las condiciones estándares para la eliminación ortogonal de grupos ésteres, por ejemplo, si R^{22} es etilo y R^{23} es *tert*-butilo, R^{23} se puede eliminar selectivamente en condiciones ácidas.

La formación de amidas se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, tal como diclorometano, por ejemplo, con la adición de un agente de acoplamiento adecuado (o una combinación de agentes) tal como, por ejemplo, HOBT y EDCI, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, trietilamina o *N,N*-diisopropilamina. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente o elevada entre 0-60 °C.

Los compuestos de la fórmula (4) en la cual Q es un átomo de azufre, oxígeno o nitrógeno se pueden sintetizar mediante procesos de uso común en la materia y normalmente por reacción de un compuesto de la fórmula (6) con desplazamiento de un grupo saliente adecuado (L):

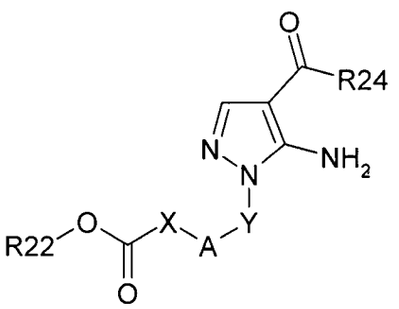


(6)

donde L es un grupo saliente adecuado, por ejemplo, halo o triflato (en particular fluoro o cloro), R^{22} es un grupo alquilo o arilo y R^{24} es $-OR^{23}$ o NR^2R^3.

Los desplazamientos pueden llevarse a cabo, por ejemplo, utilizando un reactivo nucleófilo adecuado, por ejemplo, propanotiol, en un solvente adecuado, tal como DMF, por ejemplo, en presencia de una base apropiada, por ejemplo, hexametildisilazida sódica (NaHMDS). Normalmente, cuando L es cloro, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, sin embargo, algunas reacciones pueden requerir el empleo de calentamiento convencional o por microondas, por ejemplo, a temperaturas entre 30-100 °C.

Se pueden sintetizar compuestos de la fórmula (6) mediante procesos de uso común en la materia y, normalmente, por interconversión de los grupos funcionales de un compuesto de la fórmula (7).



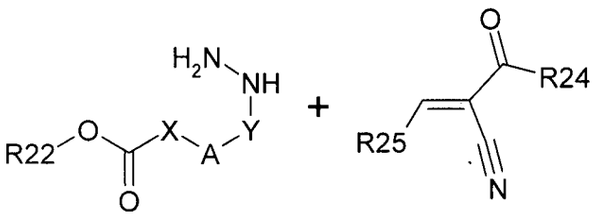
(7)

donde R^{22} es un grupo alquilo o arilo y R^{24} es $-OR^{23}$ o NR^2R^3.

Se conocen en la materia ejemplos de tales procesos y se pueden llevar a cabo utilizando una combinación de reactivos, tales como *tert*-butilnitrito con un haluro de cobre en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo. Normalmente, la reacción se lleva a

cabo a temperatura elevada cuando, por ejemplo, L es cloro, utilizando calentamiento convencional o por microondas, por ejemplo, a temperaturas entre 60-100°C.

Los compuestos de la fórmula (7) se pueden sintetizar mediante procesos de uso común en la materia y, normalmente, por reacción de una hidrazina de la fórmula (8) con un éter enólico de la fórmula (9).

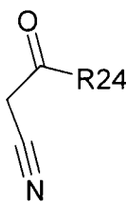


(8) (9)

donde R^{22} es un grupo alquilo o arilo, R^{24} es $-OR^{23}$ o NR^2R^3 y R^{25} es un grupo alquilo. En particular, R^{25} es metilo o etilo.

Se conocen en la materia ejemplos de tales procesos y, normalmente, se llevan a cabo utilizando un en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, etanol, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, DIPEA. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura elevada, usando calentamiento convencional o por microondas, por ejemplo, a temperaturas entre 60-100 °C. Las hidrazinas de la fórmula (8) están descritas en la bibliografía química o se pueden sintetizar utilizando métodos estándares con los que estarán familiarizados los expertos en la materia.

Se pueden sintetizar compuestos de la fórmula (9) mediante procesos de uso común en la materia y, normalmente, por funcionalización de un cetonitrilo de la fórmula (10).



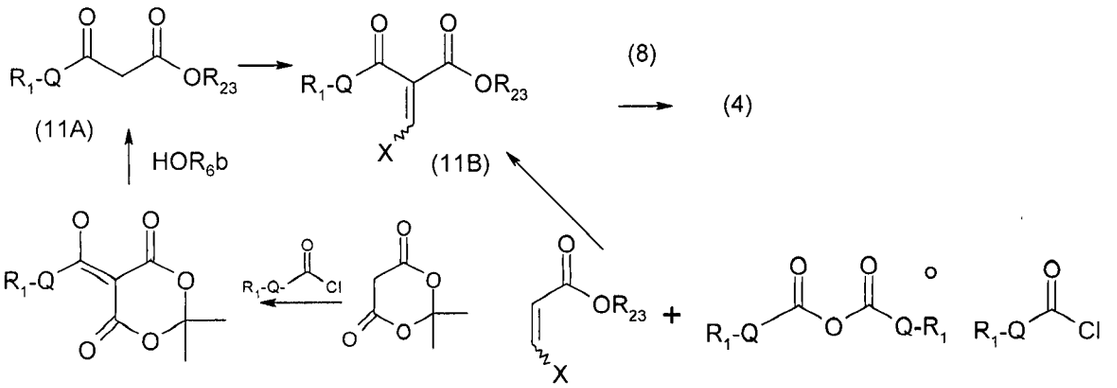
(10)

donde R^{24} es $-OR^{23}$ o NR^2R^3.

Se conocen ejemplos de tales procesos en la materia y, normalmente, se llevan a cabo utilizando una combinación de reactivos, por ejemplo, anhídrido acético puro y ortoformato de trietilo. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura elevada, usando calentamiento convencional o por microondas, por ejemplo, a temperaturas entre 60-

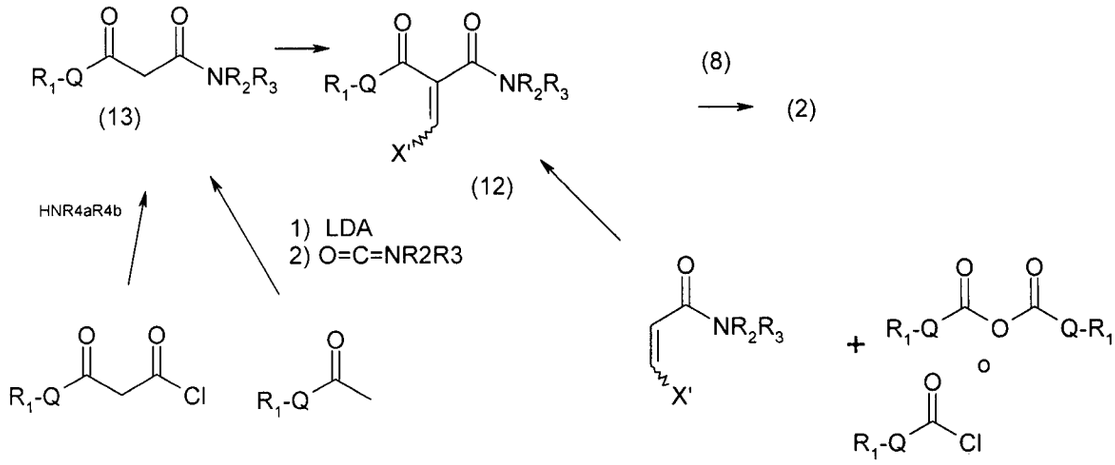
100 °C. Los cetonitrilos de la fórmula (10) están descritos en la bibliografía química o se pueden sintetizar utilizando métodos estándares con los que estarán familiarizados los expertos en la materia.

También se pueden preparar compuestos de la fórmula (4) en la cual Q es un enlace sencillo mediante procesos de uso común en la materia y, normalmente, implican la formación de un cetoéster funcionalizado de la fórmula (11B), donde X representa dialquilamino (tal como dimetilamino) o alcoxi inferior (tal como metoxi o etoxi), y reacción posterior con hidrazinas de la fórmula (8).



Los cetoésteres de la fórmula (11B) están descritos en la bibliografía química o se pueden preparar utilizando condiciones estándares con las cuales estarán familiarizados los expertos en la materia, que incluyen por reacción de un cloruro de ácido con el ácido de Meldrum (véase, por ejemplo, *J. Org. Chem.* **2001**, 26, 6756) en un solvente inerte, tal como diclorometano, en presencia de una base, tal como piridina, seguida de la reacción del intermedio resultante con un alcohol HOR^{23} (véase, por ejemplo, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2087).

También se pueden preparar compuestos de la fórmula (2) en la cual Q es un enlace sencillo mediante procesos de uso común en la materia y, normalmente, implican la formación de una cetoamida funcionalizada de la fórmula (12), donde X' representa dialquilamino (tal como dimetilamino) o alcoxi inferior (tal como metoxi o etoxi), y reacción posterior con hidrazinas de la fórmula (8).

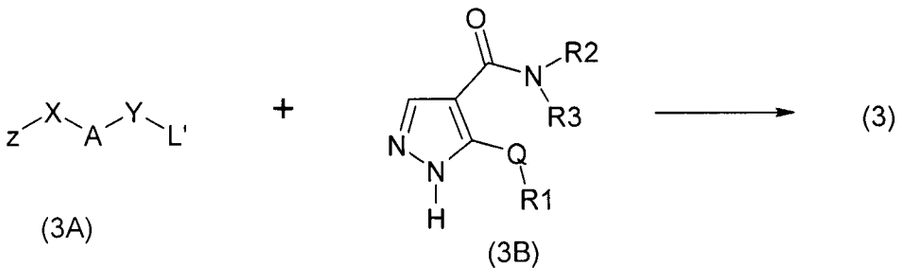


Las cetoamidas de la fórmula (13) están descritas en la bibliografía química o se pueden preparar utilizando condiciones estándares con las que estarán familiarizados los expertos en la materia, que incluyen por reacción con una amina con un cloruro de ácido adecuado, opcionalmente preparado *in situ* a partir del ácido correspondiente, o por reacción de un anión enolato, generado por tratamiento de una cetona con una base fuerte (tal como LDA), con un isocianato apropiado.

Un ejemplo del proceso b) es la conversión de un haluro de arilo en un ácido arilcarboxílico mediante el uso de una carbonilación catalizada por un metal. Se conocen en la materia ejemplos de tales procesos y se llevan a cabo en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, etanol/dioxano, utilizando un catalizador adecuado o una combinación de catalizadores, por ejemplo, el catalizador de Herrmann junto con la sal de Fu en presencia de una fuente adecuada de monóxido de carbono, por ejemplo, hexacarbonilo de molibdeno o CO gaseoso normalmente en presencia de una base adecuada o una combinación de bases, por ejemplo, DMAP/DIPEA. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a temperatura elevada, usando calentamiento convencional o por microondas, por ejemplo, a temperaturas entre 100-180 °C. Los expertos en la materia se darán cuenta de que la elección de solvente dependerá de la naturaleza del producto aislado, por ejemplo, los solventes alcohólicos tenderán a producir el aislamiento del éster el cual se puede eliminar posteriormente durante el tratamiento de la reacción para dar el ácido apropiado. Los expertos en la materia también apreciarán que los compuestos de la fórmula (3) se pueden obtener mediante todos los métodos utilizados para describir la síntesis de los compuestos de la fórmula (2).

Además, un compuesto de la fórmula (3) se puede preparar:

por reacción de un resto funcionalizado adecuado de la fórmula (3A) con un pirazol sin sustituir en la posición N de la fórmula (3B) para obtener el precursor de la fórmula (3).



(3A) (3B)

donde L' es un grupo saliente que se puede desplazar mediante una reacción SN2 (cuando Y se une a través de un carbono sp3 al anillo) o una reacción SNAr (cuando Y se une a través de un carbono sp2 al anillo; opcionalmente catalizada por catalizadores de metales de transición apropiados, por ejemplo, desplazamientos de Buchwald) y que comprende opcionalmente la desprotonación del pirazol (3B) por parte de una base tal como t-butóxido de potasio. L' es un grupo saliente tal como cloro, bromo o yodo.

Las reacciones descritas anteriormente se pueden llevar a cabo en condiciones estándares con las que estará familiarizado un experto en la materia. Los intermedios descritos anteriormente se comercializan, son conocidos en la materia o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos y/o mediante los procedimientos descritos anteriormente.

Se podrá notar que ciertos de los diferentes sustituyentes en los compuestos de la presente invención pueden ser introducidos por reacciones de sustitución aromática convencionales o se pueden generar mediante modificaciones de los grupos funcionales convencionales antes o inmediatamente después de los procesos mencionados anteriormente, y como tales se incluyen en el aspecto de los procesos de la invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son de uso común en el campo de la química. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y un ácido de Lewis (como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando

un haluro de alquilo y un ácido de Lewis (como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Los ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o el tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

También se podrá notar que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente, puede ser necesario/deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Los expertos en la materia estarán familiarizados con los casos en los que la protección sea necesaria o deseable y con los métodos adecuados para dicha protección. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales conforme con la práctica convencional (véase, a modo de ejemplo, T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Por lo tanto, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxi, puede resultar conveniente proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas anteriormente.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanoílo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo, benciloxicarbonilo, o un grupo aroílo, por ejemplo, benzoílo. Las condiciones de desprotección para los grupos de protección anteriores varían necesariamente con la selección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanoílo o alcoxicarbonilo, o un grupo aroílo se pueden eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o sodio. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo *t*–butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético, y un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio sobre carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloílo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, hidroxilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxi es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanoílo tal como acetilo, un grupo aroílo, por ejemplo, benzoílo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo, bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos de protección anteriores variarán necesariamente con la selección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanoílo o aroílo, se puede eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o sodio. Como alternativa, un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo, puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio sobre carbono.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo, un grupo metilo o un grupo etilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base, tal como hidróxido sódico, o, por ejemplo, un grupo *t*-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o, por ejemplo, un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio sobre carbono.

Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa conveniente de la síntesis usando técnicas convencionales de uso común en el campo de la química.

Como se ha indicado anteriormente en la presente, los compuestos definidos en la presente invención poseen actividad inhibidora de la 11βHSD1. Estas propiedades pueden determinarse usando el siguiente ensayo.

Ensayos

La conversión de cortisona en cortisol esteroideo activo por acción de la actividad oxorreductasa de la 11βHSD1 puede medirse usando un ensayo homogéneo competitivo de fluorescencia con resolución temporal (HTRF) (CisBio International, R&D, Administration and Europe Office, In Vitro Technologies — HTRF® / Bioassays BP 84175, 30204 Bagnols/Cèze Cedex, Francia. Cortisol bulk HTRF kit: N.° de Cat. 62CORPEC).

La evaluación de los compuestos descritos en la presente se realizó usando una enzima 11βHSD1 humana de longitud completa marcada con 6-His en el extremo N expresada en baculovirus (*1). La enzima se purificó a partir de un lisado celular solubilizado con detergente, usando una columna de quelato de cobre. Los inhibidores de

la 11βHSD1 reducen la conversión de cortisona en cortisol, lo cual se identifica por un aumento de la señal, en el ensayo anterior.

Los compuestos a ensayar se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración de 10 mM y se diluyeron adicionalmente en tampón de ensayo que contenía un 1% de DMSO hasta 10 veces la concentración de ensayo final. Posteriormente, los compuestos diluidos se colocaron en placas negras de 384 pocillos (Matrix, Hudson NH, EE. UU.).

El ensayo se realizó en un volumen total de 20 µl que contenía cortisona (Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, 160 nM), glucosa-6-fosfato (Roche Diagnostics, 1 mM), NADPH (Sigma, Poole, Dorset, 100 µM), glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Roche Diagnostics, 12.5 µg/ml), EDTA (Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, 1 mM), tampón de ensayo (K_2HPO_4/KH_2PO_4, 100 mM) pH 7.5, 11βHSD1 recombinante [usando una disolución apropiada para un espectro de ensayo viable - un ejemplo de una disolución adecuada puede ser una disolución de 1 en 1000 de enzima de reserva] más el compuesto de ensayo. Las placas de ensayo se incubaron durante 25 minutos a 37°C, después de lo cual la reacción se detuvo mediante la adición de 10 µl de ácido glicirretínico 0.5 mM junto con cortisol conjugado (XL665 o D2). Posteriormente, se añadieron 10 µl de criptato anticortisol, las placas se cerraron herméticamente y se incubaron durante 6 horas a temperatura ambiente. Se midió la fluorescencia a 665 nm y 620 nm, y se calculó la relación 665 nm:620 nm usando un lector de placas Envision.

Estos datos se utilizaron posteriormente para calcular los valores CI_{50} para cada compuesto (Origin 7.5, Microcal software, Northampton MA, EE. UU.) y/o el % de inhibición para una concentración de 30 □M del compuesto.

*1 The Journal of Biological Chemistry, Vol. 26, N.° 25, págs. 16653 – 16658

Los compuestos de la presente invención muestran normalmente una CI_{50} menor de 30 µM, y preferentemente menor de 5 µM.

Por ejemplo, se obtuvieron los siguientes resultados:

Ej. N.°	CI_{50} (uM)	Ej. N.°	CI_{50} (uM)	Ej. N.°	CI_{50} (uM)	Ej. N.°	CI_{50} (uM)
3	0.012	17	0.004	24	0.005	38	0.007
6	3.505	20	0.006	27	0.008	41	0.003

4	0.034	22	0.008	33	0.009	43	0.185
8	0.161	23	0.004	36	0.004	44	0.005

La siguiente tabla muestra los % de inhibición de la 11-□HSD humana para una concentración de ensayo de 30 □M del compuesto:

Ej. N.°	% inhibición a 30 μM	Ej. N.°	% inhibición a 30 μM	Ej. N.°	% inhibición a 30 μM	Ej. N.°	% inhibición a 30 μM
1	91	13	96	25	90	37	94
2	93	14	89	26	100	38	91
3	105	15	92	27	95	39	98
4	114	16	91	28	87	40	99
5	90	17	95	29	91	41	91
6	80	18	89	30	91	42	94
7	91	19	90	31	105	43	97
8	94	20	90	32	103	44	94
9	78	21	91	33	97	45	94
10	84	22	98	34	100	46	98
11	82	23	102	35	94	47	90
12	92	24	104	36	89		

La biodisponibilidad oral de los compuestos de la invención se puede determinar como sigue:

Determinación de la biodisponibilidad en estudios PK

Los compuestos se suministran por vía intravenosa en dosis de 2 mg/kg (2 ml/kg) y oralmente en dosis de 5 mg/kg (5 ml/kg) en una formulación al 25% de HPBCD en tampón de Sorensen, pH 5.5. Se toman muestras de sangre (200 ul) antes de la dosis, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 y 24 h tras la dosis para ambas vías, y el plasma se prepara por centrifugación. Las muestras de plasma se analizan como se indica a continuación. Los parámetros PK (eliminación, volumen de distribución, biodisponibilidad, fracción

absorbida, etc.) se calculan mediante métodos de PK estándares empleando un software de PK apropiado (WinNon-Lin).

Bioanálisis de muestras de plasma

Las directrices descritas son para la preparación manual de las muestras de plasma después de la dosificación de un solo compuesto o casete de compuestos del proyecto para todas las especies PK usadas dentro del descubrimiento DMPK. Se describen el análisis por acceso libre (LC-MS/MS) o las aproximaciones manuales (LC–MS).

Contenido

1. Materiales
2. Método genérico de extracción
3. Lista de muestras de ejemplo empleando una disposición de placas genérica
4. Programa de acceso libre por lotes y control del sistema
5. Criterios de aceptación para dar de paso los lotes

1. Materiales

Solventes: metanol, acetonitrilo y DMSO

Agua: Purificada o de grado HPLC

Placas de 1 ml de 96 pocillos planas o tubos eppendorf

Placas de 2 ml de profundidad de 96 pocillos con tapas

Blanco de plasma (control)

2. Método genérico de extracción

Solubilizar el compuesto o compuestos hasta una concentración de 1 mg/ml usando DMSO teniendo en cuenta factores salinos si los hubiera. Se puede utilizar el patrón o patrones de DMSO para preparar todas las muestras de calibración y de control de calidad (CC):

2.i Análisis de un solo compuesto

2.i.a Preparación de las muestras de calibración y de CC:

1. Preparar las soluciones estándares como sigue:

Patrón diluido ng/ml	Volumen de metanol ml	Volumen de patrón ml	Conc. estándar ng/ml	Conc. en plasma tras la dilución ng/ml
1 mg/ml	0.9	0.1	100 000	10 000
100 000	0.5	0.5	50 000	5000

Patrón diluido	Volumen de metanol	Volumen de patrón	Conc. estándar	Conc. en plasma tras la dilución
50 000	0.75	0.5	20 000	2000
20 000	0.5	0.5	10 000	1000
10 000	0.5	0.5	5000	500
5 000	2	0.5	1000	100
1 000	0.5	0.5	500	50
500	0.75	0.5	200	20
200	0.5	0.5	100	10
100	0.5	0.5	50	5
50	0.5	0.5	10	1

2. Transferir 50 ul de blanco de plasma a una pocillo de una placa de 1ml de 96 pocillos (pocillo plano).
3. Transferir 5 ul de cada una de las soluciones estándares al resto de los pocillos de la placa.
4. Añadir 5 ul de blanco de plasma a cada uno de estos pocillos.
5. Para generar las muestras de CC, añadir tres alícuotas de 5 ul de las soluciones estándares de 100 ng/ml, 1000 ng/ml y 10 000 ng/ml a la placa (3 CC para cada concentración).
6. Añadir 50 ul de blanco de plasma a cada una de estas.
7. Transferir 50 ul de cada muestra PK a la placa de 1ml de 96 pocillos.
8. Añadir 5 ul de metanol (- compuesto) a cada una de las muestras PK.
9. Asegurarse de que todas las formulaciones de dosificación se mezclen bien con un mezclador de vórtice.
10. Diluir las formulaciones de dosificación intravenosa (IV) y oral (PO) de la concentración esperada hasta 10 ug/ml en metanol. (Por ejemplo, una formulación preparada para una concentración esperada de 2 mg/ml se diluiría 1:200 para dar una solución de 10 ug/ml).
11. Añadir 6 alícuotas x 50 ul de plasma a la placa. Añadir 5 ul de la formulación IV diluida a tres de los pocillos, repetir con la formulación PO y los 3 pocillos restantes.

12. Precipitar las proteínas añadiendo 100 ul de acetonitrilo que contiene un estándar interno relacionado con el proyecto (1 ug/ml) para todas las muestras de calibración, CC, PK y de formulación.
13. Mezclar con un mezclador de vórtice la placa antes de la centrifugación a 4000 g durante10 minutos.
14. Transferir 100 ul del sobrenadante a los pocillos de una placa de 2 ml de 96 pocillos (ver el mapa de placa siguiente). Deben tomarse precauciones para no perturbar el precipitado.
15. Añadir ~1.5 ml de 50:50 metanol: agua dentro del último pocillo.
16. Para el análisis en sistemas de triple cuádruplo: añadir 400 ul de agua (grado HPLC) a cada muestra. Mezclar suavemente.
17. Añadir 100 ul del patrón de 100 000 ng/ml de cada una de las soluciones estándares a la placa de 2 ml y añadir 900 ul de agua. Añadir una muestra del estándar interno a otro pocillo (ver mapa de la placa). *Estas son para el ajuste del compuesto (denominadas en el mapa de la placa como soluciones de ajuste).*
18. Para el análisis en sistemas de plataforma: añadir 100 ul de agua (grado HPLC) a cada muestra. Mezclar suavemente.
19. Ajustar manualmente todos los compuestos usando las soluciones de compuesto preparadas con una concentración de 5000 ng/ml (añadir 100 ul de las soluciones estándares de 50 000 ng/ml a 900 ul de agua).

2.ii Análisis de dosis en casete

2.iia Preparación de las muestras de calibración y de CC:

Nota: Para la dosificación en casete, la cantidad de metanol requerida para diluir el patrón de 1 mg/ml se ajustará de acuerdo con el número de compuestos presentes.

1. Añadir 100 ul de cada patrón requerido de 1 mg/ml a un vial.
2. Añadir el volumen requerido de metanol para obtener un volumen total de 1 ml.
3. Realizar todos los pasos restantes como para el análisis de un solo compuesto (pasos 2 –16 anteriores).

2.iii En casos en los que las muestras PK excedan el límite superior de cuantificación (ULOQ):

1. Preparar una curva de calibración adicional y muestras de CC como se indicó anteriormente (pasos 1 – 6).

2. Transferir <50 ul (p. ej., 25 ul) de las muestras PK que excedan el ULOQ.
3. Añadir suficiente plasma de control a estas muestras para obtener un volumen de plasma final de 50 ul. Tome nota de la dilución realizada.
4. Transferir 50 ul de todas las muestras PK restantes.
5. Preparar todas las muestras de formulación y extraer todas las muestras como se describió anteriormente. (pasos 8 – 16).

Nota: Las concentraciones anteriores empleadas para generar la curva de calibración pueden ser revisadas, sin embargo, debe tenerse precaución para evitar la saturación de la columna de HPLC o el equipo de MS. Por esta razón se recomienda la dilución de las muestras PK.

2.iv En los casos de pobre sensibilidad (límite mínimo de cuantificación (LLOQ) alto).

Nota: Se opta por un LLOQ alto cuando la mayoría de las concentraciones en plasma quedan por debajo del límite mínimo de cuantificación o cuando el LLOQ es mayor de 10 ng/ml. Los métodos siguientes deberían ser aplicados cuando se presenta alguno de estos casos.

De acuerdo con un aspecto más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de los ejemplos, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente en la presente asociado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elíxires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, pomadas, geles, o suspensiones o soluciones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal). En general, se prefieren las composiciones en una forma adecuada para uso oral.

Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales de uso común en la materia. De este modo, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación en comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato sódico, fosfato cálcico o carbonato cálcico, agentes de granulación o disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimidos pueden estar recubiertas o no recubiertas, ya sea para modificar su disgregación y la posterior absorción del principio activo en el tracto digestivo, o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, usando en cualquiera de los casos agentes de recubrimiento y procedimientos convencionales de uso común en la materia.

Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma de polvo finamente dividido, junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos con un hexitol, tales como monooleato de sorbitol polioxietilénico, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos con un hexitol, tales como monooleato de sorbitol polioxietilénico, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos con anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietilénico. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como *p*–hidroxibenzoato de etilo o propilo,

antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco), o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y los agentes saborizantes se pueden añadir para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua, generalmente contienen el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones oleoacuosas. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas de origen natural, tales como goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos con anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán), y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de sorbitán polioxietilénico. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente emoliente, un conservante, un saborizante y/o un colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa estéril inyectable, que se puede formular según procedimientos conocidos

usando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente atóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butanediol.

Las composiciones para la administración por inhalación pueden estar en forma de un aerosol a presión convencional, diseñado para administrar el principio activo ya sea como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o como microgotas líquidas. Se pueden usar propelentes convencionales de aerosoles, tales como hidrocarburos o hidrocarburos fluorados volátiles, y el dispositivo que contiene el aerosol se diseña convenientemente para administrar una cantidad regulada de principio activo.

Para obtener más información sobre la formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma farmacéutica variará necesariamente según el huésped tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral en humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0.5 mg a 2 g del principio activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas farmacéuticas unitarias generalmente contendrán de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. Para obtener más información sobre las vías de administración y los regímenes de dosificación, se remite al lector al Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Se ha descubierto que los compuestos definidos en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, son inhibidores de la 11βHSD1 eficaces y, por consiguiente, tienen valor en el tratamiento de patologías asociadas con el síndrome metabólico.

Se debe sobreentender que cuando en la presente se utiliza la expresión "síndrome metabólico", se hace referencia al síndrome metabólico como se define en 1) y/o 2) o en cualquier otra definición reconocida para este síndrome. Los sinónimos de "síndrome metabólico" usados en el campo incluyen síndrome de Reaven, síndrome de resistencia a la

insulina y síndrome X. Debe apreciarse que cuando en la presente se utiliza la expresión "síndrome metabólico" también se hace referencia al síndrome de Reaven, síndrome de resistencia a la insulina y síndrome X.

De acuerdo con un aspecto más de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente en la presente para usar en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Por tanto, de acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente en la presente para usar como un medicamento.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente en la presente en la preparación de un medicamento para usar en la producción de un efecto inhibidor de la 11βHSD1 en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

Cuando se hace referencia a la producción de o para producir un efecto inhibidor adecuado de la 11βHSD1 se hace referencia al tratamiento del síndrome metabólico. Como alternativa, cuando se hace referencia a la producción de un efecto inhibidor de la 11βHSD1 se hace referencia al tratamiento de diabetes, obesidad, hiperlipidemia, hiperglucemia, hiperinsulinemia o hipertensión. En particular, obesidad y diabetes. Como alternativa, cuando se hace referencia a la producción de un efecto inhibidor de la 11βHSD1 se hace referencia al tratamiento de glaucoma, osteoporosis, tuberculosis, demencia, trastornos cognitivos o depresión.

Como alternativa, cuando se hace referencia a la producción de un efecto inhibidor de la 11βHSD1, se hace referencia al tratamiento de trastornos cognitivos, tal como para mejorar la capacidad cognitiva de un individuo, por ejemplo, mediante una mejora de la fluidez verbal, memoria verbal o memoria lógica, o para el tratamiento de trastornos cognitivos leves. Véanse, por ejemplo, el documento WO03/086410 y las referencias contenidas en éste, y Proceedings of National Academy of Sciences (PNAS), 2001, 98(8), 4717-4721.

Como alternativa, cuando se hace referencia a la producción de un efecto inhibidor de la 11βHSD1 se hace referencia al tratamiento de, retraso de la aparición de y/o

reducción del riesgo de padecer aterosclerosis – véase, por ejemplo, J. Experimental Medicine, 2005, 202(4), 517-527.

Como alternativa, cuando se hace referencia a la producción de un efecto inhibidor de la 11βHSD1 se hace referencia al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y/o trastornos neurodegenerativos.

De acuerdo con una característica más de este aspecto de la invención, se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de la 11βHSD1 en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Aparte de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y normalización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para evaluar los efectos de los inhibidores de la 11βHSD1 en animales de laboratorio, tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

La inhibición de la 11βHSD1 descrita en la presente puede aplicarse como terapia única o puede implicar, además del objeto de la presente invención, una o más sustancias y/o tratamientos distintos. Tal tratamiento conjunto se puede conseguir por medio de la administración simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. El tratamiento simultáneo puede ser en un único comprimido o en comprimidos separados. Por ejemplo, los agentes que podrían administrarse junto con inhibidores de la 11βHSD1, particularmente los de la presente invención, pueden incluir las siguientes categorías de tratamiento principales:

1) Insulina y análogos de la insulina;

2) Secretagogos de la insulina incluidos sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida, glipizida), reguladores de la glucosa prandial (por ejemplo, repaglinida, nateglinida), agonistas del péptido semejante a glucagón 1 (agonista del GLP1) (por ejemplo, exenatida, liraglutida) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (inhibidores de la DPP-IV);

3) Agentes de sensibilización a la insulina que incluyen agonistas de PPARγ (por ejemplo pioglitazona y rosiglitazona);

4) Agentes que suprimen la producción de la glucosa hepática (por ejemplo, metformina);

5) Agentes diseñados para reducir la absorción de la glucosa del intestino (por ejemplo, acarbosa);

6) Agentes diseñados para tratar complicaciones de una hiperglucemia prolongada; por ejemplo, inhibidores de la aldosa reductasa.

7) Otros agentes antidiabéticos que incluyen inhibidores de la fosfotirosina fosfatasa, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, antagonistas del receptor de glucagón, activadores de la glucoquinasa, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa, inhibidores de glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa.

8) Agentes antiobesidac (por ejemplo, sibutramina y orlistat);

9) Agentes antidislipidemia, tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas, por ejemplo, pravastatina); agonistas del PPARα (fibratos, por ejemplo, gemfibrozil); secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina); inhibidores de la absorción de colesterol (estanoles vegetales, inhibidores sintéticos); inhibidores de la absorción de ácidos biliares del íleon (IBATi), inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol y ácido nicotínico y análogos (niacina y formulaciones de liberación lenta);

10) Agentes antihipertensivos, tales como bloqueadores β (p. ej., atenolol, inderal); inhibidores de la ECA (p. ej., lisinopril); antagonistas del calcio (p. ej., nifedipina); antagonistas de los receptores de la angiotensina (p. ej., candesartán), antagonistas α y agentes diuréticos (p. ej., furosemida, benzotiazida);

11) Moduladores de la hemostasis, tales como agentes antitrombóticos, activadores de la fibrinolisis y agentes antiplaquetarios; antagonistas de la trombina; inhibidores del factor Xa; inhibidores del factor VIIa; agentes antiplaquetarios (p. ej., aspirina, clopidogrel); anticoagulantes (heparina y análogos de bajo peso molecular, hirudina) y warfarina;

12) Agentes antiinflamatorios, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroides (p. ej., aspirina) y agentes antiinflamatorios esteroides (p. ej., cortisona); y

13) Agentes que previenen la reabsorción de la glucosa por parte del riñón (inhibidores de la SGLT).

También se aplica a lo anterior otras características de la fabricación de medicamentos, composiciones farmacéuticas, procesos, métodos y usos, las realizaciones preferidas y alternativas de los compuestos de la invención descritos en la presente.

Ejemplos

La invención se ilustra a continuación mediante los siguientes ejemplos, en los cuales, a menos que se indique lo contrario:

(i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a la temperatura del recinto o ambiente, o sea, a una temperatura en el intervalo de 18-25 °C y en atmósfera de gas interte, tal como argón;

(ii) la evaporación del solvente se llevó a cabo utilizando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4000 Pa; 4.5-30 mmHg) con una temperatura del baño de hasta 60 °C;

(iii) cromatografía significa cromatografía ultrarrápida en gel de sílice;

(iv) en general, el curso de las reacciones fue seguido por TLC y los tiempos de reacción se dan a título meramente ilustrativo;

(v) los rendimientos se dan a título meramente ilustrativo y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante el desarrollo de procesos diligentes; las preparaciones se repitieron si se requería más material;

(vi) cuando se dan, los datos de RMN (^{1}H) están en forma de valores delta para los protones diagnósticos principales, dados en partes por millón (ppm) relativos al tetrametilsilano (TMS), determinados a 300 ó 400 MHz (a menos que se indique lo contrario) utilizando perdeuterio dimetilsulfóxido (DMSO-d_6) como solvente, a menos que se indique lo contrario; las multiplicidades de los picos representan lo siguiente: s, singlete; d, doblete; dd, doble doblete; dt, doble triplete; dm, doble multiplete; t, triplete, m, multiplete; a, ancho;

(vii) los símbolos químicos gozan de sus significados habituales; se utilizan los símbolos y las unidades del SI;

(viii) las proporciones de solventes se dan en términos de volumen: volumen (v/v);

(ix) los espectros de masas (MS) se realizaron con una energía electrónica de 70 electronvoltios en el modo de ionización química (CI) utilizando una muestra de exposición directa; donde se indique la ionización se consiguió por impacto electrónico (EI), bombardeo con átomos rápidos (FAB) o electronebulización (ESP); se dan los valores para m/z; generalmente, se presentan solo los iones que indican la masa de partida;

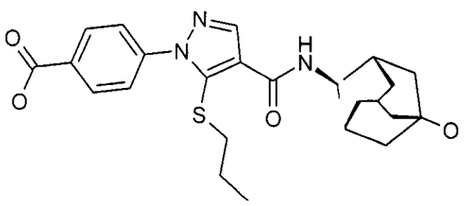
(x) Puede que se utilicen las siguientes abreviaturas a continuación o en la sección anterior acerca de los procesos en la presente:

Et_2O	dietiléter

DMF	dimetilformamida
DCM	diclorometano
DME	1,2–dimetoxietano
MeOH	metanol
EtOH	etanol
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
DMSO	dimetilsulfóxido
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
EDCI (EDAC)	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
EtOAc	acetato de etilo
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
MTBE	metil *terc*-butil éter
NaHMDS	hexametildisilazida de sodio

Ejemplo 1

Ácido 4-[4-((1R,2S,3S,5S)-5-hidroxiadamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico



Se disolvió el éster metílico de ácido 4-[4-((1R,2S,3S,5S)-5-hidroxiadamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico (0.34 mmol) **(Intermedio #1)** en metanol (10 mL) y se trató con una solución de hidróxido sódico 2M (0.84 mL, 1.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y posteriormente se eliminó el

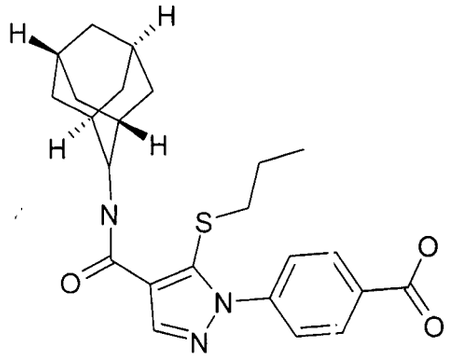
metanol por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (10 mL), se acidificó hasta pH4 con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2x10 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), y se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (74 mg, 48%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.66 (3H, t), 1.18 - 1.30 (2H, m), 1.42 (2H, d), 1.58-1.80 (6H, m), 1.88 (2H, d), 2.06 (3H, s), 2.62 (2H, t), 3.95 - 4.06 (1H, m), 4.42 (1H, s), 7.71 (2H, d), 7.95 (1H, d), 8.09 (2H, d), 8.16 (1H, s), 13.19 (1H, s)

MS m/z 456 M+H

Ejemplo 2

Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico



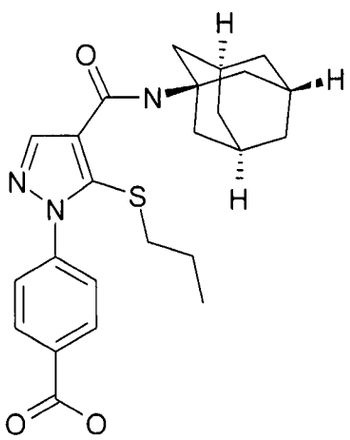
Se disolvió 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo (190 mg, 0.42 mmol) (**Intermedio #2)** en metanol (10 mL) y se trató a temperatura ambiente con una solución acuosa de hidróxido sódico 2M (1.05 mL, 2.1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y posteriormente se calentó hasta 65°C durante 2 h más. El metanol se eliminó por evaporación a presión reducida y la solución transparente se diluyó con agua (25 ml). Se añadió HCl 2M hasta pH4 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2x10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), y se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (174 mg, 94%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.65 (3H, t), 1.17 - 1.29 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.73 (2H, s), 1.83 (6H, s), 1.91-2.05 (4H, m), 2.62 (2H, t), 4.09 (1H, d), 7.75 (2H, d), 8.03 (1H, d), 8.13 (2H, d), 8.20 (1H, s)

MS m/z 440 M+H

Ejemplo 3

Ácido 4-[4-(1-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico



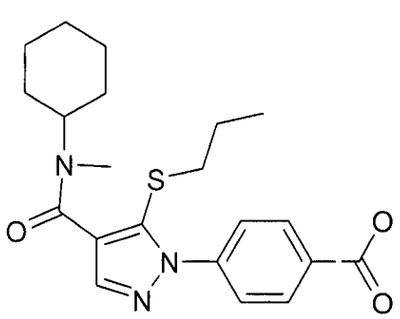
Se disolvió 4-[4-(1-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo (143 mg, 0.32 mmol) **(Intermedio #3)** en metanol y se trató a temperatura ambiente con una solución acuosa de hidróxido sódico 2M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El metanol se eliminó por evaporación a presión reducida y la solución transparente se diluyó con agua (25 ml). Se añadió HCl 2M hasta pH4 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2x10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), y se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (132 mg, 94%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.69 (3H, t), 1.25 (2H, c), 1.66 (6H, s), 2.06 (9H, s), 2.65 (2H, t), 7.51 (1H, s), 7.66 - 7.69 (2H, m), 8.07 - 8.10 (3H, m)

MS m/z 440 M+H

Ejemplo 4

Ácido 4-[4-(N-ciclohexil-N-metilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico



936

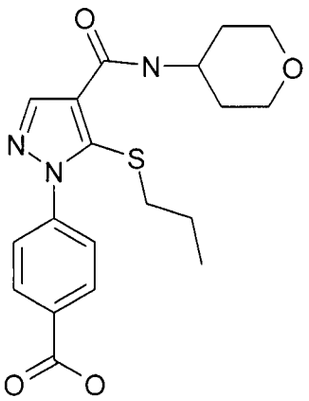
Se disolvió 4-[4-(ciclohexilmetilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #4)** (162 mg,0.39 mmol) en metanol (10 mL) y se trató a temperatura ambiente con una solución acuosa de hidróxido sódico 2M (0.96 mL,1.95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El metanol se eliminó por evaporación a presión reducida y la solución transparente se diluyó con agua (25 ml). Se añadió HCl 2M hasta pH4 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2x10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), y se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma sólida blanca (150 mg, 96%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.68 (3H, t), 1.10-1.41 (4H, m), 1.42 - 1.85 (8H, m), 2.58 (2H, t), 2.86 (3H, s), 3.45-3.60 (0.5H, m), 4.21-4.38 (0.5H, m), 7.74 (2H, d), 7.89 (1H, s), 8.09 (2H, d)

MS m/z 402 M+H

Ejemplo 5

Ácido 4-[4-(oxan-4-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico



Se disolvió 4-[4-(oxan-4-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #5)** (104 mg, 0.26 mmol) en metanol (5 mL) y se trató a temperatura ambiente con una solución acuosa de hidróxido sódico 2M (0.65 mL,1.29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El metanol se eliminó por evaporación a presión reducida y la solución transparente se diluyó con agua (25 ml). Se añadió HCl 2M hasta pH4 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2x10 mL) y solución acuosa saturada de

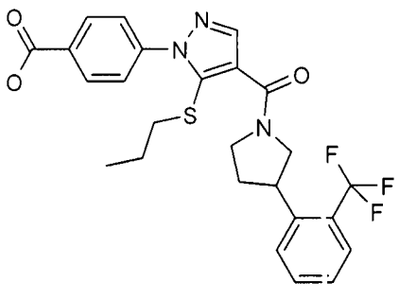
cloruro sódico (10 mL), y se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron para dar el producto como un sólido blanco (89 mg, 85%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.68 (3H, t), 1.19 - 1.31 (2H, m), 1.47 - 1.56 (2H, m), 1.77 - 1.81 (2H, m), 2.71 (2H, t), 3.29 - 3.43 (2H, m), 3.85 - 3.89 (2H, m), 3.94 - 4.04 (1H, m), 7.67 (2H, d), 8.03 (1H, d), 8.09 (2H, d), 8.16 (1H, s)

MS m/z 390 M+H

Ejemplo 6

Ácido 4-[5-propilsulfanil-4-[3-[2-(trifluorometil)fenil]pirrolidino-1-carbonil]pirazol-1-il]benzoico



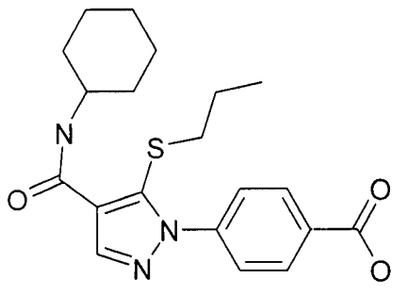
4-[5-Propilsulfanil-4-[3-[2-(trifluorometil)fenil]pirrolidino-1-carbonil]pirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #6)** (177 mg, 0.34 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h en una mezcla de metanol (5 mL) y hidróxido sódico 2M (0.855 mL, 1.71 mmol) durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó para eliminar el metanol. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y se acidificó hasta pH4 con HCl 2M. El precipitado blanco resultante se recuperó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (116 mg, 68%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.64 (3H, c), 1.14 - 1.26 (2H, m), 1.67 - 1.76 (1H, m), 1.89 - 1.98 (2H, m), 2.42 - 2.59 (3H, m), 3.62-3.82 (1H, m), 3.93 - 4.01 (1H, m), 5.24 - 5.43 (1H, m), 7.43 - 7.48 (2H, m), 7.58 - 7.75 (4H, m), 8.00-8.20 (3H, m), 13.18 (1H, s)

MS m/z 503 M+H

Ejemplo 7

Ácido 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico



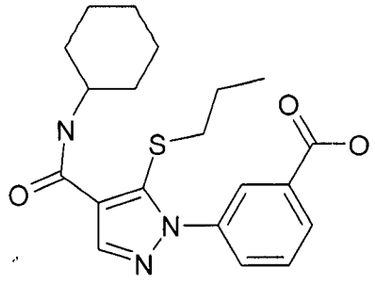
Se disolvió 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo (363 mg, 0.94 mmol) **(Intermedio #11)** en metanol (20 mL) y se trató a temperatura ambiente con una solución acuosa de hidróxido sódico 2M (2.35 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y posteriormente se eliminaron los volátiles por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (25 ml) y se añadió HCl 2M hasta pH=4. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL) y los extractos combinados se lavaron con agua (2x10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron para dar el producto del título como un sólido blanco. (300 mg, 85%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.68 (3H, t), 1.14 - 1.39 (7H, m), 1.57 - 1.61 (1H, m), 1.72 (2H, d), 1.84 (2H, d), 2.70 (2H, t), 3.75 - 3.78 (1H, m), 7.65 - 7.69 (2H, m), 7.90 - 7.93 (1H, m), 8.07 - 8.13 (2H, m), 8.14 (1H, s), 13.20 (1H, s)

MS m/z 388 M+H

Ejemplo 8

Ácido 3-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico



Se disolvió 3-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo (175 mg, 0.45) **(Intermedio #12)** en metanol (10 mL), se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico 2M (1.125 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El metanol se eliminó por evaporación a presión reducida y la solución transparente se

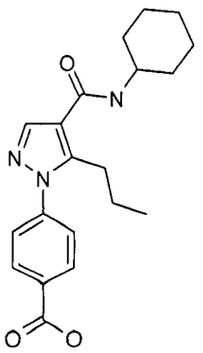
diluyó con agua (25 ml). Se añadió HCl 2M hasta pH4 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x25 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2x10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron para dar el producto del título como un sólido blanco. (115 mg, 65%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.67 (3H, t), 1.14 - 1.39 (7H, m), 1.57 - 1.61 (1H, m), 1.70 (2H, d), 1.82 - 1.85 (2H, m), 2.70 (2H, t), 3.74 - 3.79 (1H, m), 7.66 - 7.71 (1H, m), 7.78 - 7.82 (1H, m), 7.91 (1H, d), 8.03 - 8.06 (2H, m), 8.13 (1H, s), 13.29 (1H, s)

MS m/z 388 M+H

Ejemplo 9

Ácido 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-propilpirazol-1-il]benzoico



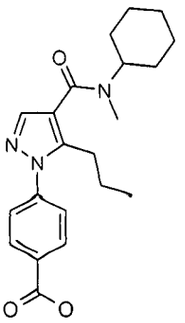
Se disolvió 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-propilpirazol-1-il]benzoato de etilo (130 mg, 0.34mmol) **(Intermedio #21)** en metanol (10 mL) y se trató a temperatura ambiente con una solución acuosa de hidróxido sódico 2M (2.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y posteriormente se eliminó el metanol por evaporación a presión reducida. La solución acuosa restante se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2M hasta pH=2. Un sólido blanco precipitó en la solución, el cual se filtró y secó al vacío, y se identificó como el producto deseado (120 mg, reacción cuantitativa).

^{1}H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.73 (3H, t), 1.12 (1H, m), 1.23 - 1.31 (1H, m), 1.28 (3H, m), 1.36 - 1.43 (2H, m), 1.59 - 1.63 (1H, m), 1.73 (2H, d), 1.80 (2H, s), 2.97 (2H, t), 3.73 (1H, m), 7.59 - 7.61 (2H, d), 7.95 (1H, d), 8.09 - 8.11 (2H, d), 8.21 (1H, s), 13.27 (1H, s)

MS m/z 356 M+H

Ejemplo 10

Ácido 4-[4-(ciclohexilmetilcarbamoil)-5-propilpirazol-1-il]benzoico



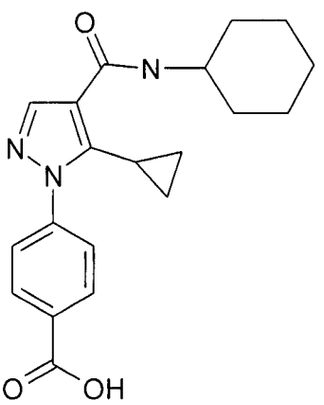
Se disolvió 4-[4-(ciclohexilmetilcarbamoil)-5-propilpirazol-1-il]benzoato de etilo **(Intermedio #23)** (105 mg, 0.26 mmol) en metanol (10 mL) y se trató a temperatura ambiente con una solución acuosa de hidróxido sódico 2M (2.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y posteriormente se eliminó el metanol por evaporación a presión reducida. La solución acuosa restante se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2M hasta pH=2. Un sólido blanco precipitó en la solución, el cual se filtró, se secó al vació, y se identificó como el producto deseado (96 mg, reacción cuantitativa).

^{1}H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.71 (3H, t), 1.12 - 1.50 (6H, m), 1.59 - 1.77 (6H, m), 2.79 (2H, t), 2.89 (3H, s), 7.45 - 7.65 (1H, m), 7.67 (2H, d), 7.84-7.86 (1H, m), 8.10 (2H, d), 13.24 (1H, s)

MS m/z 370 M+H

Ejemplo 11

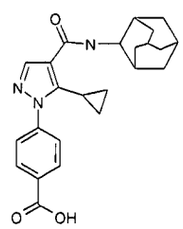
Ácido 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-ciclopropilpirazol-1-il]benzoico

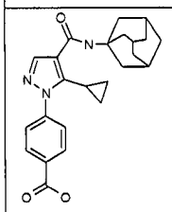
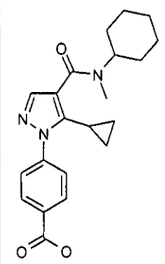
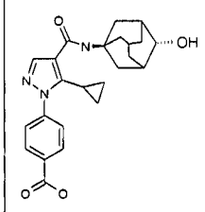


Se añadieron 1-(4-bromofenil)-N-ciclohexil-5-ciclopropilpirazol-4-carboxamida **(Intermedio #25)** (111 mg, 0.29 mmol), hexacarbonilo de molibdeno (38 mg, 0.14 mmol), DMAP (70 mg, 0.57 mmol), DIPEA (74 mg, 0.57 mmol) y *trans*-di(-acetato)bis[o-(di-o-

tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) (14 mg, 0.015 mmol) a un vial para microondas y se suspendieron en una mezcla de dioxano (2 mL) y etanol (2 mL). Se tapó el vial y se calentó hasta 150°C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en DCM (10 mL). Se añadió HCl 2M (10 ml) y la mezcla se agitó y se hizo pasar a través de un filtro separador de fases. La solución de DCM se deshidrató sobre celita y el producto se recuperó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de elución 0- 50% de EtOAc en hexano). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para dar el producto como un sólido blanco. El sólido blanco se disolvió en metanol (5 mL), se trató con una solución de NaOH 2M (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (20 mL), se lavó con éter (2x10 mL), se acidificó hasta pH4 con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 mL), se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron para dar el ácido 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-ciclopropilpirazol-1-il]benzoico como un sólido blanco (40 mg, 40%).

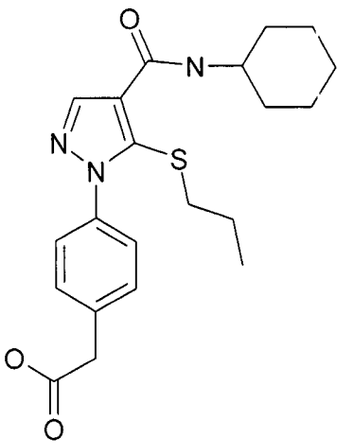
Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar al Ejemplo #11, utilizando un bromofenilo adecuado como material de partida:

Estructura	Ej.	Nombre	^{1}H RMN δ	MS m/e MH^+
	12	Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclopropilpirazol-1-il]benzoico	1H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.41 - 0.46 (2H, m), 0.85 - 0.91 (2H, m), 1.56 (2H, d), 1.73 (2H, s), 1.85 (6H, d), 1.98 (2H, d), 2.08 (2H, d), 2.21 - 2.30 (1H, m), 4.05 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.77 (2H, d), 7.94 (1H, s), 8.09 (2H, d)	406
	13	Ácido 4-[4-(1-adamantilcarbamoil)-5-	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.42 - 0.46 (2H, m), 0.87 - 0.92 (2H, m), 1.67	406

Estructura	Ej.	Nombre	^{1}H RMN δ	MS m/e MH^+
		ciclopropilpirazol-1-il]benzoico	(6H, s), 2.07 (9H, s), 2.14 - 2.21 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.73 - 7.76 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.07 - 8.10 (2H, m)	
	**14**	Ácido 4-[4-(ciclohexilmetilcarbamoil)-5-ciclopropilpirazol-1-il]benzoico	1H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.45 (2H, s), 0.83 (2H, d), 1.08 –1.85 (10H, m), 2.06 (1H, s), 2.86 (3H, s), 3.57 (0.4H, s), 4.15 (0.6H, s), 7.68 (1H, s), 7.82 (2H, d), 8.07 (2H, d), 13.0 (1H, s)	368
	**15**	Ácido 4-[5-ciclopropil-4-[(4-hidroxi-1-adamantil)carbamoil]pirazol-1-il]benzoico	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.42 - 0.46 (2H, m), 0.85 - 0.90 (2H, m), 1.38 (2H, d), 1.65 (5H, d), 1.75 (2H, d), 1.96 (2H, d), 2.03 (1H, s), 2.08 (2H, s), 2.21 - 2.28 (1H, m), 3.98 (1H, d), 4.40 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.75 - 7.78 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.08 - 8.11 (2H, m), 13.1 (1H	422

Ejemplo 16

Ácido 2-[4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]fenil]acético



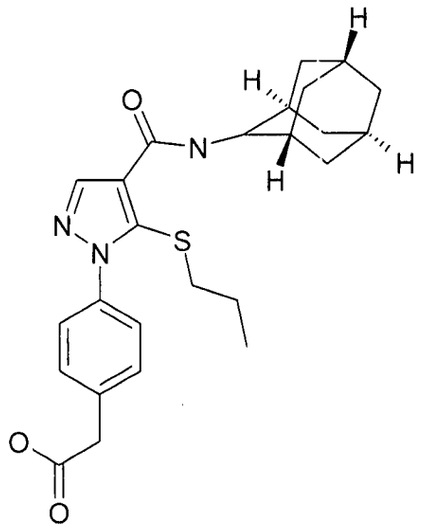
Se disolvió 2-[4-[4-(2-ciclohexilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]fenil]acetato de metilo **(Intermedio #33)** (210 mg, 0.51 mmol) en metanol (10 mL) y se trató a temperatura ambiente con una solución de hidróxido sódico 2M (1.27 mL, 2.53mmol). La mezcla se agitó durante la noche y posteriormente el metanol se eliminó por evaporación a presión reducida. La solución acuosa transparente se diluyó con agua (20 mL) y se acidificó hasta pH3 con HCl 2M. El precipitado blanco resultante se extrajo a acetato de etilo (2x20 mL). Los extractos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), se secaron (MgSO4) y evaporaron para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa usando mezclas de polaridad decreciente de agua (con 0.1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar el ácido 2-[4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]fenil]acético (84 mg, 41%).

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.72 (3H, t), 1.20 - 1.36 (7H, m), 1.60 (1H, d), 1.73 (2H, d), 1.85 (2H, d), 2.69 (2H, t), 3.69 (2H, s), 3.77 (1H, d), 7.42 - 7.47 (4H, m), 7.86 (1H, d), 8.10 (1H, s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 402

Ejemplo 17

Ácido 2-[4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]fenil]acético



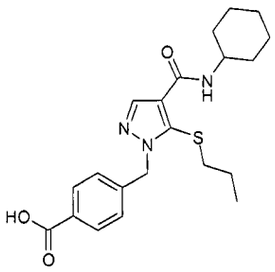
Se disolvió 2-[4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]fenil]acetato de metilo **(Intermedio #34)** (220 mg, 0.47mmol) en metanol (10 mL) y se trató a temperatura ambiente con una solución de hidróxido sódico 2M (1.17 mL, 2.35 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y el metanol se eliminó por evaporación a presión reducida. La solución acuosa transparente se diluyó con agua (20 mL) y se acidificó hasta pH3 con HCl 2M. El precipitado blanco resultante se extrajo a acetato de etilo (2x20 mL). Los extractos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), se secaron (MgSO4) y evaporaron para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa usando mezclas de polaridad decreciente de agua (con 0.1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar el ácido 2-[4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]fenil]acético (66 mg, 31%).

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.70 (3H, t), 1.23 - 1.32 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.74 (2H, s), 1.86 (6H, d), 1.99 (4H, d), 2.62 (2H, t), 3.70 (2H, s), 4.11 (1H, d), 7.45 (2H, d), 7.50 - 7.52 (2H, m), 8.02 (1H, d), 8.12 (1H, s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 454

Ejemplo 18

Ácido 4-(4-ciclohexilcarbamoil-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil)benzoico



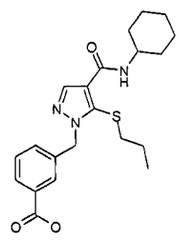
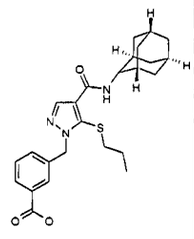
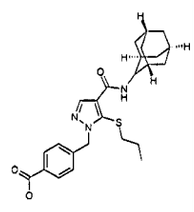
Se agitó una solución de éster metílico de ácido 4-(4-ciclohexilcarbamoil-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil)benzoico (116 mg, 0.28 mmol) **(Intermedio #40)** y LiOH (47 mg, 1.12 mmol) en MeOH (2 ml) / agua (1 ml) durante la noche a temperatura ambiente. La mayor parte del MeOH se eliminó al vacío y la solución resultante se trató con ácido cítrico (~10 ml) y posteriormente se extrajo con EtOAc (2 x ~15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (~10 ml), se secaron ($MgSO_4$) se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (102 mg, 91%).

1H RMN (700.03 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (3H, t), 1.22 - 1.30 (4H, m), 1.41 - 1.46 (2H, m), 1.48 - 1.53 (2H, m), 1.62 - 1.64 (1H, m), 1.71 - 1.73 (1H, m), 1.98 - 2.00 (2H, m), 2.56 (2H, t), 3.99 - 4.04 (1H, m), 5.59 (2H, s), 7.27 (2H, d), 7.37 (1H, d), 8.05 (2H, d), 8.16 (1H, s)

MS m/e MH^+ 402.

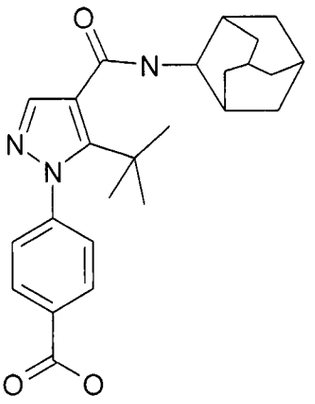
Los siguientes ejemplos se sintetizaron utilizando el procedimiento anterior, sustituyendo el éster metílico de ácido 4-(4-ciclohexilcarbamoil-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil)benzoico por el material de partida correspondiente.

Estructura	**Ejemplo #**	**Nombre**	**RMN**	**[M+H]+**

	**19**	Ácido 3-(4-ciclohexilcarbamoil-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil)benzoico	1H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 0.81 – 1.85 (3H, t), 1.11 - 1.31 (3H, m), 1.35 - 1.52 (4H, m), 1.55 - 1.69 (3H, m), 1.87 – 1.98 (2H, m), 2.51 (2H, t), 3.85 – 4.03 (1H, m), 5.51 (2H, s), 7.32 - 7.40 (3H, m), 7.94 - 7.99 (2H, m), 8.09 (1H, s)	402
	**20**	Ácido 3-[4-(adamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil]benzoico	1H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 0.82 (3H, t), 1.39 - 1.51 (2H, m), 1.57 – 1.73 (4H, m), 1.82 (8H, s), 1.96 (2H, s), 2.52 (2H, t), 4.20 – 4.28 (1H, m), 5.52 (2H, s), 7.34 - 7.41 (2H, m), 7.90 (1H, d), 7.93 - 7.99 (2H, m), 8.12 (1H, s)	454
	**21**	Ácido 4-[4-(adamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil]benzoico	1H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 0.81 (3H, t), 1.37 - 1.49 (2H, m), 1.58 - 1.75 (4H, m), 1.82 (8H, s), 1.96 (2H, s), 2.50 (2H, t), 4.20 – 4.28 (1H, m), 5.53 (2H, s), 7.21 (2H, d), 7.89 (1H, d), 7.99 (2H, d), 8.13 (1H, s)	454

Ejemplo 22

Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico



Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 2M (51.7 mL, 103.32 mmol) a 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #56)** (4.5 g, 10.33 mmol) en metanol (100 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora y posteriormente se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (100 mL). La mezcla de reacción se ajustó a pH 3 con HCl 2M. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (500 mL) y se lavó secuencialmente con agua (2x100 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se lavó con EtOAc (20 mL), se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico (3.89 g, 89 %) como un sólido crema cristalino.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (9H, s), 1.49 (2H, d), 1.70-1.96 (10H, m), 2.09 (2H, d), 3.98 - 4.01 (1H, m), 7.49 - 7.53 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.06 - 8.09 (2H, m), 8.20 (1H, d), 13.30 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 422

p.f. 308.8°C (inicial)

El Ejemplo 22 también se puede preparar como sigue:

Se añadió hidróxido sódico acuoso (2M) (2.5 eq) en porciones en el transcurso de 5 minutos a una suspensión agitada de 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #56)** (1.0 eq) en metanol (10 vol) a 20°C (exoterma 20 - 27°C). La suspensión resultante se calentó a 70°C (temperatura del encamisado), (reflujo en tandas aproximadamente 60-65°C) durante 1 hora (final detectado por LCMS). La mezcla de reacción naranja se dejó enfriar hasta 20°C (la solución siguió siendo ligeramente

turbia) y se filtró a través de celita para eliminar una pequeña cantidad de los sólidos. El filtrado se vertió posteriormente en un matraz y se añadió agua (25 vol). La mezcla se ajustó posteriormente hasta pH 3 con HCl 2M (aproximadamente 800-850 ml) (se volvió muy espesa). La fase acuosa se filtró posteriormente y el sólido amarillo pálido se lavó con agua, se secó por succión durante la noche y se lavó con acetonitrilo y finalmente con 1:1 acetonitrilo/dietiléter y se secó al vacío a 50°C durante 72 horas (fin de semana) para dar el ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico (80 %) como un sólido.

Se colocaron aproximadamente 50 mg de ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico preparado como se indicó anteriormente (Forma 1) en un vial con un imán y se añadieron aproximadamente 2ml de acetonitrilo. Posteriormente, el vial se selló herméticamente con un tampón. Posteriormente, la suspensión se dejó agitar en un bloque calentador/agitador con agitación a 50°C. Después de 3 días, la muestra se eliminó de la placa, se retiró el tapón y la solución se dejó secar en condiciones ambientales antes de ser analizada por DRXP y DSC. Se determinó que esta forma (Forma 2) era cristalina por DRXP y se observó que era diferente de la forma anterior. Este material tenía un punto de fusión de 310.3°C (inicial). Tenía 2 picos theta medidos utilizando radiación CuKa a 18.0 y 17.7.

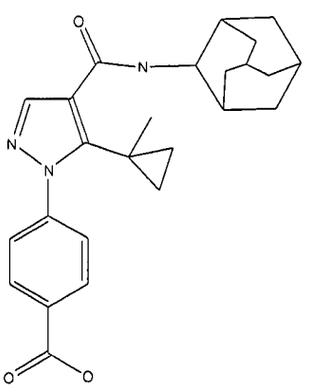
Se colocaron aproximadamente 20 mg de ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico (Forma 1) en un vial con un imán y se añadieron aproximadamente 2 ml de metanol, posteriormente el vial se selló herméticamente con un tapón y se dejó agitar sobre una placa de agitación magnética. Después de 3 días, la muestra se retiró de la placa, se retiró el tapón y la suspensión se dejó secar en condiciones ambientales antes de ser analizada por DRXP y DSC. Se determinó que esta forma (Forma 3) era cristalina por DRXP y se observó que era diferente de las formas observadas anteriormente. Este material tenía un punto de fusión de 309.4°C (inicial). Tenía 2 picos theta medidos utilizando radiación CuKa a 18.7 y 11.7.

Se colocaron aproximadamente 20 mg de ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico como Forma 1 y 20 mg del material de la Forma 3 en un vial con un imán y se añadieron aproximadamente 2 ml de acetato de etilo, posteriormente el vial se selló herméticamente con un tapón y se dejó agitar sobre una placa de agitación magnética. Después de 3 días, la muestra se retiró de la placa, se retiró el tapón y la suspensión se dejó

secar en condiciones ambientales antes de ser analizada por DRXP y DSC. Se determinó que esta forma (Forma 4) era cristalina por DRXP y se observó que era diferente de las formas observadas anteriormente. Este material (Forma 4) tenía un punto de fusión de 309.1°C (inicial). Tenía 2 picos theta medidos utilizando radiación CuKa a 16.2 y 20.6. Se suspendió el ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico preparado como se indicó anteriormente (Forma 1) en acetonitrilo (7 vol), se sembró con 5 g de la Forma 4 y se suspendió a reflujo durante 3 días (temperatura del encamisado 85°C). Se tomó una muestra y se analizó por DSC (mostró 2 picos). La muestra se agitó a reflujo durante 3 días más (fin de semana), se dejó enfriar hasta 20°C, se filtró y lavó con acetonitrilo seguido de dietiléter, se secó por succión y al vació a 50°C durante 48 horas para dar un sólido amarillo pálido (Forma 4) (960 g, 90 %).

Ejemplo 23

Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-(1-metilciclopropil)pirazol-1-il]benzoico



Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2N (8.45 mL, 16.90 mmol) a una solución agitada de 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-(1-metilciclopropil)pirazol-1-il]benzoato de metilo (**Intermedio #57),** 1.221 g, 2.82 mmol) en metanol (25 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 70 °C durante 1 hora a temperatura ambiente durante la noche.

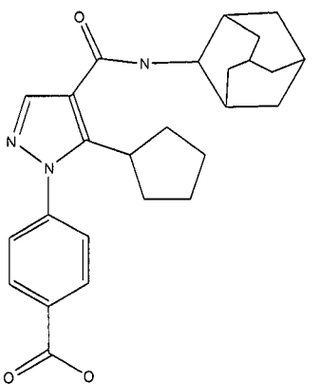
La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en agua (15 mL) y se acidificó con HCl 2M (10 mL). La mezcla de reacción se extrajo posteriormente con EtOAc (75 mL) y se lavó secuencialmente con agua (10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y evaporó para dar el ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-(1-metilciclopropil)pirazol-1-il]benzoico (1.055 g, 89 %) como un sólido blanco.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 420; HPLC t_R = 2.56 min.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.51 - 0.53 (2H, m), 0.68 - 0.69 (2H, m), 1.54 - 1.58 (5H, m), 1.73 (2H, s), 1.84 - 1.87 (6H, m), 1.95 - 1.99 (2H, m), 2.06 (2H, d), 4.03 - 4.09 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.67 (2H, d), 8.06 (1H, s), 8.11 (2H, d), 13.16 (1H, s)

Ejemplo 24

Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilpirazol-1-il]benzoico



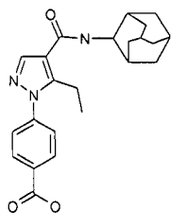
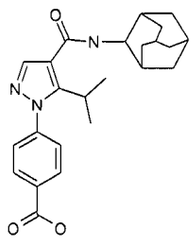
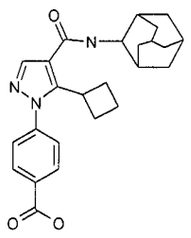
Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2N (4.10 mL, 8.19 mmol) a una solución agitada de 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilpirazol-1-il]benzoato de metilo (**Intermedio #62)** (611 mg, 1.37 mmol) en metanol (15 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a 70 °C durante 1 hora.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en agua (15 mL) y se acidificó con HCl 2M (6 mL). Posteriormente, la suspensión obtenida se filtró. El producto recuperado se lavó con agua (10 mL) y se secó al vacío para dar el ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilpirazol-1-il]benzoico (576 mg, 97 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.43 -1.55 (4H, m), 1.74 - 1.85 (12H, m), 1.94 (2H, s), 2.03 - 2.12 (4H, m), 2.99 - 3.08 (1H, m), 3.98 - 4.03 (1H, m), 7.53 - 7.55 (2H, m), 7.74 (1H, d), 8.09 (1H, s), 8.10 - 8.12 (2H, m), 13.30 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 434; HPLC t_R = 2.80 min.

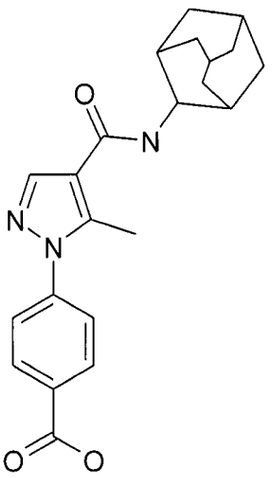
El mismo proceso como el utilizado para el Ejemplo #24 produjo los siguientes ejemplos a partir del intermedio apropiado.

Estructura	Ej.	Nombre	^{1}H RMN δ	MS m/e MH^+
	**25**	Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-etilpirazol-1-il]benzoico	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 (3H, t), 1.53 (2H, d), 1.72 (2H, s), 1.78 - 1.85 (6H, m), 1.95 (2H, s), 2.11 (2H, d), 2.97 (2H, c), 4.04 (1H, t), 7.58 - 7.63 (3H, m), 8.09 - 8.13 (2H, m), 8.28 (1H, s)	394
	**26**	Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propan-2-ilpirazol-1-il]benzoico	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.29 (6H, d), 1.52 (2H, d), 1.73 (2H, s), 1.82 (5H, s), 1.86 (1H, s), 1.98 (2H, s), 2.11 (2H, d), 3.10 - 3.17 (1H, m), 4.02 - 4.05 (1H, m), 7.54 (2H, d), 7.67 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.11 (2H, d), 13.20 (1H, s)	408
	**27**	Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclobutilpirazol-1-il]benzoico	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.52 (2H, d), 1.65 (1H, c), 1.72 (2H, s), 1.80 - 1.85 (7H, m), 1.96 (2H, s), 2.03 - 2.13 (4H, m), 2.20 - 2.28 (2H, m), 3.76 - 3.85 (1H, m), 4.01 - 4.06 (1H, m), 7.52 (2H, d), 7.80 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.07	420

			(2H, d), 13.40 (1H, s)	

Ejemplo 28

Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-metilpirazol-1-il]benzoico



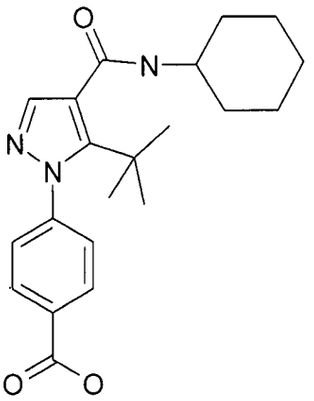
Se añadió una solución de hidróxido sódico 1M (24.28 mL, 24.28 mmol) a una suspensión agitada de N-(2-adamantil)-1-(4-cianofenil)-5-metilpirazol-4-carboxamida **(Intermedio #66)** (1.25 g, 3.47 mmol) en dioxano (25 mL). La suspensión resultante se agitó a 100 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (40 mL) y se filtró a través de celita. Los filtrados se acidificaron con ácido cítrico 1M. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con agua (3x20 mL) y se secó al vacío a 50°C. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini C18 110A (axia), sílice de 5µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de polaridad decreciente de agua (con 1% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar el ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-metilpirazol-1-il]benzoico (550 mg, 42%) como un polvo amarillo pálido.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45 - 1.54 (2H, m), 1.70 - 1.88 (8H, m), 1.90 - 2.00 (2H, m), 2.05 - 2.18 (2H, m), 2.56 (3H, s), 4.00 - 4.10 (1H, m), 7.57 (1H, d), 7.67 (2H, d), 8.11 (2H, d), 8.29 (1H, s), 13.25 (1H, s).

m/z (ESI+) (M+H)+ = 380;

Ejemplo 29

Ácido 4-(5-*tert*-butil-4-(cic|ohexilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)benzoico



Se suspendieron 1-(4-bromofenil)-5-*tert*-butil-N-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxamida **(Intermedio # 82)** (132 mg, 0.33 mmol), hexacarbonilo de molibdeno (43.1 mg, 0.16 mmol), *trans*-di(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) (15.34 mg, 0.02 mmol), 4-dimetilaminopiridina (80 mg, 0.65 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.113 mL, 0.65 mmol) en dioxano (4 mL) y agua (1 mL) y se sellaron dentro de un tubo para microondas. La reacción se calentó hasta 150 °C durante 1 hora en el reactor de microondas y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y agua (20 mL), y posteriormente se ajustó a pH3 con HCl 2M y se filtró a través de celita. Se separó la capa orgánica, se secó con MgSO4, se filtró y evaporó para dar el producto crudo.

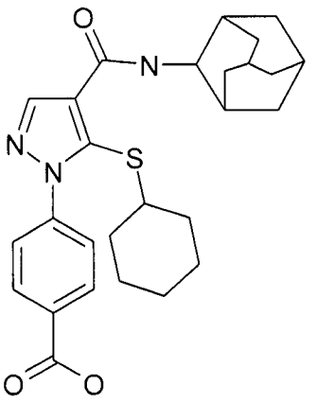
El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa usando mezclas de polaridad decreciente de agua (con 0.1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para dar el ácido 4-(5-*tert*-butil-4-(ciclohexilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)benzoico (18 mg, 14.92 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.15 (1H, s), 1.20 (9H, s), 1.25-1.4 (4H, m), 1.58 (1H, s), 1.71 - 1.74 (2H, m), 1.82 (2H, d), 3.18 (1H, s), 7.48 - 7.50 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.05 - 8.10 (3H, m)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 370

Ejemplo 30

Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoico

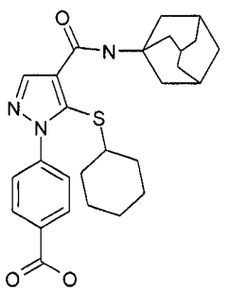
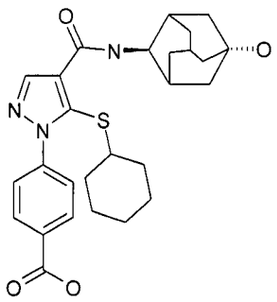
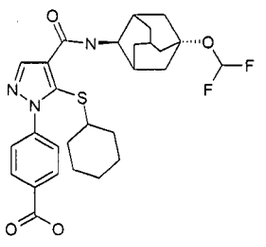


Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 2M (1.671 mL, 3.34 mmol) de una sola vez a 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #84)** (330 mg, 0.67 mmol) en metanol (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con agua (50 mL) y se lavó con éter (20 mL). La solución acuosa se ajustó a pH 3 con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2x25 mL) y los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua (2x20 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 mL). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y evaporó para dar el ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoico (321 mg, 100 %).

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.01 - 1.11 (5H, m), 1.41 (1H, s), 1.50 - 1.57 (4H, m), 1.64 (2H, d), 1.75 (2H, s), 1.85 (6H, s), 1.93-2.05 (4H, m), 2.94 (1H, s), 4.12 (1H, d), 7.72 - 7.76 (2H, m), 8.05 (1H, d), 8.10 - 8.13 (2H, m), 8.18 (1H, s), 13.20 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 480

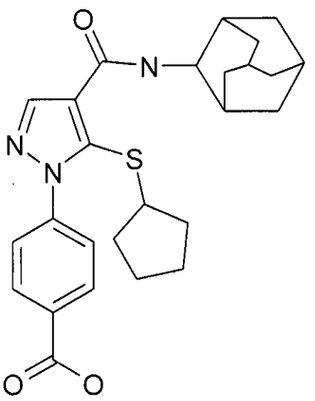
Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar al Ejemplo #30, utilizando un éster apropiado como material de partida:

Estructura	Ej.	Nombre	^{1}H RMN δ	MS m/e
	**31**	Ácido 4-[4-(1-adamantilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoico	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.05 - 1.18 (5H, m), 1.42 (1H, s), 1.56 (4H, d), 1.68 (6H, s), 2.07 (9H, s), 2.98 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.68 - 7.71 (2H, m), 8.09 - 8.11 (3H, m), 13.19 (1H, s)	(M-H)-478
	**32**	Ácido 4-[5-ciclohexilsulfanil-4-[(5-hidroxi-2-adamantil)carbamoil]pirazol-1-il]benzoico	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.03 - 1.08 (5H, m), 1.41-1.56 (7H, m), 1.67 (4H, d), 1.76 (2H, d), 1.89 (2H, d), 2.08 (3H, s), 2.93 (1H, s), 4.03 (1H, d), 4.43 (1H, s), 7.73 (2H, d), 7.97 (1H, d), 8.10 - 8.12 (2H, m), 8.18 (1H, s), 13.25 (1H,s)	(M+H)+ 496
	**33**	Ácido 4-[5-ciclohexilsulfanil-4-[[5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]pirazol-1-	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.03 - 1.08 (5H, m), 1.41 - 1.54 (7H, m), 1.93 (6H, d), 2.05 (2H, d), 2.18 (3H, d), 2.96 (1H, d),	(M+H)+ 546

Estructura	Ej.	Nombre	^{1}H RMN δ	MS m/e
		il]benzoico	4.10 (1H, t), 6.88 (1H, t), 7.73 (2H, d), 7.99 (1H, d), 8.12 (2H, d), 8.18 (1H, s), 13.20 (1H, s)	

Ejemplo 34

Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoico

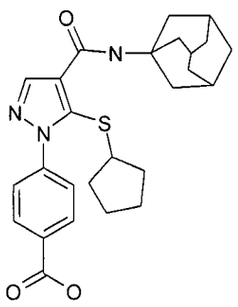
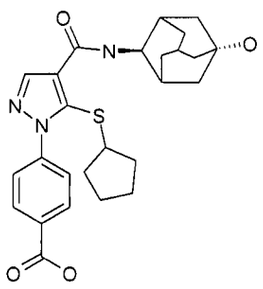


Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 2M (1.694 mL, 3.39 mmol) de una sola vez a 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #90)** (325 mg, 0.68 mmol) en metanol (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con agua (50 mL) y se lavó con éter (20 mL). La solución acuosa se ajustó a pH 3 con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2x25 mL) y los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua (2x20 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 mL). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y evaporó para dar el ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoico (307 mg, 97 %).

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.17 - 1.25 (2H, m), 1.41 (4H, d), 1.65 (4H, d), 1.74 (2H, s), 1.85 (6H, s), 1.96 - 2.02 (4H, m), 3.31 - 3.33 (1H, m), 4.12 (1H, d), 7.75 - 7.77 (2H, m), 8.08 (1H, d), 8.10 - 8.15 (2H, m), 8.19 (1H, s), 13.20 (1H, s)

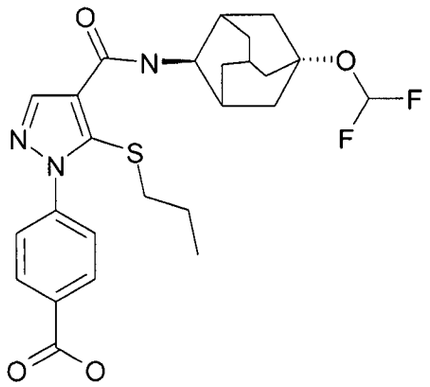
m/z (ESI+) (M+H)+ = 466

Los siguientes ejemplos se prepararon de forma similar al Ejemplo #34, utilizando un éster apropiado como material de partida:

Estructura	Ej. #	Nombre	^{1}H RMN δ	MS m/e (M+H)+
	**35**	4-[4-(1-Adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.18 - 1.28 (2H, m), 1.41 - 1.49 (4H, m), 1.64 - 1.71 (8H, m), 2.07 (9H, s), 3.32 - 3.37 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.70 - 7.73 (2H, m), 8.09 - 8.13 (3H, m), 13.20 (1H, s)	466
	**36**	4-[5-Ciclopentilsulfanil-4-[[(1R,3S)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]pirazol-1-il]benzoato de metilo	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.17 - 1.25 (2H, m), 1.36 - 1.47 (6H, m), 1.65 (6H, d), 1.76 (2H, d), 1.89 (2H, d), 2.08 (3H, s), 3.35 (1H, d), 4.02 - 4.05 (1H, m), 4.43 (1H, s), 7.74 - 7.77 (2H, m), 7.99 (1H, d), 8.10 - 8.13 (2H, m), 8.18 (1H, s)	482

Ejemplo 37

Ácido 4-[4-[[5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico



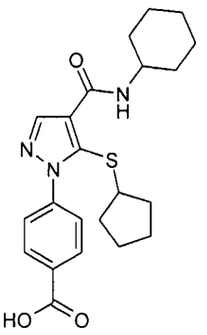
Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 2M (2.050 mL, 4.10 mmol) de una sola vez a 4-[4-[[5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #95)** (459 mg, 0.82 mmol) en metanol (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas y después 4 horas más a 55°C. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con agua (50 mL) y se lavó con éter (20 mL). La solución acuosa se ajustó a pH 3 con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2x25 mL) y los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua (2x20 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 mL). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y evaporó para dar el ácido 4-[4-[[5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico (284 mg, 63.5 %).

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.03 - 1.08 (5H, m), 1.41 - 1.54 (7H, m), 1.93 (6H, d), 2.05 (2H, d), 2.18 (3H, d), 2.96 (1H, d), 4.10 (1H, t), 6.88 (1H, t), 7.73 (2H, d), 7.99 (1H, d), 8.12 (2H, d), 8.18 (1H, s), 13.20 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 506

Ejemplo 38

Ácido 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoico



Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2N (4 mL, 8 mmol) a una solución agitada de 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo (**Intermedio #96)** (233 mg, 0.55 mmol) en metanol (7 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche.

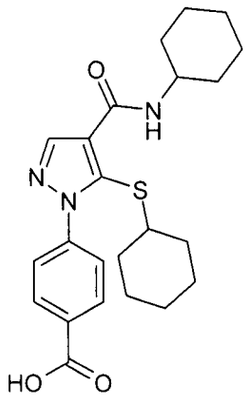
La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en agua (15 mL) y se acidificó con HCl 2M (6 mL). La mezcla de reacción se extrajo posteriormente con EtOAc (30 mL) y se lavó secuencialmente con agua (10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y evaporó para dar el ácido 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoico (217 mg, 96 %) como un sólido blanco.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 414

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21 - 1.45 (11H, m), 1.58 - 1.74 (5H, m), 1.84 - 1.87 (2H, m), 3.42 - 3.48 (1H, m), 3.76 - 3.82 (1H, m), 7.70 (2H, d), 7.90 - 7.92 (1H, d), 8.11 (2H, d), 8.16 (1H, s), 13.19 (1H, s)

Ejemplo 39

Ácido 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoico



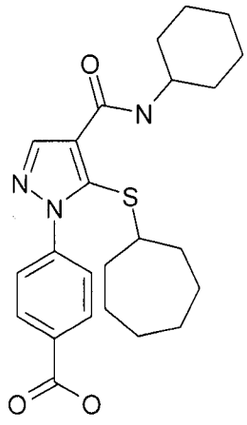
El ácido 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoico se preparó a partir de 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #97)** mediante el mismo proceso utilizado para el Ejemplo #38.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 428 ; HPLC t_R = 2.67 min.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.09 (4H, m), 1.19 - 1.30 (2H, m), 1.33 - 1.41 (5H, m), 1.51 - 1.58 (5H, m), 1.71 - 1.75 (2H, m), 1.84 - 1.87 (2H, m), 3.03 - 3.12 (1H, m), 3.72 - 3.80 (1H, m), 7.71 (2H, d), 7.89 - 7.90 (1H, d), 8.09 - 8.11 (2H, m), 8.16 (1H, s), 13.20 (1H, s)

Ejemplo 40

Ácido 4-[5-cicloheptilsulfanil-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoico



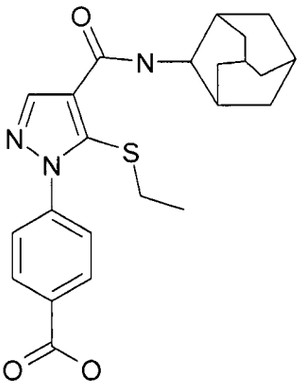
El ácido 4-[5-cicloheptilsulfanil-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoico se preparó a partir de 4-[5-cicloheptilsulfanil-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #98)** mediante el mismo proceso utilizado para el Ejemplo #38.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 442

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.16 - 1.52 (15H, m), 1.58 - 1.67 (3H, m), 1.71 - 1.75 (2H, m), 1.84 - 1.87 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.78 - 3.81 (1H, m), 7.67 - 7.70 (2H, d), 7.90 (1H, d), 8.09 - 8.12 (2H, d), 8.16 (1H, s), 13.18 (1H, s)

Ejemplo 41

Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-etilsulfanilpirazol-1-il]benzoico



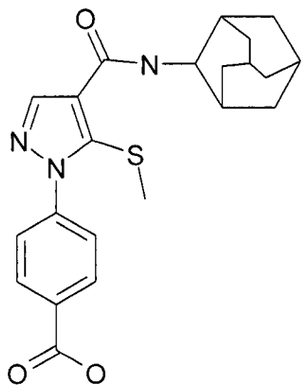
Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 2M (2.446 mL, 4.89 mmol) de una sola vez a 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-etilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #99)** (430 mg, 0.98 mmol) en metanol (20 mL). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (50 mL) y se ajustó a pH 3 con HCl 2M. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (20 mL) y se secó al vacío para dar el ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-etilsulfanilpirazol-1-il]benzoico (383 mg, 92 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 (3H, t), 1.63 (2H, d), 1.74 (2H, s), 1.86 (6H, d), 1.99 (4H, d), 2.68 (2H, c), 4.11 (1H, t), 7.72 - 7.76 (2H, m), 8.04 (1H, d), 8.10 - 8.13 (2H, m), 8.19 (1H, s), 13.2 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 426

Ejemplo 42

Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-metilsulfanilpirazol-1-il]benzoico

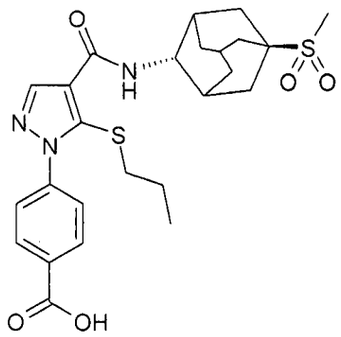


Se preparó a partir de 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-metilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #100)** mediante el mismo proceso que el Ejemplo #41. 1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.61 (2H, d), 1.74 (2H, s), 1.86 (6H, d), 2.00 (4H, d), 2.30 (3H, s), 4.11 (1H, t), 7.72 - 7.75 (2H, m), 8.01 - 8.04 (1H, m), 8.10 - 8.14 (2H, m), 8.19 (1H, s), 13.2 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 412

Ejemplo 43

Ácido 4-[4-(5-metanosulfoniladamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico



Se añadió hidróxido de litio monohidrato (27.5 mg, 0.65 mmol) a una suspensión del éster metílico de ácido 4-[4-(5-metanosulfoniladamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico **(Intermedio #105)** (116 mg, 0.22 mmol) en metanol (4 mL) / agua (2 mL) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mayor parte del solvente orgánico se eliminó al vacío y la solución resultante se diluyó con agua (10 mL) y se lavó con éter (10 mL). La capa acuosa se acidificó hasta ~pH4 con HCl 2M, posteriormente se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se

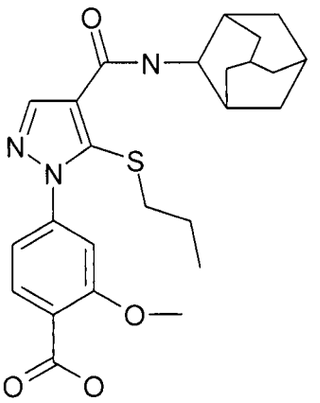
combinaron las capas de EtOAc, se lavaron secuencialmente con agua (5 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y evaporó para dar el ácido 4-[4-(5-metanosulfoniladamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico (113 mg, 100 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 0.68 (3H, t), 1.22 - 1.31 (2H, m), 1.57 (2H, d), 1.96 (2H, s), 2.00 - 2.16 (7H, m), 2.20 (2H, s), 2.65 (2H, t), 2.87 (3H, s), 4.09 (1H, m), 7.74 (2H, d), 8.05 (1H, d), 8.12 (2H, m), 8.19 (1H, s), 13.20 (1H, s)

MS m/e MH^+ 518.

Ejemplo 44

Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]-2-metoxibenzoico



Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 2M (1.256 mL, 2.51 mmol) de una sola vez a 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]-2-metoxibenzoato de metilo **(Intermedio #106)** (243 mg, 0.50 mmol) en metanol (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas.

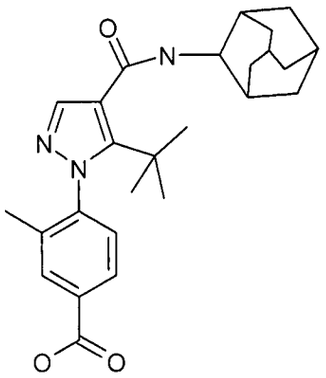
La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (50 mL) y se ajustó a pH 3 con HCl 2M. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (20 mL) y se secó al vacío para dar el ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]-2-metoxibenzoico (202 mg, 86 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.70 (3H, t), 1.23 - 1.32 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.74 (2H, s), 1.86 (6H, d), 1.92 - 2.05 (4H, m), 2.65 (2H, t), 3.87 (3H, s), 4.11 (1H, d), 7.23 - 7.25 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.81 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.17 (1H, s), 12.92 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 470

Ejemplo 45

Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]-3-metilbenzoico



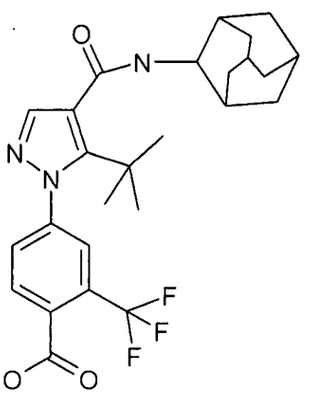
Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 2M (1.904 mL, 3.81 mmol) de una vez a una solución agitada de 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]-3-metilbenzoato de etilo **(Intermedio #113)** (353 mg, 0.76 mmol) en metanol (6 mL). La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla resultante se evaporó para eliminar el metanol y se lavó con éter (20 mL). La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2M. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (10 mL) y se secó al vacío para dar el ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]-3-metilbenzoico (266 mg, 80 %) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO) δ 1.16 (s, 9H), 1.50 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.74 - 1.88 (m, 6H), 1.89 - 1.99 (m, 2H), 2.01 - 2.14 (m, 5H), 3.99 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.05 (d, 1H)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 436

Ejemplo 46

Ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]-2-(trifluorometil)benzoico

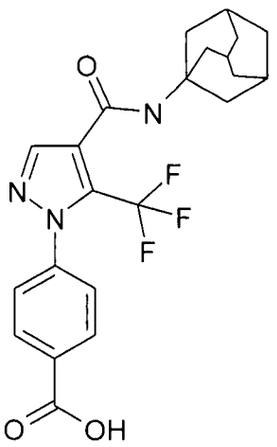


El ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]-2-(trifluorometil)benzoico se preparó a partir de 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]-3-metilbenzoato de etilo **(Intermedio # 117)** mediante el mismo proceso utilizado para el Ejemplo #45.

1H RMN (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29 (9H, s), 1.71 - 1.79 (6H, m), 1.91 (6H, s), 2.07 (2H, s), 4.24 (1H, d), 6.20 (1H, d), 7.63 - 7.66 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.79 - 7.80 (1H, m), 8.00 (1H, d)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ = 490.

Ejemplo 47: Ácido 4-[4-(adamantan-2-ilcarbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzoico

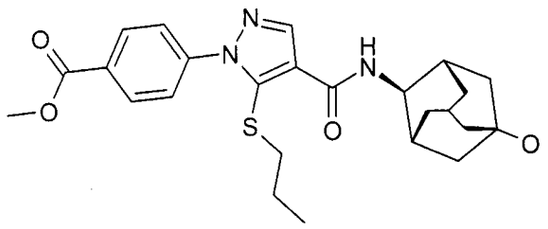


Se añadió una solución de hidróxido sódico (1.056 mL, 2.11 mmol) de una sola vez a una solución agitada de N-adamantan-2-il-1-(4-cianofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida **(Intermedio # 124)** (250 mg, 0.60 mmol) en metanol (10 mL) en una corriente de aire. La solución resultante se agitó a 65°C durante 45 horas. La mezcla resultante se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en hielo/agua (25 mL) y la mezcla se acidificó con HCl 2M. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (25 mL) y se secó al vacío para dar el ácido 4-[4-(adamantan-2-ilcarbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzoico (243 mg, 93 %) como un sólido blanco, que fue utilizado sin purificación adicional.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 434; HPLC t_R = 2.57 min.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49 - 1.53 (2H, m), 1.71 (2H, s), 1.80 (5H, s), 1.84 (1H, s), 1.93 (2H, s), 2.05 (2H, d), 3.98-4.05 (1H, m), 7.63 (2H, d), 8.11 - 8.14 (3H, m), 8.34 (1H, d), 13.30 (1H, s)

Intermedio #1: Éster metílico de ácido 4-[4-((1R,2S,3S,5S)-5-hidroxiadamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico

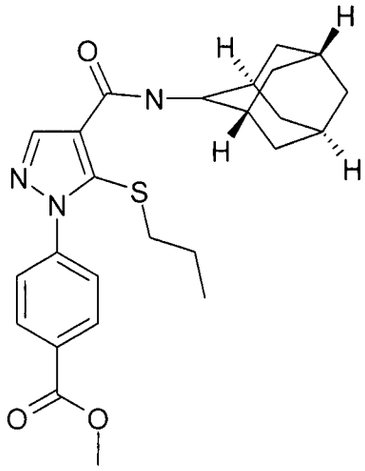


Se disolvieron ácido 1-(4-metoxicarbonilfenil)-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxílico **(Intermedio #7)** (160 mg, 0.5 mmol), (1S,3S,4S,5R)-4-aminoadamantan-1-ol (84 mg, 0.5 mmol), HOBT (81 mg, 0.6 mmol) y DIPEA (174 µL, 1 mmol) en DMF (5 mL) y se trataron a temperatura ambiente con EDCI (115 mg, 0.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y posteriormente se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (3x20 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó ($MgSO_4$) y evaporó para obtener una goma marrón, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (sílice 12, 0-100% de EtOAc / isohexano) para dar el compuesto del título (159 mg, 69%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.65 (3H, t), 1.17 - 1.29 (2H, m), 1.42 (2H, d), 1.60-1.80 (6H, m), 1.89 (2H, d), 2.06 (3H, s), 2.62 (2H, t), 3.90 (3H, s), 4.00 (1H, d), 4.43 (1H, s), 7.76 (2H, d), 7.95 (1H, d), 8.13 (2H, d), 8.17 (1H, s)

MS m/z 470 M+H

Intermedio #2: 4-[4-(2-Adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo

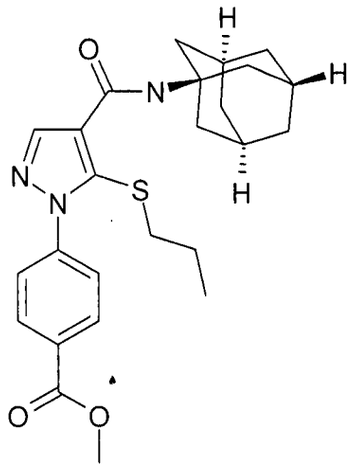


Se disolvieron ácido 1-(4-metoxicarbonilfenil)-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxílico **(Intermedio #7)** (160 mg, 0.5 mmol), clorhidrato de 2-adamantilamina (94 mg, 0.5 mmol), HOBT (81 mg, 0.6 mmol) y DIPEA (261 µL, 1.5 mmol) en DMF (5 mL) y se trataron a temperatura ambiente EDCI (115 mg, 0.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y posteriormente se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (3x20 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó ($MgSO_4$) y evaporó para obtener un sólido blanco, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (12 g de sílice,0-50% de EtOAc / isohexano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (203mg, 92%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.65 (3H, t), 1.17 - 1.29 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.73 (2H, s), 1.83 (6H, s), 1.91-2.05 (4H, m), 2.62 (2H, t), 3.90 (3H, s), 4.09 (1H, d), 7.79 (2H, d), 8.03 (1H, d), 8.13 (2H, d), 8.16 (1H, s)

MS m/z 454 M+H

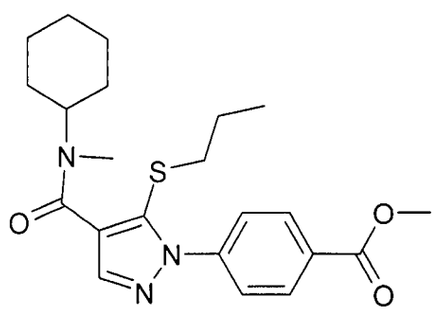
Intermedio #3: 4-[4-(1-Adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo



Se disolvieron ácido 1-(4-metoxicarbonilfenil)-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxílico **(Intermedio #7)** (160 mg, 0.5 mmol), 1-adamantilamina (76 mg, 0.5 mmol), HOBT (81 mg, 0.6 mmol) y DIPEA (174 µL, 1.0 mmol) en DMF (5 mL) y se trataron a temperatura ambiente con EDCI (115 mg, 0.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y posteriormente se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (3x20 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó ($MgSO_4$) y se eliminaron los volátiles por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (12 g de sílice, 0-50% de EtOAc / isohexano) para dar el compuesto del título como una goma incolora (143 mg, 63%).

MS m/z 454 M+H

Intermedio #4: 4-[4-(N-Ciclohexil-N-metilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo



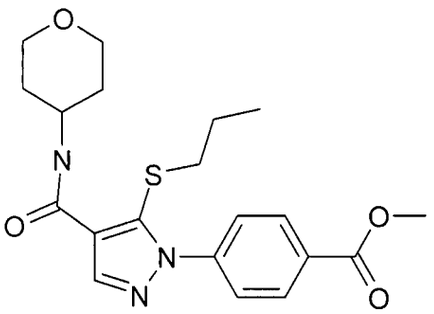
Se disolvieron ácido 1-(4-metoxicarbonilfenil)-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxílico **(Intermedio #7)** (160 mg, 0.5 mmol), N-metilciclohexilamina (57 mg, 0.5 mmol), HOBT

(81 mg, 0.6 mmol) y DIPEA (174 µL, 1.0 mmol) en DMF (5 mL) y se trataron a temperatura ambiente con EDCI (115 mg, 0.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y posteriormente se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (3x20 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó ($MgSO_4$) y se eliminaron los volátiles por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (12 g de sílice, 0-70% de EtOAc / isohexano) para dar el compuesto del título como una goma incolora (162 mg, 78%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.67 (3H, t), 1.01-1.41 (4H, m), 1.42-1.85 (8H, m), 2.58 (2H, t), 2.86 (3H, s), 3.40-3.60 (0.5H, m), 3.89 (3H, s), 4.20-4.40 (0.5H,m) 7.78 (2H, d), 7.91 (1H, s), 8.12 (2H, d)

MS m/z 416 M+H

Intermedio #5: 4-[4-(oxan-4-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo

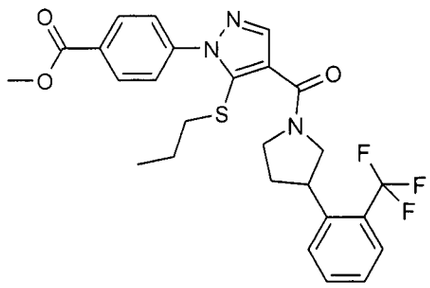


Se disolvieron ácido 1-(4-metoxicarbonilfenil)-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxílico **(Intermedio #7)** (160 mg, 0.5 mmol), 4-aminotetrahidropirano (61 mg, 0.5 mmol), HOBT (81 mg, 0.6 mmol) y DIPEA (174 µL, 1.0 mmol) en DMF (5 mL) y se trataron a temperatura ambiente con EDCI (115 mg, 0.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y posteriormente se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (3x20 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó ($MgSO_4$) y se eliminaron los volátiles por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (12 g de sílice, 0-100% de EtOAc / isohexano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (114 mg, 56%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.68 (3H, t), 1.18 - 1.30 (2H, m), 1.47 - 1.60 (2H, m), 1.77 - 1.81 (2H, m), 2.72 (2H, t), 3.36 - 3.43 (2H, m), 3.81-3.89 (5H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 7.71 (2H, d), 8.04 (1H, d), 8.12 (2H, d), 8.17 (1H, s)

MS m/z 403 M+H

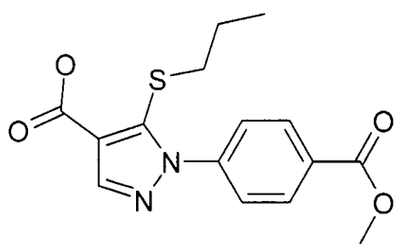
Intermedio #6: 4-[5-Propilsulfanil-4-[3-[2-(trifluorometil)fenil]pirrolidino-1-carbonil]pirazol-1-il]benzoato de metilo



Se disolvió el ácido 1-(4-metoxicarbonilfenil)-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxílico (**Intermedio #7**) en DCM (3 mL). Se añadieron una gota de DMF y cloruro de oxalilo (71 µL, 0.83 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y posteriormente se eliminaron los volátiles por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se añadió a una solución de 3-[2-(trifluorometil)fenil]pirrolidina HCl (105 mg, 0.42 mmol) y DIPEA (217 µL, 1.25 mmol) en DCM (5 mL). Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente y se hizo pasar a través de una columna separadora de fases. El filtrado se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-20% de EtOAc / DCM para dar el compuesto del título como una aceite transparente (177 mg, 81%).

MS m/z 518 M+H

Intermedio #7: Acido 1-(4-metoxicarbonilfenil)-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxílico



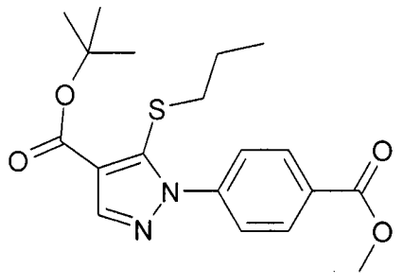
Se disolvió 1-(4-metoxicarbonilfenil)-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo **(Intermedio #8)** (2.86 g, 7.97 mmol) en DCM (40 mL) y TFA (10 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y posteriormente se evaporó a presión reducida para obtener un aceite marrón claro. La recristalización del aceite con isohexano produjo

un sólido marrón claro que se recuperó por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título. (2.23g, 89%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.67 (3H, t), 1.20 - 1.32 (2H, m), 2.81 (2H, t), 3.90 (3H, s), 7.71 (2H, d), 8.12 (2H, d), 8.17 (1H, s), 12.73 (1H, s)

MS m/z 321 M+H

Intermedio #8: 1-(4-Metoxicarbonilfenil)-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo

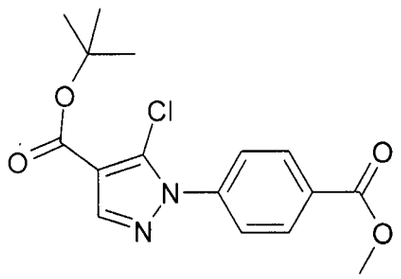


Se disolvió 5-cloro-1-(4-metoxicarbonilfenil)pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio #9**) (2.016 g, 6.0 mmol) en butironitrilo (30 mL), carbonato potásico (2.48 g, 18 mmol) y propanotiol (678 µL, 7.5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. Se añadió acetato de etilo (150 mL) y la mezcla se lavó con agua (4x25 mL), se secó ($MgSO_4$) y evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (120 g de sílice, 0-25% de EtOAc / isohexano) para dar el compuesto del título como un aceite transparente amarillo pálido que cristalizó lentamente en reposo como un sólido blanco. (2.01g, 89%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.67 (3H, t), 1.25 (2H, c), 1.54 (9H, s), 2.76 (2H, t), 3.89 (3H, s), 7.70 (2H, d), 8.11 (3H, d)

MS m/z 321 M-tBut

Intermedio #9: 5-Cloro-1-(4-metoxicarbonilfenil)pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo

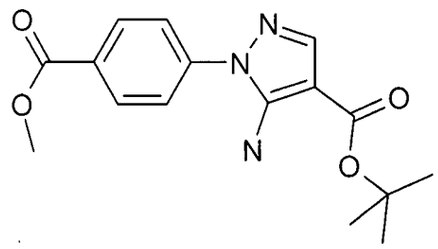


Se añadieron *t*-butilnitrito (2.9 mL, 24.22 mmol) y cloruro de cobre (4.06 g, 30.27 mmol) a acetonitrilo (150 mL) y se calentó hasta 65°C. Se añadió 5-amino-1-(4-metoxicarbonilfenil)pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo **(Intermedio #10)** como un sólido lo cual produjo un vigoroso desprendimiento de gas. Una vez finalizada la adición, se continuó agitando durante 15 min más. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2x100 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), se secó ($MgSO_4$) y evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de gel de sílice de 120g, 0-50% de EtOAc/ hexano) para dar el compuesto del título como un aceite. (5.68 g, 83%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ1.53 (9H, s), 3.87 - 3.90 (3H, m), 7.78 (2H, d), 8.15 (2H, d), 8.20 (1H, s)

MS m/z 281 M-tBut

Intermedio #10: 5-amino-1-(4-metoxicarbonilfenil)pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo



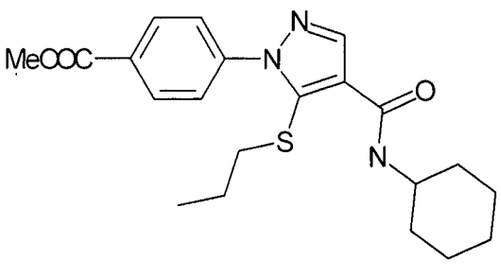
Se disolvió cianoacetato de *t*-butilo (14.1 g, 100 mmol) en ortoformiato de trietilo (24.8 mL, 150 mmol). Se añadió anhídrido acético (9.625 mL, 100 mL) y la mezcla se calentó hasta 125°C durante 3 h y posteriormente los volátiles se eliminaron por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (100 mL) y se añadieron clorhidrato de 4-hidrazinilbenzoato de metilo **(Intermedio # 123)** (6.06 g, 30 mmol) y DIPEA (5.23 mL, 30 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h y posteriormente

se evaporó a presión reducida para obtener un aceite marrón que se disolvió en acetato de etilo (300 mL) y se lavó con agua (2x100 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), se secó ($MgSO_4$) y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (120 g de gel de sílice, 0-50% de EtOAc/ hexano) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (7.1 g).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 (9H, s), 3.88 (3H, s), 6.43 (2H, s), 7.67 (1H, s), 7.73 (2H, s), 8.08 (2H, d)

MS m/z 262 M-tBut

Intermedio # 11: 4-[4-(Ciclohexilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo

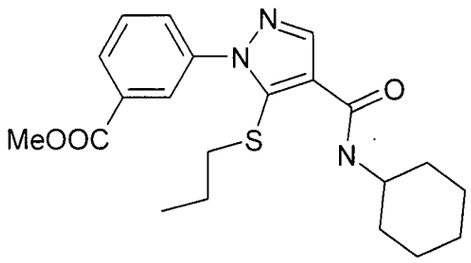


Se disolvió propanotiol (88 mg, 1.16 mmol) en DMF (5 mL) y se trató a temperatura ambiente con una solución de NaHMDS 1M en THF (1.16 mL). Tras agitar durante 15 min, la solución transparente se añadió a una suspensión de 4-[5-cloro-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #15)** (378 mg, 1.05 mmol) en DMF (10 mL). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 h y posteriormente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (4x25 mL) y se secó ($MgSO_4$). Se eliminaron los volátiles por evaporación a presión reducida para dar un aceite transparente, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo / hexano (0-50%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (363 mg, 86%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.67 (3H, t), 1.14 - 1.39 (7H, m), 1.59 (1H, d), 1.71 - 1.74 (2H, m), 1.84 (2H, d), 2.70 (2H, t), 3.74 - 3.79 (1H, m), 3.89 (3H, s), 7.72 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.10 - 8.16 (3H, m)

MS m/z 402 M+H

Intermedio #12: 3-[4-(Ciclohexilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo

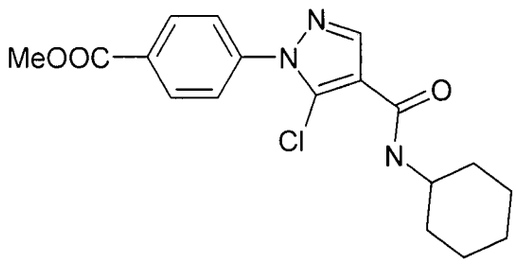


Se disolvió propanotiol (48 mg, 0.57 mmol) en DMF (3 mL) y se trató a temperatura ambiente con una solución de NaHMDS 1M en THF (0.63 mL, 0.63 mmol). Tras agitar durante 15 min, se añadió una solución de 3-[5-cloro-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio # 19)** (205 mg, 0.57 mmol) en DMF (5 mL) y se continuó agitando durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se lavó con agua (3x20 mL), se secó ($MgSO_4$) y evaporó para dar un aceite, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/DCM (0-25%) para dar el compuesto del título como un aceite transparente (175 mg, 75%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.67 (3H, t), 1.14 - 1.39 (7H, m), 1.57 - 1.61 (1H, m), 1.71 - 1.74 (2H, m), 1.84 (2H, d), 2.68 - 2.72 (2H, m), 3.71-3.85 (1H, m), 3.89 (3H, s), 7.72 (1H, t), 7.83 - 7.94 (2H, m), 8.05 - 8.08 (2H, m), 8.14 (1H, s)

MS m/z 402 M+H

Intermedio #15: 4-[5-cloro-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoato de metilo



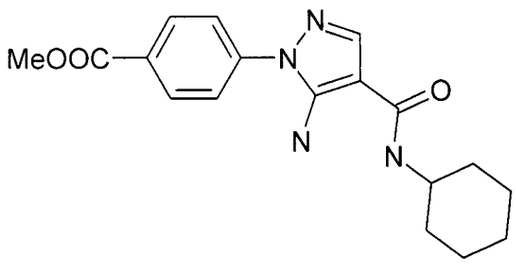
Se añadieron *t*-butilnitrito (210 mg, 2.04 mmol) y cloruro de cobre (342 mg, 2.55 mmol) a acetonitrilo (15 mL) y se calentaron hasta 65°C. Se añadió 4-[5-amino-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio # 16)** (581 mg,1.7 mmol) como un sólido en porciones lo que produjo un vigoroso desprendimiento de gas.

Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se calentó durante 15 min más a 65°C, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Los extractos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (2x20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron para dar un sólido, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (0-30%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (385 mg, 65%).

^{1}H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (3H, d), 1.31 - 1.45 (2H, m), 1.57 - 1.71 (3H, m), 1.93 - 1.98 (2H, m), 3.87 - 3.99 (4H, m), 6.02 (1H, d), 7.56 - 7.60 (2H, m), 8.08 - 8.14 (3H, m)

MS m/z 362 M+H

Intermedio #16: 4-[5-amino-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoato de metilo

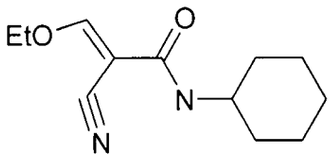


Se suspendieron 2-ciano-N-ciclohexil-3-etoxiprop-2-enamida **(Intermedio #17)** (605 mg, 2.73 mmol) y clorhidrato de 4-hidrazinilbenzoato de metilo **(Intermedio # 123)** (552 mg, 2.73 mmol) en etanol (20 mL). Se añadió DIPEA (351 mg, 2.73 mmol) y la mezcla se calentó hasta 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recuperó por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (618 mg, 66%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (1H, d), 1.22 - 1.35 (4H, m), 1.60 (1H, d), 1.76 (4H, d), 3.69 - 3.74 (1H, m), 3.87 (3H, s), 6.56 (2H, s), 7.62 (1H, d), 7.73 - 7.78 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.05 - 8.09 (2H, m)

MS m/z 343 M+H

Intermedio #17: 2-Ciano-N-ciclohexil-3-etoxiprop-2-enamida

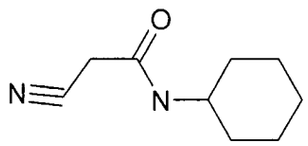


Se suspendió 2-ciano-N-ciclohexilacetamida **(Intermedio # 18)** (1.35 g, 8.09 mmol) en anhídrido acético (20 mL). Se añadió ortoformiato de trietilo (3.91 g, 21 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se eliminaron los volátiles por evaporación al vacío para obtener un aceite marrón, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/DCM (0-10%) para dar el compuesto del título como un sólido (637 mg, 35%)

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 1.01 - 1.35 (8H, m), 1.51-1.82 (5H, m), 3.54 - 3.61 (1H, m), 4.32 (2H, c), 7.57 (1H, d), 8.11 (1H, t)

MS m/z 223 M+H

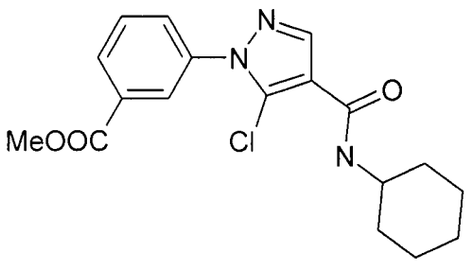
Intermedio #18: 2-Ciano-N-ciclohexilacetamida



Se disolvieron ácido cianoacético (4.26 g, 50 mmol) y ciclohexilamina (4.96 g, 50 mmol) en DCM (100 mL). Se añadió EDCI (10.51 g, 55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2x100 mL), se secó ($MgSO_4$) y evaporó para obtener un residuo sólido amarillo, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/DCM (0-100%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5.66 g, 68%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ1.06 - 1.32 (5H, m), 1.51 - 1.55 (1H, m), 1.63 - 1.75 (4H, m), 3.46 - 3.57 (1H, m), 3.55 (2H, s), 8.06 - 8.09 (1H, m)

Intermedio #19: 3-[5-cloro-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoato de metilo

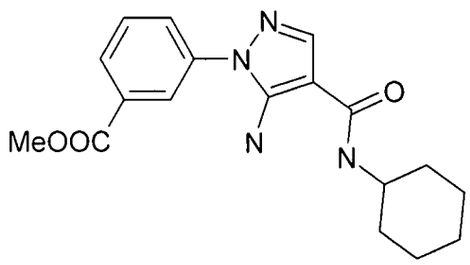


Se añadieron *t*-butilnitrito (145 mg, 1.38 mmol) y cloruro de cobre (236 mg, 1.76 mmol) a acetonitrilo (10 mL) y se calentaron hasta 65°C. Se añadió 3-[5-amino-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio # 20)** (400 mg, 1.38 mmol) como un sólido en porciones lo que produjo un vigoroso desprendimiento de gas. Una vez finalizada la adición, se continúo agitando durante 15 min más y se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x25 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2x20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y evaporaron para dar un aceite marrón, el cual se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (0-50%) para dar el compuesto del título como un aceite transparente incoloro (256 mg, 51%).

^{1}H RMN (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ1.15 - 1.25 (3H, m), 1.32 - 1.43 (2H, m), 1.58 (1H, d), 1.65 - 1.71 (2H, m), 1.94 - 1.98 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.91 - 3.98 (1H, m), 6.04 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.66 - 7.68 (1H, m), 8.08 - 8.10 (2H, m), 8.15 (1H, t)

MS m/z 360 M-H

Intermedio #20: 3-[5-amino-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoato de metilo



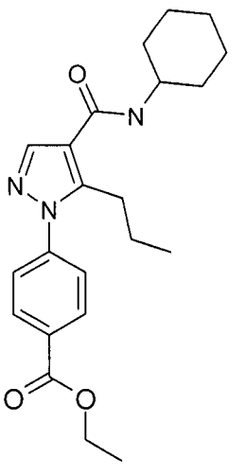
Se suspendieron 2-ciano-N-ciclohexil-3-etoxiprop-2-enamida **(Intermedio #17)** (605 mg, 2.73 mmol) y clorhidrato de 3-hidrazinilbenzoato de metilo (552 mg, 2.73 mmol) en etanol (20 mL). Se añadió DIPEA (352 mg, 2.73 mmol) y la mezcla se calentó hasta 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen reducido. Se añadió agua (50 mL) y el sólido resultante se

recuperó por filtración, se redisolvió en acetato de etilo (50 mL), se secó ($MgSO_4$) y evaporó para dar un sólido marrón que se suspendió en éter y se recuperó por filtración para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (443 mg, 47%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ1.20 (5H, d), 1.61 (1H, d), 1.72 - 1.75 (2H, m), 1.80 (2H, d), 3.70 - 3.74 (1H, m), 3.88 (3H, s), 6.47 (2H, s), 7.59 - 7.69 (2H, m), 7.84 - 7.88 (1H, m), 7.91 - 7.94 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.12 (1H, t)

MS m/z 343 M+H

Intermedio # 21: 4-[4-(Ciclohexilcarbamoil)-5-propilpirazol-1-il]benzoato de etilo



Se mezclaron 1-(4-clorofenil)-N-ciclohexil-5-propilpirazol-4-carboxamida **(Intermedio #22)** (159 mg, 0.46 mmol), hexacarbonilo de molibdeno (61 mg, 0.23 mmol), catalizador de Herrmann (*trans*-di-mu-acetatobis[2-(di-O-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II), 22 mg, 0.02 mmol), DMAP (113 mg, 0.92 mmol), DIPEA (161□L, 0.92 mmol), sal de Fu (sal de tetrafluoroborato ácido de tri-(*t*-butil)fosfonio, 27 mg, 0.09 mmol), dioxano (2 mL), etanol (2 L) en un tubo para microondas. La mezcla de reacción se calentó posteriormente a 150°C durante 1 hora en un microondas.

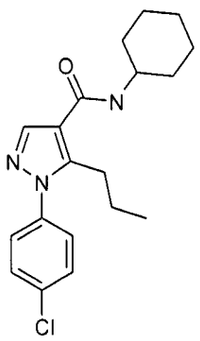
Se confirmó la completa conversión en el producto por LC-MS. El solvente se evaporó a presión reducida y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x25 mL), se lavó con agua (10 mL), HCl 2N (10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida para dar una goma negra. El residuo se purificó por cromatografía en columna (columna silicycle de 12 g, gradiente de 1:0 a 1:1 de hexano/EtOAc) y las fracciones apropiadas se combinaron y

concentraron al vacío para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (130 mg, 74%).

^{1}H RMN (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ0.76 - 0.81 (3H, t), 1.09 - 1.21 (3H, m), 1.36 (5H, m), 1.45 - 1.55 (2H, m), 1.61 (1H, m), 1.67 - 1.72 (2H, m), 1.96 -1.98 (2H, m), 2.89 - 2.93 (2H, m), 3.85 - 3.92 (1H, m), 4.35 (2H, c), 5.62 (1H, d), 7.41 - 7.44 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.10 - 8.13 (2H, m)

MS m/z 384 M+H

Intermedio #22: 1-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-5-propilpirazol-4-carboxamida



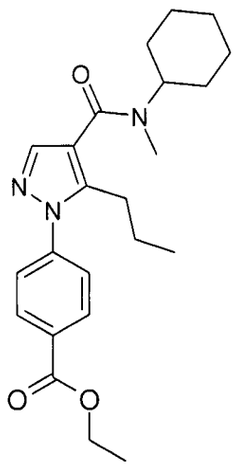
A una suspensión de cloruro de 1-(4-clorofenil)-5-propilpirazol-4-carbonilo (adquirido comercialmente, 302 mg, 1.07 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió 1 gota de DMF seguida de ciclohexilamina (306 □L, 2.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después de detuvo.

Se extrajo con DCM (10 mL), se lavó con NaOH 2N (5 mL), HCl 2N (5 mL), agua (mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida para dar un sólido blanco (200 mg, 54%), que fue utilizado sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ0.73 (3H, t), 1.13 (1H, d), 1.22 - 1.31 (4H, m), 1.35 - 1.44 (2H, m), 1.60 - 1.63 (1H, m), 1.69 - 1.75 (2H, m), 1.80 - 1.82 (2H, m), 2.91 (2H, t), 3.72 - 3.75 (1H, m), 7.48 - 7.52 (2H, m), 7.61 - 7.64 (2H, m), 7.84 (1H, d), 8.13 (1H, s)

MS m/z 346 M+H

Intermedio #23: 4-[4-(ciclohexilmetilcarbamoil)-5-propilpirazol-1-il]benzoato de etilo



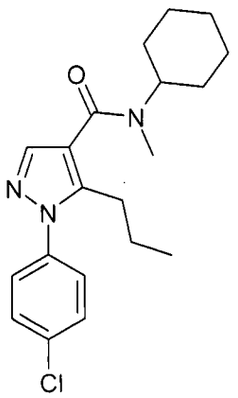
Se mezclaron 1-(4-clorofenil)-N-ciclohexil-N-metil-5-propilpirazol-4-carboxamida **(Intermedio #24)** (101mg, 0.28 mmol), hexacarbonilo de molibdeno (37 mg, 0.14 mmol), catalizador de Herrmann (*trans*-di-mu-acetatobis[2-(di-O-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II), 14 mg, 0.01 mmol), DMAP (69 mg, 0.56 mmol), DIPEA (98□L, 0.56 mmol), sal de Fu (sal de tetrafluoroborato ácido de tri-(*t*-butil)fosfonio, 17 mg, 0.06 mmol), dioxano (2 mL), etanol (2 mL) en un tubo para microondas. La mezcla de reacción se calentó posteriormente a 150°C durante 1 hora en un microondas.

Se confirmó la completa conversión en el producto por LC-MS. La misma reacción se repitió en otro tubo para microondas y las dos mezclas de reacción se combinaron para ser tratadas y purificadas. El solvente se evaporó a presión reducida y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x25 mL), se lavó con agua (10 mL), HCl 2N (10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida para dar una goma negra. El residuo se purificó por cromatografía en columna (columna silicycle de 12 g, gradiente de 1:0 a 1:1 de hexano/EtOAc) y las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron al vacío para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (105 mg, 61%).

^{1}H RMN (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ0.71 - 0.79 (3H, t), 1.02 - 1.10 (1H, m), 1.19 (2H, t), 1.31 - 1.40 (5H, m), 1.55 – 1.72 (4H, m), 1.75 - 1.78 (2H, m), 2.73 - 2.79 (2H, m), 2.89 (3H, m), 4.05 (1H, c), 4.35 (2H, c), 6.99 - 7.11 (1H, m), 7.46 (2H, d), 7.55 (1H, s), 8.10 - 8.13 (2H, d)

MS m/z 398 M+H

Intermedio #24: 1-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-N-metil-5-propilpirazol-4-carboxamida



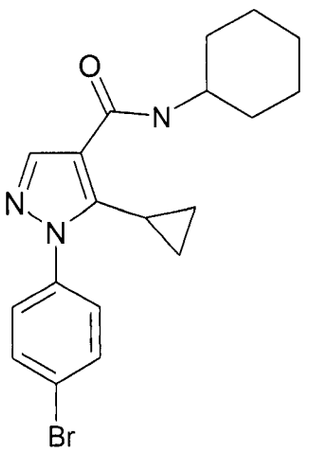
A una suspensión de cloruro de 1-(4-clorofenil)-5-propilpirazol-4-carbonilo (adquirido comercialmente, 302 mg, 1.07 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió 1 gota de DMF seguida de N-metilciclohexilamina (349 □L, 2.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después de detuvo.

Se extrajo con DCM (10 mL), se lavó con NaOH 2N (5 mL), HCl 2N (5 mL), agua (5 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y se evaporó a presión reducida para dar una goma incolora (263 mg, 73%), que fue utilizada sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ0.70 (3H, t), 1.20 - 1.46 (5H, m), 1.58 - 1.63 (5H, m), 1.76 - 1.79 (2H, m), 2.73 - 2.74 (3H, m), 2.89 (4H, m), 7.54 - 7.57 (2H, m), 7.61 - 7.64 (2H, m)

MS m/z 360 M+H

Intermedio #25: 1-(4-Bromofenil)-N-ciclohexil-5-ciclopropilpirazol-4-carboxamida

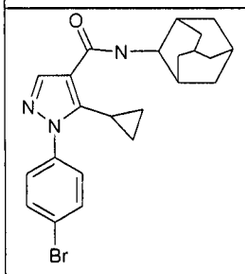
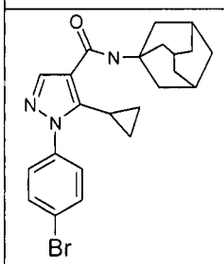
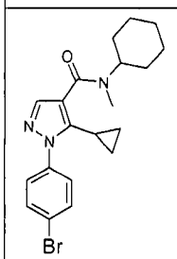


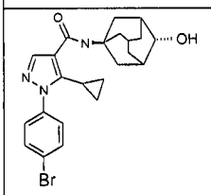
Se suspendió ácido 1-(4-bromofenil)-5-ciclopropilpirazol-4-carboxílico **(Intermedio #30)** (237 mg, 0.77 mmol) en DCM (5 mL). Se añadió lentamente una gota de DMF seguida de cloruro de oxalilo (200 µL, 2.32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y posteriormente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se añadió a una solución de ciclohexilamina (97 µL, 0.85 mmol) y DIPEA (403 µL, 2.32 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y posteriormente se añadió agua (10mL) y la mezcla se hizo pasar a través de un filtro separador de fases. El producto se recuperó del filtrado por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO2, gradiente de elución de 0-100% de EtOAc en isohexano). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron para dar 1-(4-bromofenil)-N-ciclohexil-5-ciclopropilpirazol-4-carboxamida como un sólido blanco (277 mg, 92%).

^{1}H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ0.39 - 0.43 (2H, m), 0.84 - 0.89 (2H, m), 1.12 - 1.20 (1H, m), 1.24 - 1.36 (4H, m), 1.61 (1H, d), 1.69 - 1.75 (2H, m), 1.87 (2H, d), 2.14 - 2.21 (1H, m), 3.72 - 3.77 (1H, m), 7.73 - 7.79 (3H, m), 7.92 - 7.98 (1H, m), 8.07 - 8.10 (2H, m), 13.17 (1H, s)

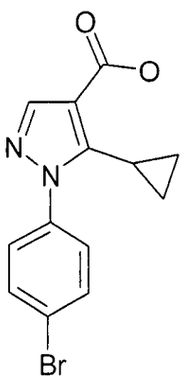
MS m/z (ESI+) (M+H)+ 390

Los siguientes intermedios se prepararon a partir de ácido 1-(4-bromofenil)-5-ciclopropilpirazol-4-carboxílico **(Intermedio #30)** de forma similar al Intermedio #25, utilizando como material de partida la amina apropiada:

Estructura	Int. #	Nombre	^{1}H RMN δ	MS m/e MH^+
	**26**	N-(2-adamantil)-1-(4-bromofenil)-5-ciclopropilpirazol-4-carboxamida	^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.41 - 0.46 (2H, m), 0.79 - 0.88 (2H, m), 1.54 (2H, d), 1.72 (2H, s), 1.83 (6H, d), 1.94 (2H, s), 2.05 (2H, d), 2.13 - 2.22 (1H, m), 4.04 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.56 (2H, d), 7.73 (2H, d), 7.89 (1H, s)	440
	**27**	N-(1-adamantil)-1-(4-bromofenil)-5-ciclopropilpirazol-4-carboxamida	^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.41 - 0.46 (2H, m), 0.83 - 0.89 (2H, m), 1.65 (6H, s), 2.05 (9H, s), 2.08 - 2.14 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.51 - 7.56 (2H, m), 7.69 - 7.74 (2H, m), 7.81 (1H, s)	440
	**28**	1-(4-Bromofenil)-N-ciclohexil-5-ciclopropil-N-metilpirazol-4-carboxamida	^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.35-0.55 (2H,m) 0.79 - 0.81 (2H, m), 1.11 - 1.23 (2H, m), 1.33 (1H, s), 1.55 (2H, s), 1.61 - 1.65 (3H, m), 1.76 (2H, s), 1.98 (1H, s), 2.85 (3H, s), 3.43-3.70 (0.4H, s), 4.31 (0.6H, s), 7.63 (3H, d),	402

Estructura	Int. #	Nombre	^{1}H RMN δ	MS m/e MH^+
			7.72 (2H, d)	
	**29**	1-(4-Bromofenil)-5-ciclopropil-N-(4-hidroxi-1-adamantil)pirazol-4-carboxamida	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.43 - 0.47 (2H, m), 0.83 - 0.88 (2H, m), 1.38 (2H, d), 1.65 (4H, d), 1.75 (2H, d), 1.95 (2H, d), 2.03 - 2.08 (3H, m), 3.97 (1H, t), 4.39 (1H, s), 7.47 - 7.49 (1H, m), 7.56 - 7.59 (2H, m), 7.72 - 7.76 (2H, m), 7.91 (1H, s)	458

Intermedio #30: Ácido 1-(4-Bromofenil)-5-ciclopropilpirazol-4-carboxílico



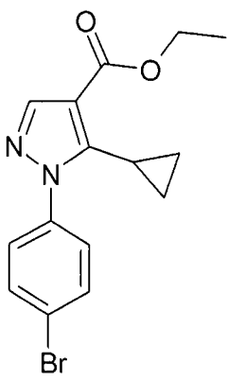
Se disolvió 1-(4-bromofenil)-5-ciclopropilpirazol-4-carboxilato de etilo **(Intermedio # 31)** (423 mg, 1.29 mmol) en metanol (20 mL) y se trató con solución acuosa de hidróxido sódico 2M (3.23 mL, 6.46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y posteriormente se eliminó el metanol por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (50 mL), se acidificó hasta pH4 con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (3x25 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua y solución

acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (MgSO4) y evaporaron para obtener el ácido 1-(4-bromofenil)-5-ciclopropilpirazol-4-carboxílico como un sólido blanco (343 mg, 87%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.46 - 0.57 (2H, m), 0.82 - 0.87 (2H, m), 1.98 - 2.11 (1H, m), 7.55 - 7.62 (2H, m), 7.71 - 7.75 (2H, m), 7.94 (1H, s), 12.32 (1H, s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 309

Intermedio # 31: 1-(4-Bromofenil)-5-ciclopropilpirazol-4-carboxilato de etilo

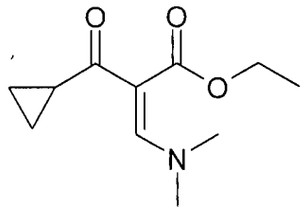


Se disolvió 2-(ciclopropanocarbonil)-3-dimetilaminoprop-2-enoato de etilo **(Intermedio #32)** (316 mg, 1.5 mmol) en etanol (5 mL). Se añadieron clorhidrato de 4-bromofenilhidrazina (335 mg, 1.5 mmol) y DIPEA (264 µL,1.5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 mL), se lavó con agua y se vertió sobre un tubo separador de fases. El producto se recuperó del filtrado por cromatografía ultrarrápida en columna (SiO2, gradiente de elución de 0-25% de EtOAc en isohexano). Las fracciones puras se combinaron y evaporaron para dar 1-(4-bromofenil)-5-ciclopropilpirazol-4-carboxilato de etilo como un aceite que cristalizó al dejarlo en reposo (343 mg, 87%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.43 - 0.49 (2H, m), 0.84 - 0.90 (2H, m), 1.29 (3H, t), 2.05 - 2.14 (1H, m), 4.24 (2H, c), 7.55 - 7.60 (2H, m), 7.71 - 7.76 (2H, m), 7.98 (1H, d)

MS m/z (ESI+) (M+) 335

Intermedio #32: 2-(ciclopropanocarbonil)-3-dimetilaminoprop-2-enoato de etilo

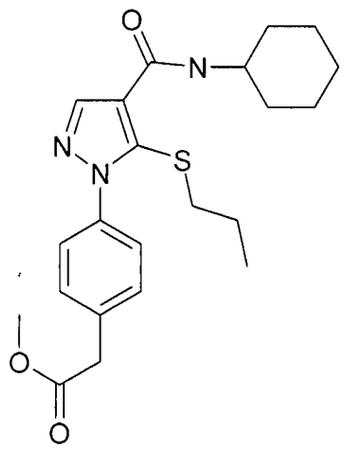


Se disolvieron 3-ciclopropano-3-oxopropionionato de etilo (312 mg, 2 mmol) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (402 µL, 3 mmol) en dioxano (5 mL) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida para obtener un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (SiO2, gradiente de elución de 0-100% de EtOAc en isohexano). Las fracciones puras se combinaron y evaporaron para dar 2-(ciclopropanocarbonil)-3-dimetilaminoprop-2-enoato de etilo como un aceite (316 mg, 74%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ0.69 - 0.80 (4H, m), 1.15 - 1.24 (3H, m), 2.26 - 2.34 (1H, m), 2.94 (6H, s), 4.11 (2H, c), 7.57 (1H, s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 212

Intermedio #33: 2-[4-[4-(Ciclohexilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]fenil]acetato de metilo



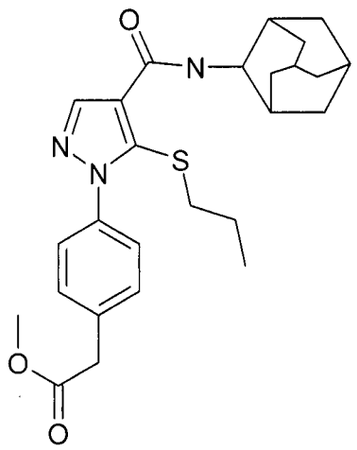
Se disolvió ácido 1-[4-(metoxicarbonilmetil)fenil]-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxílico **(Intermedio #35)** (220 mg, 0.66 mmol) en DCM (5 mL) y se añadió una gota de DMF. Se añadió cloruro de oxalilo (176 µL, 1.96 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los volátiles se eliminaron por evaporación a presión reducida y la goma resultante se redisolvió en DCM (2 mL) y se añadió a temperatura

ambiente a una solución de ciclohexilamina (66 mg, 0.66 mmol) y DIPEA (230 µL, 1.32 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (2x10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), se secó (MgSO4) y evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución de 0-100% de EtOAc en isohexano) para obtener 2-[4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]fenil]acetato de metilo como un sólido blanco (220 mg, 88%).

1H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.69 (3H, t), 1.20 - 1.32 (7H, m), 1.58 (1H, d), 1.69 - 1.74 (2H, m), 1.83 (2H, d), 2.68 (2H, t), 3.64 (3H, s), 3.74 - 3.82 (1H, m), 3.80 (2H, s), 7.44 (4H, s), 7.84 - 7.89 (1H, m), 8.08 (1H, s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 416

Intermedio #34: 2-[4-[4-(2-Adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]fenil]acetato de metilo

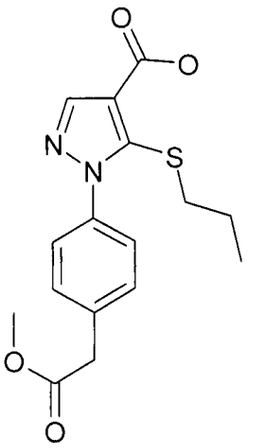


Se preparó a partir de ácido 1-[4-(metoxicarbonilmetil)fenil]-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxílico **(Intermedio #35)** y clorhidrato de 2-adamantilamina mediante el mismo procedimiento utilizado para el Intermedio #6.

1H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.67 (3H, t), 1.15 - 1.31 (2H, m), 1.61 (2H, d), 1.73 (2H, s), 1.83 (6H, s), 1.96 (4H, d), 2.61 (2H, t), 3.64 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.09 (1H, d), 7.40 - 7.52 (4H, m), 8.02 (1H, d), 8.11 (1H, s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 468

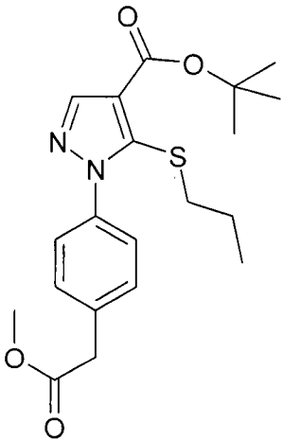
Intermedio #35: Ácido 1-[4-(metoxicarbonilmetil)fenil]-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxílico



Se disolvió 1-[4-(metoxicarbonilmetil)fenil]-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxilato de *tert*-butil **(Intermedio #36)** en DCM (10 mL). Se añadió TFA (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Posteriormente, se evaporaron los volátiles a presión reducida y el residuo se secó al vacío para dar el ácido 1-[4-(metoxicarbonilmetil)fenil]-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxílico como un aceite marrón claro (440 mg, 98%).

1H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.70 (3H, t), 1.21 - 1.33 (2H, m), 2.79 (2H, t), 3.64 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.44 (4H, s), 8.10 (1H, s)

Intermedio #36: 1-[4-(Metoxicarbonilmetil)fenil]-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo

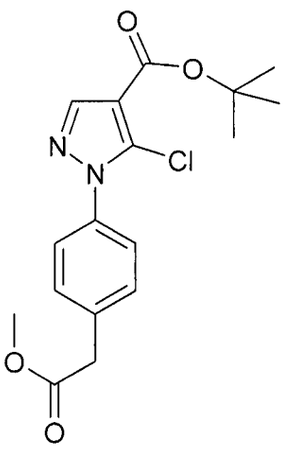


Se disolvió 5-cloro-1-[4-(metoxicarbonilmetil)fenil]pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo **(Intermedio # 37)** (767 mg, 2.19 mmol) en butironitrilo (10 mL). Se añadieron carbonato potásico (906 mg, 6.57 mmol) y propanotiol (284 µL, 2.74 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (50 mL). La mezcla se lavó con agua (4x25 mL), se secó ($MgSO_4$) y evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de elución de 0-25% de EtOAc en isohexano) para obtener 1-[4-(metoxicarbonilmetil)fenil]-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo (527 mg, 62%).

1H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.70 (3H, t), 1.27 (2H, c), 1.53 - 1.54 (9 s, 2.75 (2H, t), 3.64 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.44 (4H, s), 8.07 - 8.12 (1H, m)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 391

Intermedio #37: 5-Cloro-1-[4-(metoxicarbonilmetil)fenil]pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo



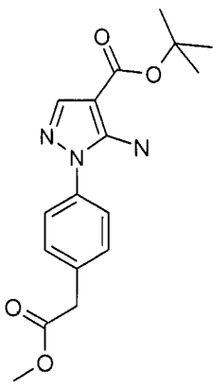
Se añadieron *t*-butilnitrito (419 µL, 3.49 mmol) y cloruro de cobre (2) (585 mg, 4.37 mmol) a acetonitrilo (10 mL) y se calentó a 65°C. Se añadió 5-amino-1-[4-(metoxicarbonilmetil)fenil]pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo **(Intermedio # 38)** (965 mg, 2.91 mmol) como una solución en acetonitrilo (5 mL), lo cual produjo un vigoroso desprendimiento de gas. Una vez finalizada la adición, se siguió calentando durante 15 min más. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2x50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), se secaron

(MgSO4) y se evaporaron para dar un aceite marrón que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de elución de 0-50% de EtOAc en isohexano) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (785 mg, 77%).

1H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 1.52 (9H, s), 3.62 - 3.64 (3H, m), 3.81 (2H, s), 7.48 - 7.54 (4H, m), 8.12 (1H, s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ 351

Intermedio #38: 5-Amino-1-[4-(metoxicarbonilmetil)fenil]pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo

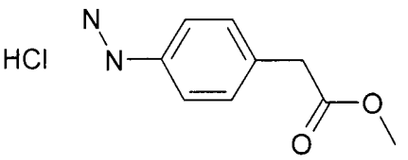


Se disolvió cianoacetato de *t*-butilo (3.525 g, 25 mmol) en ortoformiato de trietilo (6.2 mL, 37.5 mmol). Se añadió anhídrido acético (2.41 mL, 25 mmol) y la mezcla se calentó hasta 125°C durante 3h. Los volátiles se eliminaron posteriormente por evaporación a presión reducida para obtener un aceite naranja. El aceite crudo se disolvió en metanol y se añadieron clorhidrato de 2-(4-hidrazinilfenil)acetato de metilo **(Intermedio #39)** (1.62 g, 7.5 mmol) y DIPEA (1.3 mL, 7.5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y posteriormente se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (2x50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), se secó (MgSO4) y se evaporó para obtener un producto crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de elución de 0-50% de EtOAc en isohexano) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (974 mg, 39%).

1H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 (9H, d), 3.63 (3H, s), 3.76 (2H, s), 6.20 (2H, s), 7.41 (2H, d), 7.48 (2H, d), 7.60 (1H, s)

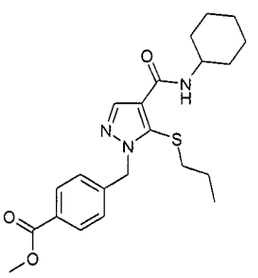
MS m/z (ESI+) (M+H)+ 331

Intermedio #39: Clorhidrato de 2-(4-hidrazinilfenil)acetato de metilo



Se disolvió una solución de 4-yodofenilacetato de metilo (4.25 g, 15.39 mmol) en DMF (25 mL). Se añadieron BOC-carbazato (2.44 g, 18.47 mmol), 1,10-fenantrolina (278 mg, 1.54 mmol), yoduro de cobre (147 mg, 0.77 mmol) y carbonato de cesio (7.0 g, 21.55 mmol) y la mezcla se calentó a 120°C durante 60 min. La mezcla de reacción se disolvió con acetato de etilo (25 mL), se lavó con agua (3x10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), se secó (MgSO4) y se evaporó para obtener un aceite marrón que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de elución de 0-50% de EtOAc en isohexano) para dar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en HCl 4M en dioxano (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h lo cual produjo un precipitado espeso. Se añadió dietiléter (100 mL) y el precipitado se recuperó por filtración, se lavó con éter (2x20 mL) y se secó al vacío para obtener clorhidrato de 2-(4-hidrazinilfenil)acetato de metilo como un sólido marrón claro (1.63 g, 49%).
1H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 3.59 (5H, s), 6.93 (2H, d), 7.16 (2H, d), 8.21 (1H, s), 10.20 (3H, s)

Intermedio #40: Éster metílico de ácido 3-(4-ciclohexilcarbamoil-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil)benzoico



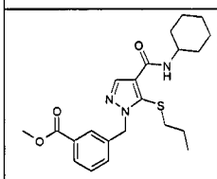
Una solución de ácido 1-(4-metoxicarbonilbencil)-5-propilsulfanil-1*H*-pirazol-4-carboxílico **(Intermedio #44)** (118 mg, 0.35 mmol), ciclohexilamina (49 □l, 0.42 mmol), EDAC (75 mg, 0.39 mmol) y DMAP (9 mg, 0.07 mmol) en DCM (5 ml) se agitó durante

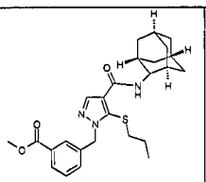
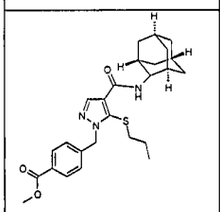
la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se particionó entre EtOAc (~30 ml) y ácido cítrico (~20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (~10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (~10 ml), posteriormente se secaron ($MgSO_4$), filtraron y evaporaron para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna (4g de Si, eluyendo con de 20 a 60% de EtOAc en IH) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (116 mg, 79%).

^{1}H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 0.81 (3H, t), 1.13 - 1.25 (3H, m), 1.30 - 1.48 (4H, m), 1.52 - 1.69 (3H, m), 1.89 - 1.94 (2H, m), 2.47 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.88 - 3.98 (1H, m), 5.49 (2H, s), 7.18 (2H, d), 7.24 (1H, d), 7.92 (2H, d), 8.07 (1H, s)

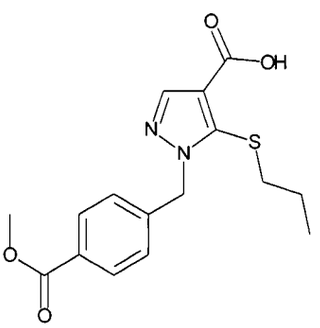
MS m/e MH^+ 416.

Los siguientes intermedios se prepararon mediante el procedimiento anterior utilizando los materiales de partida correspondientes:

Estructura	**Intermedio #**	**Nombre**	**RMN**	**[M+ H]+**
	**41**	Éster metílico de ácido 3-(4-ciclohexilcarbamoil-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil)benzoico	^{1}H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 0.82 (3H, t), 1.13 - 1.26 (3H, m), 1.30 - 1.50 (4H, m), 1.50 – 1.70 (3H, m), 1.85 – 1.95 (2H, m), 2.48 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.88 - 3.96 (1H, m), 5.48 (2H, s), 7.31 - 7.34 (3H, m), 7.86 - 7.91 (2H, m), 8.06 (1H, s)	416

	**42**	Éster metílico de ácido 3-[4-(adamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil]-benzoico	1H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 0.81 (3H, t), 1.37 - 1.50 (2H, m), 1.58 - 1.75 (4H, m), 1.82 (8H, s), 1.95 (2H, s), 2.50 (2H, t), 3.84 (3H, s), 4.20 - 4.23 (1H, m), 5.49 (2H, s), 7.33 - 7.35 (2H, m), 7.83 - 7.92 (3H, m), 8.09 (1H, s)	468
	**43**	Éster metílico de ácido 4-[4-(adamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil]-benzoico	1H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 0.80 (3H, t), 1.36 - 1.49 (2H, m), 1.58 – 1.77 (4H, m), 1.82 (8H, s), 1.95 (2H, s), 2.49 (2H, t), 3.83 (3H, s), 4.20 - 4.23 (1H, m), 5.50 (2H, s), 7.19 (2H, d), 7.84 (1H, d), 7.92 (2H, d), 8.10 (1H, s)	468

Intermedio #44: Ácido 1-(4-metoxicarbonilbencil)-5-propilsulfanil-1*H*-pirazol-4-carboxílico



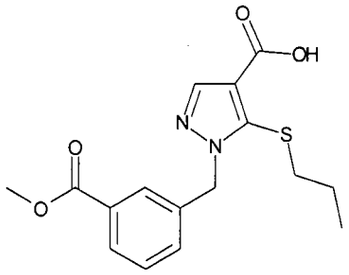
Se añadió TFA (1.5 ml) a una solución agitada de éster *tert*-butílico de ácido 1-(4-metoxicarbonilbencil)-5-propilsulfanil-1*H*-pirazol-4-carboxílico **(Intermedio # 46)** (274 mg, 0.70 mmol) en DCM (6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se evaporó al vacío. La goma resultante se sometió a ultrasonidos

con isohexano para dar un sólido. Se eliminó el solvente, posteriormente el sólido blanco se disolvió en EtOAc y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (236 mg, 100%).

^{1}H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 0.84 (3H, t), 1.35 - 1.50 (2H, m), 2.81 (2H, t), 3.83 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.18 - 7.21 (2H, d), 7.91 - 7.94 (2H, d), 8.05 (1H, s)

MS m/e MH^+ 335.

Intermedio #45: Ácido 1-(3-metoxicarbonilbencil)-5-propilsulfanil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

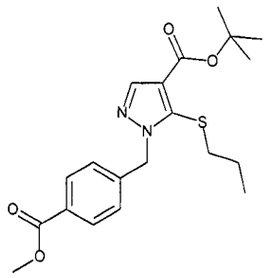


El compuesto se preparó de forma análoga al Intermedio 44, sustituyendo el éster *tert*-butílico de ácido 1-(4-metoxicarbonilbencil)-5-propilsulfanil-1*H*-pirazol-4-carboxílico por el éster *tert*-butílico de ácido 1-(3-metoxicarbonilbencil)-5-propilsulfanil-1*H*-pirazol-4-carboxílico **(Intermedio # 47)**

^{1}H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (3H, t), 1.37 - 1.49 (2H, m), 2.82 (2H, t), 3.83 (3H, s), 5.52 (2H, s), 7.33 - 7.34 (2H, m), 7.88 - 7.91 (2H, m), 8.05 (1H, s)

MS m/e $[M-H]^-$ 333.

Intermedio #46: Éster *tert*-butílico de ácido 1-(4-metoxicarbonilbencil)-5-propilsulfanil-1*H*-pirazol-4-carboxílico



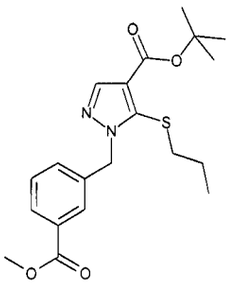
Se disolvió éster *tert*-butílico de ácido 5-cloro-1-(4-metoxicarbonilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico **(Intermedio #48)** (397 mg, 1.13 mmol) en butironitrilo (8 mL), se añadieron carbonato de potasio (470 mg, 3.40 mmol) y propanotiol (128 □l, 1.41 mmol) y

la mezcla se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se transfirió a un vial para microondas (utilizando ~5 ml extra de butironitrilo para garantizar una transferencia completa), se añadieron 3 eq más de propanotiol y la reacción se calentó a 180°C durante 4 horas. Se añadió EtOAc (~50 mL) y la mezcla se lavó con agua (3 x ~20 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (~20 ml), posteriormente se secó ($MgSO_4$), filtró y evaporó para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en columna (12g de Si, eluyendo con de 10 a 50% de EtOAc en IH) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (274 mg, 62%).

^{1}H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ0.90 (3H, t), 1.40 - 1.52 (2H, m), 1.55 (9H, s), 2.84 (2H, t), 3.90 (3H, s), 5.57 (2H, s), 7.25 (2H, d), 7.96 - 8.00 (3H, m)

MS m/e MH^+ 391.

Intermedio #47: Éster *tert*-butílico de ácido 1-(3-metoxicarbonilbencil)-5-propilsulfanil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

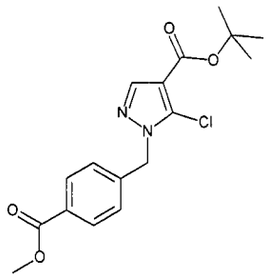


El compuesto se preparó de forma análoga al **Intermedio #46**, sustituyendo el éster *tert*-butílico de ácido 5-cloro-1-(4-metoxicarbonilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico por el éster *tert*-butílico de ácido 5-cloro-1-(3-metoxicarbonilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

^{1}H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ0.91 (3H, t), 1.42 - 1.54 (2H, m), 1.56 (9H, s), 2.84 (2H, t), 3.90 (3H, s), 5.56 (2H, s), 7.37 - 7.41 (2H, m), 7.93 - 7.97 (3H, m)

MS m/e MH^+ 391.

Intermedio #48: Éster *tert*-butílico de ácido 5-cloro-1-(4-metoxicarbonilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

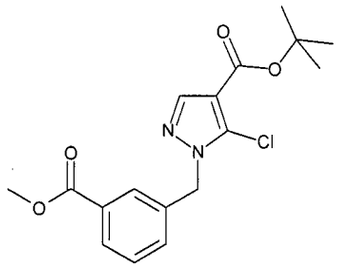


Se añadieron t-butilnitrito (417 □l, 3.48 mmol) y cloruro de cobre (583 mg, 4.35 mmol) a acetonitrilo (20 mL) y se calentó hasta 65°C. Se añadió gota a gota una solución de éster *tert*-butílico de ácido 5-amino-1-(4-metoxicarbonilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico **(Intermedio # 50)** en acetonitrilo (~4 ml). Una vez finalizada la adición, se siguió calentando durante 15 min más. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (~100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x ~40 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x ~20 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (~20 mL), se secaron (MgSO4), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite. Se cromatografió (columna de sílice de 40 g, 10-50% de EtOAc/ hexano) para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (397 mg, 39%).

^{1}H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (9H, s), 3.83 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.19 (2H, d), 7.84 (1H, s), 7.93 (2H, d)

MS m/e $[M+Na]^+$ 373.

Intermedio # 49: Éster *tert*-butílico de ácido 5-cloro-1-(3-metoxicarbonilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico



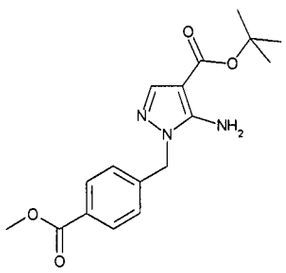
El compuesto se preparó de forma análoga al Intermedio #48, sustituyendo el éster *tert*-butílico de ácido 5-amino-1-(4-metoxicarbonilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico por el éster *tert*-butílico de ácido 5-amino-1-(3-metoxicarbonilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico **(Intermedio # 51)**.

^{1}H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ1.49 (9H, s), 3.84 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.33 - 7.35 (2H,

m), 7.84 (1H, s), 7.88 - 7.93 (2H, m)

MS m/e $[M-^tBu+H]^+$ 295.

Intermedio #50: Éster *tert*-butílico de ácido 5-amino-1-(4-metoxicarbonilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

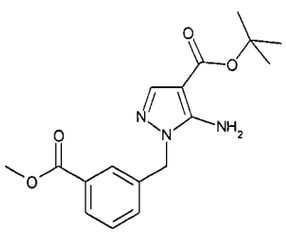


Se disolvió cianoacetato de *t*-butilo (600 mg, 4.25 mmol) en ortoformiato de trietilo (1.06 ml, 6.38 mmol), anhídrido acético (0.40 ml, 4.25 mmol) y la mezcla se calentó hasta 125°C durante 2 horas. La solución se evaporó para obtener un aceite amarillo. Este aceite se redisolvió en etanol (5 ml) y se trató con clorhidrato de éster metílico de ácido 4-hidrazinometilbenzoico **(Intermedio # 52)** (230 mg, 1.06 mmol) y DIPEA (184 □l, 1.06 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h y posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó para dar un aceite marrón. Este aceite se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (2x20 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 mL), posteriormente se secó (MgSO4), filtró y evaporó. Se cromatografió el residuo (40 g de sílice, 0-50% de EtOAc/ hexano) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (214 mg, 43%).

^{1}H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ1.55 (9H, s), 3.90 (3H, s), 4.86 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.21 (2H, d), 7.62 (1H, s), 8.00 (2H, d)

MS m/e $[M-H]^-$ 330.

Intermedio #51: Éster *tert*-butílico de ácido 5-amino-1-(3-metoxicarbonilbencil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico



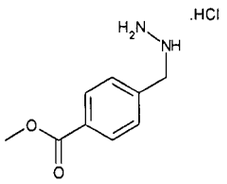
El compuesto se preparó de forma análoga al Intermedio #50, sustituyendo el

clorhidrato de éster metílico de ácido 4-hidrazinometilbenzoico por el clorhidrato de éster metílico de ácido 3-hidrazinometilbenzoico **(Intermedio #53)**.

^{1}H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ1.47 (9H, s), 3.84 (3H, s), 4.75 (2H, s), 5.11 (2H, s), 7.26 (1H, d), 7.36 (1H, t), 7.55 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.90 (1H, d)

MS m/e MH^+ 332.

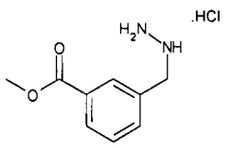
Intermedio #52: Clorhidrato de éster metílico de ácido 4-hidrazinometilbenzoico



Se agitó una solución de 4-[[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]amino]metil]benzoato de metilo **(Intermedio #54)** (3.3 g, 8.67 mmol) en HCl 4M en dioxano (100 mL) durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida y el sólido resultante se disolvió en MeOH caliente. La suspensión caliente se filtró y posteriormente se evaporó al vacío para dar un sólido. Este sólido se recristalizó con éter, se filtró y posteriormente se secó a alto vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1.5 g, 80%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.55 (2H, d), 7.93 (2H, d)

Intermedio #53: Clorhidrato de éster metílico de ácido 3-hidrazinometilbenzoico

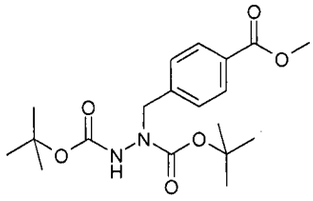


El compuesto se preparó de forma análoga al Intermedio #52, sustituyendo 4-[[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]amino]metil]benzoato por 3-[[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]amino]metil]benzoato **(Intermedio #55)**.

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ3.86 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.52 (1H, t), 7.70 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.77 (4H, s a)

MS m/e MH^+ 181.

Intermedio #54: 4-[[(2-Metilpropan-2-il)oxicarbonil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]amino]metil]benzoato de metilo

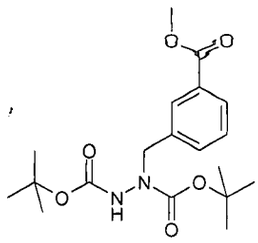


Se añadió NaH (362 mg, 9.04 mmol) a una solución agitada de hidrazodicarboxilato de di-*tert*-butilo (2 g, 8.61 mmol) en THF anhidro (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, posteriormente se trató con una solución de 4-(bromometil)benzoato de metilo (1.98 g, 8.61 mmol) en THF anhidro (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se particionó entre éter (~100 ml) y agua (~100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con éter (~50 ml). Las capas de éter se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (~50ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y evaporaron para dar el compuesto del título (3.3 g, 100%).

^{1}H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 1.38 (18H, s), 3.84 (3H, s), 4.52 (2H, s a), 7.42 (2H, d), 7.90 (2H, d), 9.19 (1H, s)

MS m/e $[M+Na]^+$ 403.

Intermedio #55: 3-[[(2-Metilpropan-2-il)oxicarbonil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]amino]metil]benzoato de metilo

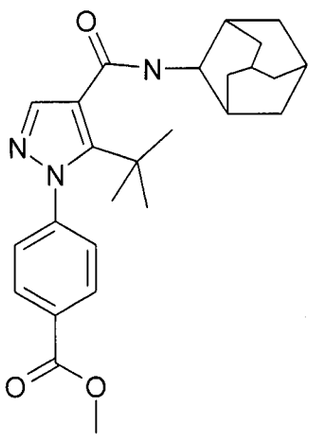


El compuesto se preparó de forma análoga al Intermedio # 54, sustituyendo 4-(bromometil)benzoato de metilo por 3-(bromometil)benzoato de metilo.

^{1}H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ1.39 (18H, s), 3.86 (3H, s), 4.50 - 4.58 (2H, m), 7.45 – 7.52 (1H, m), 7.57 (1H, d), 7.85 - 7.90 (2H, m), 9.25 (1H, s)

MS m/e $[M+Na]^+$ 403.

Intermedio #56: 4-[4-(2-Adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoato de metilo



Se añadió clorhidrato de 4-hidrazinilbenzoato de metilo **(Intermedio # 123)** (3.04 g, 15.00 mmol) en una porción a (2)-N-(2-adamantil)-2-(dimetilaminometilideno)-4,4-dimetil-3-oxo-pentanamida **(Intermedio # 58)** (4.99 g, 15 mmol) en etanol (100 mL). Se añadieron 5 gotas de ácido acético y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con EtOAc (500 mL), y se lavó secuencialmente con agua (200 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 mL). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y evaporó para dar el producto crudo.

El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoato de metilo (4.66 g, 71.3 %) como un sólido amarillo.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 (9H, s), 1.50 (2H, d), 1.69-1.95 (10H, m), 2.09 (2H, d), 3.91 (3H, s), 3.99 (1H, d), 7.53 - 7.56 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.09 - 8.12 (2H, m), 8.20 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 436

El Intermedio #56 también se puede preparar como sigue:

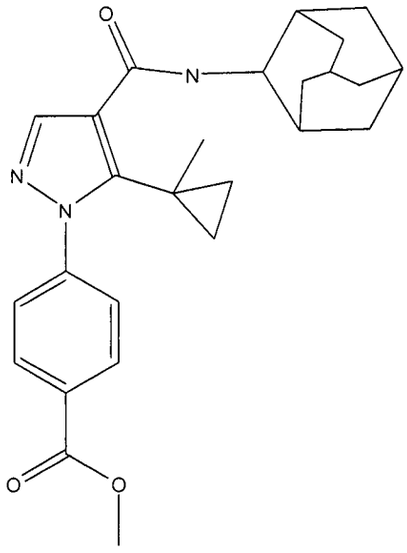
Se añadió cloruro de 2-(4-(metoxicarbonil)fenil)hidrazina **(Intermedio #123)** (1 eq) y posteriormente ácido acético (0.023 eq) a una solución de (2*Z*)-*N*-(2-adamantil)-2-(dimetilaminometilideno)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida **(Intermedio #58)** (1 eq) en metanol (200 vol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a reflujo durante 1.5

horas, se enfrió, se concentró hasta menos de 3.5 vol y la suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo (96 vol). La suspensión se lavó con agua (34.4 vol) lo cual produjo una solución que se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (34.4 vol), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a sequedad. El producto crudo se suspendió en MTBE (9 vol) y se agitó durante 15 minutos. El sólido amarillo pálido se filtró, se lavó con MTBE (11.4 vol) y se secó al vacío a 60 °C.

TLC DCM : MeOH, 9 : 1, R_f del producto = 0.86 (R_f 0.68 de impureza traza)

p.f. 193.6 – 194.5 °C

Intermedio #57: 4-[4-(2-Adamantilcarbamoil)-5-(1-metilciclopropil)pirazol-1-il]benzoato de metilo



Se añadió clorhidrato de 4-hidrazinilbenzoato de metilo **(Intermedio # 123)** (0.809 g, 3.99 mmol) de una vez a (Z)-N-(2-adamantil)-3-dimetilamino-2-(1-metilciclopropanocarbonil)prop-2-enamida **(Intermedio #59),** 1.320 g, 3.99 mmol) en etanol (30 mL). Se añadieron 5 gotas de ácido acético y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó secuencialmente con agua (50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y evaporó para dar el producto crudo.

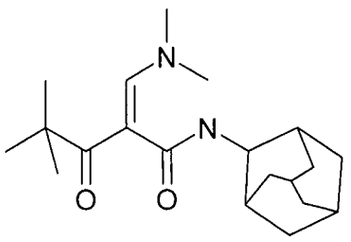
El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad

para dar 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-(1-metilciclopropil)pirazol-1-il]benzoato de metilo (1.221 g, 70.5 %) como un sólido crema.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 434 ; HPLC t_R = 2.98 min.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.48 - 0.51 (2H, m), 0.67 - 0.69 (2H, m), 1.54 - 1.57 (5H, m), 1.73 (2H, s), 1.83 - 1.86 (6H, m), 1.97 (2H, s), 2.04 - 2.07 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.05 - 4.10 (1H, m), 7.50 (1H, d), 7.71 (2H, d), 8.09 (1H, s), 8.13 (2H, d)

Intermedio #58: (2)-N-(2-adamantil)-2-(dimetilaminometilideno)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida



Se añadió dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (3.02 mL, 22.71 mmol) a una suspensión agitada de N-(2-adamantil)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida **(Intermedio #60)** (5.25 g, 18.93 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el sólido crema pálido resultante se secó al vacío para obtener (2)-N-(2-adamantil)-2-(dimetilaminometilideno)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida (5.83 g, 93 %).

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (9H, s), 1.47 (2H, d), 1.69 - 1.83 (10H, m), 2.03 (2H, d), 2.92 (6H, s), 3.90 (1H, d), 7.24 (1H, s), 7.94 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 333

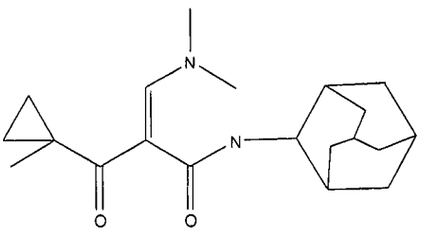
El Intermedio #58 también se puede preparar como sigue:

Se añadió dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (1.2 eq) a una solución de N-(2-adamantil)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida **(Intermedio #60)** (1 eq) en 1,4-dioxano (9.6 vol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante cinco horas y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío y el sólido amarillo pálido se utilizó directamente en la siguiente etapa.

TLC Hexano : EtOAc, 1 : 1, R_f del producto = 0.94 (impurezas: R_f 0.06 + 0.66)

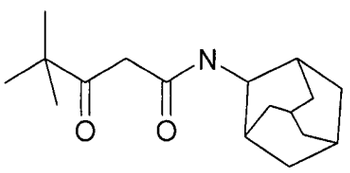
p.f. 143.6 – 147.6 °C

Intermedio #59: (Z)-N-(2-Adamantil)-3-dimetilamino-2-(1-metilciclopropanocarbonil)prop-2-enamida



Se preparó a partir de N-(2-adamantil)-3-(1-metilciclopropil)-3-oxopropanamida (**Intermedio #61)** mediante el mismo proceso utilizado para el Intermedio #58.
1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.54 - 0.55 (2H, m), 0.91 - 0.94 (2H, m), 1.26 (3H, s), 1.51 (2H, d), 1.69 (2H, s), 1.72 - 1.85 (8H, m), 1.92 (2H, d), 3.00 (6H, s), 3.90 - 3.92 (1H, m), 7.57 (1H, s), 8.08 (1H, s).

Intermedio #60: N-(2-Adamantil)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida



Se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1M en THF (22.84 ml, 22.84 mmol) a THF (25 mL) y se enfrió en atmósfera de nitrógeno hasta -78°C. Se añadió una solución de 3,3-dimetil-2-butanona (2.287 g, 22.84 mmol) en THF (25 mL) gota a gota durante un periodo de 5 minutos. La solución resultante se agitó a -78 °C en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió una solución de 2-isocianatoadamantano *(preparada a partir de clorhidrato de 2-adamantilamina mediante el método de R.Reck & C.Jochims Chem. Ber. 115(1982) p864)* (3.68 g, 20.76 mmol) en THF (20 mL) durante un periodo de 5 minutos. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora y posteriormente se dejó calentar hasta 20°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre NH_4Cl saturado (150 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL), la capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), se secó con MgSO4, se filtró y evaporó para dar un aceite amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 50% de EtOAc en

isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar N-(2-adamantil)-4,4-dimetil-3-oxopentanamida (4.64 g, 81 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.08 - 1.09 (9H, m), 1.50 (2H, d), 1.66 - 1.89 (10H, m), 1.95 - 2.00 (2H, m), 3.53 (1.4H, s), 3.80 - 3.94 (1H, m), 5.30 (0.3H, s), 7.77- 7.87 (1H, m), 14.43 (0.3H, s) (2:1 mezcla de las formas ceto y enol)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 278

El Intermedio #60 también se puede preparar como sigue:

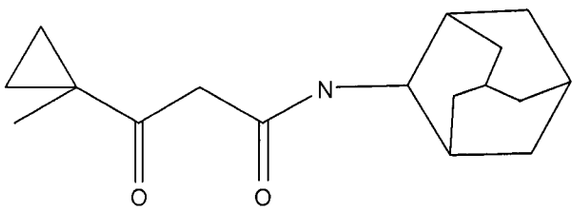
Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico (3M) (5 vol) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-adamantilamina (1 eq) en agua (5 vol). Se añadió DCM (5 vol) a la suspensión densa resultante y se separaron las fases. La acuosa se extrajo con DCM (4 x 5 vol) y las orgánicas combinadas se concentraron para dar la amina libre como un sólido blanco.

Se añadió pivaloilacetato de etilo (1 eq) a una suspensión de la amina libre en xilenos (6.5 vol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a reflujo durante 6.5 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se purgó con tolueno (3 x 1 vol) seguido de hexano (3 x 1 vol). El sólido resultante se digerió en hexano a 50 °C durante cinco minutos y posteriormente se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El sólido blanco se filtró, se lavó con hexano (2 vol) y se secó en una corriente de aire.

TLC Hexano : EtOAc, 1 : 1, R_f del producto = 0.66

p.f. 124.5 – 125.1 °C

Intermedio #61: N-(2-Adamantil)-3-(1-metilciclopropil)-3-oxopropanamida

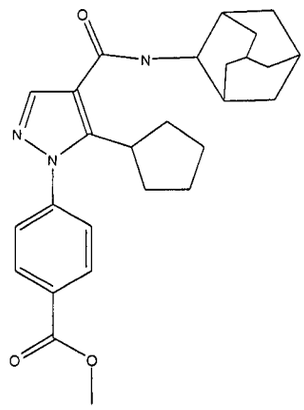


Se preparó a partir de 1-(1-metilciclopropil)etanona mediante el mismo proceso utilizado para el Intermedio #60.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 276 ; HPLC t_R = 2.26 min.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.76 - 0.78 (2H, m), 1.18 - 1.20 (2H, m), 1.25 (3H, s), 1.50 (2H, d), 1.70 - 1.80 (11H, m), 1.95 (2H, d), 3.82 (1H, d), 7.83 (1H, d)

Intermedio #62: 4-[4-(2-Adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilpirazol-1-il]benzoato de metilo

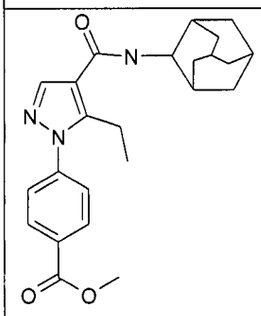
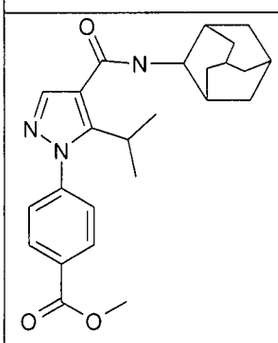


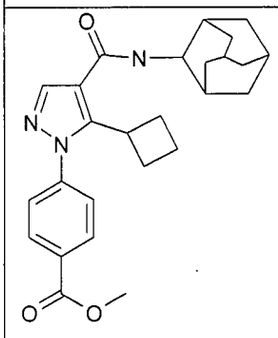
Se añadió clorhidrato de 4-hidrazinilbenzoato de metilo **(Intermedio # 123)** (0.712 g, 3.51 mmol) de una vez a (Z)-N-(2-adamantil)-2-(ciclopentanocarbonil)-3-dimetilaminoprop-2-enamida (**Intermedio #67),** 1.21 g, 3.51 mmol) en etanol (30 mL). Se añadieron 5 gotas de ácido acético y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas y posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente lo cual produjo un precipitado. La mezcla de reacción se filtró y el producto se recuperó, se lavó con etanol (10 mL) y agua (10 mL) antes de secarlo al vacío para dar 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilpirazol-1-il]benzoato de metilo (0.620 g, 39.4 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.48 - 1.53 (4H, m), 1.71 - 1.85 (12H, m), 1.94 (2H, s), 2.02 - 2.12 (4H, m), 2.98 - 3.09 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.98 - 4.03 (1H, m), 7.57 - 7.60 (2H, m), 7.74 - 7.76 (1H, m), 8.10 - 8.15 (3H, m)

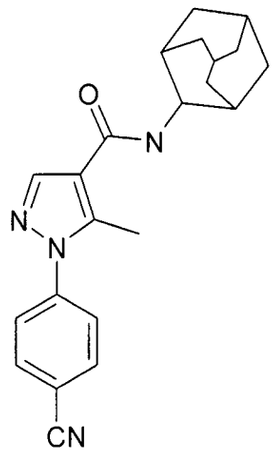
m/z (ESI+) (M+H)+ = 448 ; HPLC t_R = 3.26 min.

El mismo proceso utilizado para el Intermedio #62 se utilizó para preparar los siguientes intermedios a partir del material de partida apropiado:

Estructura	Int. #	Nombre	^{1}H RMN δ	MS m/e MH^+
	**63**	4-[4-(2-Adamantilcarbamoil)-5-etilpirazol-1-il]benzoato de metilo	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 (3H, t), 1.53 (2H, d), 1.72 (2H, s), 1.84 (6H, d), 1.95 (2H, s), 2.11 (2H, d), 2.98 (2H, c), 3.90 (3H, s), 4.04 (1H, t), 7.59 - 7.61 (1H, m), 7.65 - 7.68 (2H, m), 8.12 - 8.15 (2H, m), 8.30 (1H, s)	408
	**64**	4-[4-(2-Adamantilcarbamoil)-5-propan-2-ilpirazol-1-il]benzoato de metilo	H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (6H, d), 1.52 (2H, d), 1.73 (2H, s), 1.82 - 1.86 (6H, m), 1.97 (2H, s), 2.11 (2H, d), 3.11 - 3.18 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.00 - 4.05 (1H, m), 7.57 (2H, d), 7.67 (1H, d), 8.08 (1H, s), 8.13 (2H, d)	422

Estructura	Int. #	Nombre	^{1}H RMN δ	MS m/e MH^+
	65	4-[4-(2-Adamantilcarbamoil)-5-ciclobutilpirazol-1-il]benzoato de metilo	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 - 1.54 (2H, m), 1.65 (1H, c), 1.72 (2H, s), 1.76 - 1.85 (7H, m), 1.96 (2H, s), 2.04 - 2.15 (4H, m), 2.18 - 2.26 (2H, m), 3.82 (1H, c), 3.90 (3H, s), 4.00 - 4.06 (1H, m), 7.59 (2H, d), 7.81 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.11 (2H, d)	434

Intermedio #66: N-(2-Adamantil)-1-(4-cianofenil)-5-metilpirazol-4-carboxamida



Se añadió ácido acético (0.031 mL, 0.50 mmol) de una vez a (2E)-N-(2-adamantil)-2-(dimetilaminometilideno)-3-oxobutanamida **(Intermedio # 71)** (1.45 g, 4.99 mmol) y clorhidrato de 4-cianofenilhidrazina (0.847 g, 4.99 mmol) en etanol (40 mL). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con EtOAc (75 mL), y se lavó secuencialmente con agua (50 mL) y solución

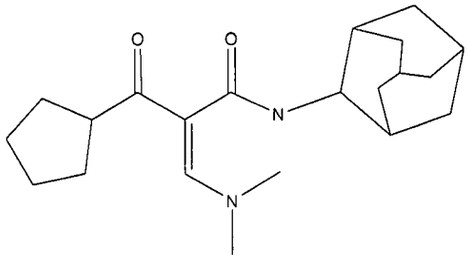
acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo.

El producto crudo fue purificado por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 20 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, lo cual produjo N-(2-adamantil)-1-(4-cianofenil)-5-metilpirazol-4-carboxamida(1.3 g, 72%) en forma de un sólido naranja.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45-1.58 (2H, m), 1.70-1.9 (8H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.57 (3H, s), 4.00-4.06 (1H, m), 7.59 (1H, d), 7.79 (2H, d), 8.05 (2H, d), 8.32 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 361;

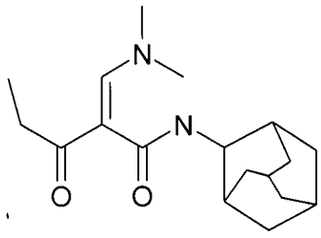
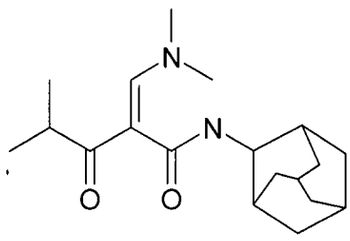
Intermedio #67: (Z)-N-(2-Adamantil)-2-(ciclopentanocarbonil)-3-dimetilaminoprop-2-enamida

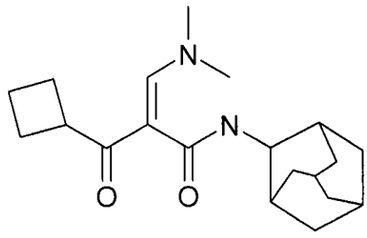
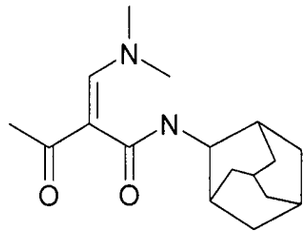


Se añadió dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (0.587 mL, 4.42 mmol) a N-(2-adamantil)-3-ciclopentil-3-oxopropanamida (**Intermedio #72)** (1.023 g, 3.53 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml).La solución resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas.La mezcla resultante se evaporó a sequedad para dar (Z)-N-(2-adamantil)-2-(ciclopentanocarbonil)-3-dimetilaminoprop-2-enamida (1.210 g, 99 %).

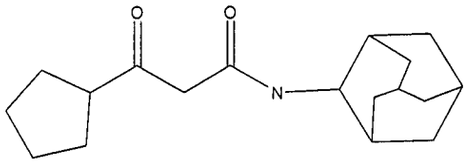
1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45 - 1.50 (4H, m), 1.54 - 1.68 (8H, m), 1.72 - 1.85 (8H, m), 2.00 (2H, d), 2.97 (6H, s), 3.05 - 3.15 (1H, m), 3.95 (1H, d), 7.42 (1H, s), 8.30 (1H, d)

Se empleó el mismo proceso que se utilizó para el Intermedio #67 para preparar los siguientes intermedios a partir del material de partida apropiado:

Estructura	Int. #	Nombre	^{1}H RMN δ	EM m/e MH^+
	**68**	(2Z)-N-(2-adamantil)-2-(dimetilaminometilideno)-3-oxopentanamida	1H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 (3H, t), 1.48 (2H, d), 1.68 (2H, s), 1.77 - 1.81 (8H, m), 1.95 - 2.00 (2H, m), 2.38 (2H, c), 2.97 (6H, s), 3.92 (1H, d), 7.40 (1H, s), 8.25 (1H, d)	305
	**69**	(2Z)-N-(2-adamantil)-2-(dimetilaminometilideno)-4-metil-3-oxopentanamida	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95 - 1.00 (6H, m), 1.50 (2H, d), 1.70 (2H, s), 1.76 - 1.78 (4H, m), 1.79 (2H, s), 1.82 (3H, s), 2.01 (2H, d), 2.93 - 2.99 (6H, m), 3.58 (3H, s), 3.95 (1H, d), 7.40 (1H, s), 8.24 (1H, d)	

Estructura	Int. #	Nombre	^{1}H RMN δ	EM m/e MH^+
	70	(Z)-N-(2-adamantil)-2-(ciclobutanocarbonil)-3-dimetilaminoprop-2-enamida	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 (2H, d), 1.67 - 1.71 (2H, m), 1.78 - 1.87 (8H, m), 1.94 - 2.00 (4H, m), 2.11 - 2.21 (2H, m), 2.98 (5H, s), 3.29 (3H, s), 3.53 (1H, t), 3.93 (1H, d), 7.37 (1H, s), 8.29 (1H, d)	
	71	(2Z)-N-(2-adamantil)-2-(dimetilaminometilideno)-3-oxobutanamida	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.46 - 1.52 (2H, m), 1.65-1.70 (2H, m), 1.72 - 1.85 (8H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.99 (6H, s), 3.91-3.96 (1H, m), 7.44 (1H, s), 8.35 (1H, d)	

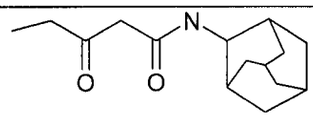
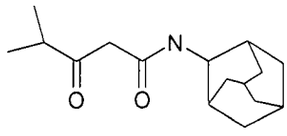
Intermedio #72: N-(2-Adamantil)-3-ciclopentil-3-oxopropanamida

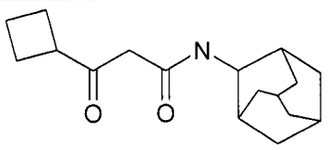
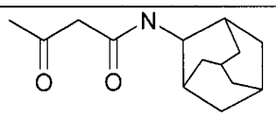


Se añadió clorhidrato de 2-adamantanamina (1.641 g, 8.74 mmol) a 5-(ciclopentanocarbonil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (**Intermedio #77**) (2.1 g, 8.74 mmol) y N-etildiisopropilamina (1.512 mL, 8.74 mmol) en tolueno (30 ml). La suspensión resultante se agitó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con HCl 2 M (20 ml) y agua (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 100% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar N-(2-adamantil)-3-ciclopentil-3-oxopropanamida (1.030 g, 40.7%) como un aceite marrón que cristalizó en reposo.

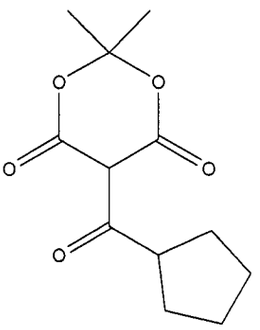
1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.46 - 1.59 (7H, m), 1.60 - 1.78 (16H, m), 1.90 - 2.00 (2H, m), 2.95 - 3.03 (1H, m), 3.84 (0.9H, d), 3.90 (0.1H, d), 7.78 (0.1H, d), 7.93 (0.9H, d), 14.21 (0.1H, s) 9:1 de forma cetona:enol

Se empleó el mismo proceso que se utilizó para el Intermedio #72 para preparar los siguientes intermedios a partir del material de partida apropiado:

Estructura	Int. #	Nombre	^{1}H RMN δ
	**73**	N-(2-adamantil)-3-oxopentanamida	1H RMN (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11 (3H, t), 1.67 (2H, d), 1.77 (2H, s), 1.80-1.98 (10H, d), 2.59 (2H, c), 3.46 (2H, s), 4.08 - 4.10 (1H, m), 7.70 (1H, s)
	**74**	N-(2-adamantil)-4-metil-3-oxopentanamida	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 - 1.06 (6H, m), 1.48 -1.54 (2H,

Estructura	Int. #	Nombre	^{1}H RMN δ
			m), 1.70 - 1.73 (3H, m), 1.75 - 1.81 (4H, m), 1.79 (4H, d), 1.95 - 2.00 (2H, m), 2.68 - 2.75 (1H, m), 3.46 (1H, s), 3.84 (1H, d), 7.87 (1H, d)
	75	N-(2-adamantil)-3-ciclobutil-3-oxopropanamida	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.50 - 1.53 (3H, m), 1.65 - 1.73 (3H, m), 1.74 - 1.81 (8H, m), 1.86 - 1.98 (4H, m), 2.02 - 2.10 (4H, m), 3.29 (1H, s), 3.84 (1H, d), 7.88 (1H, d)
	76	N-(2-adamantil)-3-oxobutanamida	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.48 - 1.54 (2H, m), 1.69 - 1.85 (10H, m), 1.92-2.00 (2H, s), 2.13 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.84 (1H, d), 7.95 (1H, d)

Intermedio #77: 5-(Ciclopentanocarbonil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

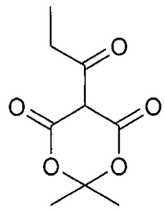
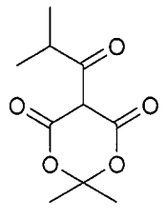
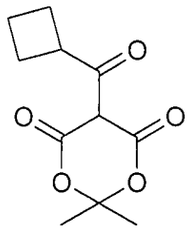
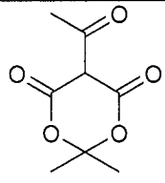


Se añadió una solución de cloruro de ciclopentanocarbonilo (1.100 mL, 9.05 mmol) en DCM (5 mL) gota a gota a una solución agitada de malonato de isopropilideno (1.304 g, 9.05 mmol) y piridina (1.464 mL, 18.10 mmol) en DCM (20 mL) a 5°C durante un periodo de 10 minutos en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 5°C durante 1

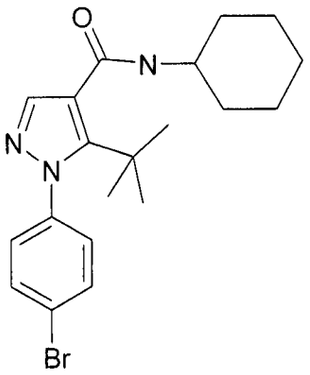
hora y se dejó calentar posteriormente hasta 20°C durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó secuencialmente con HCl 2M (2x50 mL), agua (50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y evaporó para dar el producto crudo, 5-(ciclopentanocarbonil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (2.100 g, 97 %) como un aceite marrón.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 - 1.60 (5H, m), 1.61 - 1.68 (3H, s), 1.70 - 1.79 (4H, m), 1.84 - 1.98 (2H, m), 2.89 - 3.00 (1H, m), 4.04 (1H, s)

Se empleó el mismo proceso que se utilizó para el Intermedio #77 para preparar los siguientes intermedios a partir del material de partida apropiado:

Estructura	Int. #	Nombre	^{1}H RMN δ
	**78**	2,2-dimetil-5-propanoil-1,3-dioxano-4,6-diona	Utilizado crudo
	**79**	2,2-dimetil-5-(2-metilpropanoil)-1,3-dioxano-4,6-diona	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.02 - 1.08 (1H, m), 1.15 - 1.18 (6H, m), 1.70 - 1.72 (6H, m), 3.92 - 3.99 (1H, m)
	**80**	5-(ciclobutanocarbonil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.68 (6H, s), 1.82 - 1.89 (2H, m), 2.09 (2H, s), 2.05 - 2.13 (2H, m), 2.18 - 2.32 (5H, m), 4.30 - 4.35 (1H, m)
	**81**	5-acetil-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona	Utilizado crudo

Intermedio #82: 1-(4-Bromofenil)-5-*tert*-butil-N-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxamida

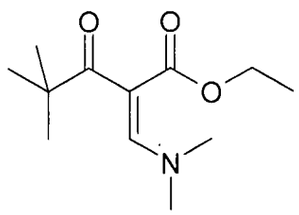


Se disolvió (2)-2-(dimetilaminometilideno)-4,4-dimetil-3-oxopentanoato **(Intermedio # 83)** (1.24 g, 5.88 mmol) en etanol (20 mL). Se añadieron 4-bromofenilhidrazina HCl (1.32 g, 5.88 mmol) y DIPEA (1.02 mL, 5.88 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2h, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (50 mL), se lavó con agua (2x10 mL), se secó (MgSO4) y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 25% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 1-(4-bromofenil)-5-*tert*-butil-N-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxamida (627 mg, 32%).

1H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 (9H, s), 1.29 (3H, t), 4.24 (2H, c), 7.39 - 7.41 (2H, m), 7.69 - 7.72 (2H, m), 7.92 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 353

Intermedio #83: (2)-2-(Dimetilaminometilideno)-4,4-dimetil-3-oxopentanoato de etilo



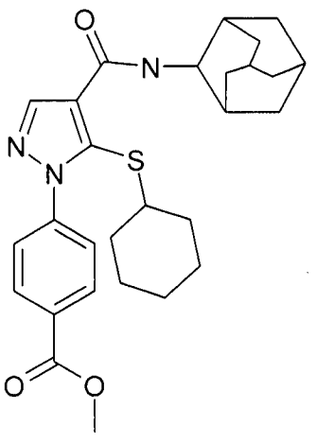
Se disolvieron pivaloilacetato de etilo (1.72 g, 10 mmol) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (1.68 mL, 12.5 mmol) en dioxano (20 mL) y se calentaron a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía

ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de elución de 0 a 100% de EtOAc en hexano) para dar (2)-2-(dimetilaminometilideno)-4,4-dimetil-3-oxopentanoato de etilo como un aceite incoloro que cristaliza en resposo (1.24 g, 54%).

1H RMN (300.073 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11 (9H, d), 1.18 (3H, t), 2.82 (6H, s), 4.04 (2H, c), 7.31 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 228

Intermedio #84: 4-[4-(2-Adamantilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo



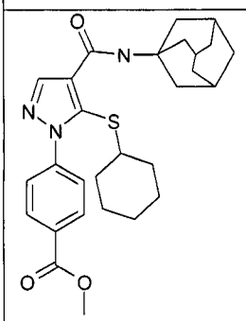
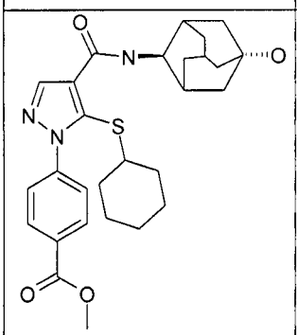
Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (191 mg, 1.00 mmol) de una vez a ácido 5-(ciclohexiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico **(Intermedio # 88)** (300 mg, 0.83 mmol), clorhidrato de 2-adamantanamina (172 mg, 0.92 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.432 mL, 2.50 mmol) en DMF (7 mL) a 20°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 18 horas.

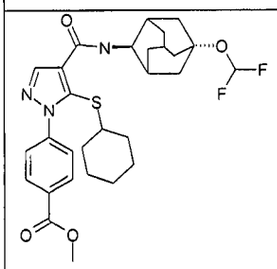
La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó secuencialmente con agua (4 x 25 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo (349 mg, 85 %) como un sólido blanco cristalino.

1H RMN (300.073 MHz, DMSO-d6) δ 1.05 (5H, d), 1.39 - 1.54 (5H, m), 1.62 (2H, d), 1.73 (2H, s), 1.83 (6H, s), 1.94 - 2.01 (4H, m), 2.92 (1H, s), 3.89 (3H, s), 4.09 (1H, d), 7.76 (2H, d), 8.04 (1H, d), 8.12 (2H, d), 8.17 (1H, s)

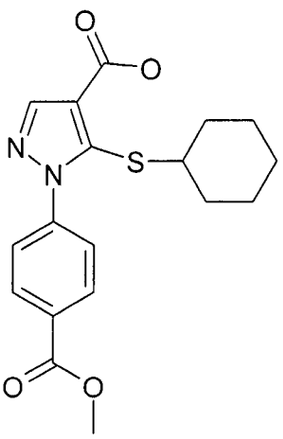
m/z (ESI+) (M+H)+ = 494

Los siguientes intermedios se prepararon de forma similar al Intermedio #84 a partir de ácido 5-(ciclohexiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico **(Intermedio #88)** y una amina apropiada.

Estructura	**Int. #**	**Nombre**	**^{1}H RMN δ**	**MS m/e MH^+**
	**85**	4-[4-(1-Adamantilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.05 - 1.17 (5H, m), 1.42 (1H, s), 1.51 - 1.63 (4H, m), 1.68 (6H, s), 2.02 - 2.12 (9H, m), 2.98 (1H, s), 3.91 (3H, s), 7.53 (1H, s), 7.72 - 7.74 (2H, m), 8.13 (3H, d)	(ESI+) 494
	**86**	4-[5-ciclohexilsulfanil-4-[[(1S,3R)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]pirazol-1-il]benzoato de metilo	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.02 - 1.10 (5H, m), 1.41 - 1.56 (7H, m), 1.67 (4H, d), 1.76 (2H, d), 1.89 (2H, d), 2.08 (3H, s), 2.93 (1H, s), 3.91 (3H, s), 4.03 (1H, d), 4.43 (1H, s), 7.76 - 7.79 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.13 - 8.15 (2H, m), 8.18 (1H, s)	(ESI+) 510

Estructura	Int. #	Nombre	^{1}H RMN δ	MS m/e MH^+
	87	4-[5-ciclohexilsulfanil-4-[[5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]pirazol-1-il]benzoato de metilo	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.00 - 1.10 (5H, m), 1.41 (1H, s), 1.45-1.58 (6H, m), 1.91 - 1.99 (6H, m), 2.05 (2H, d), 2.18 (3H, d), 2.95 (1H, d), 3.91 (3H, s), 4.10 (1H, t), 6.88 (1H, t), 7.75 - 7.79 (2H, m), 7.99 (1H, d), 8.12 - 8.16 (2H, m), 8.19 (1H, s)	(ESI+) 560

Intermedio #88: Ácido 5-ciclohexilsulfanil-1-(4-metoxicarbonilfenil)pirazol-4-carboxílico

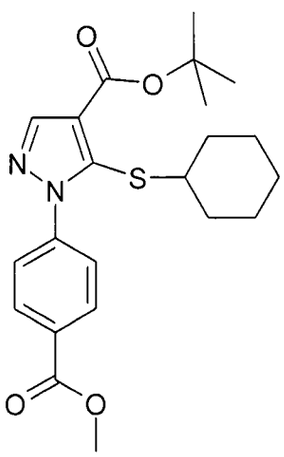


Se añadió ácido trifluoroacético (4.72 mL, 61.46 mmol) a 5-(ciclohexiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo **(Intermedio #89)** (2.56 g, 6.15 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se redisolvió en dioxano (20 mL) y se reevaporó a sequedad para dar ácido 5-(ciclohexiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (2.25 g, 100 %) como un sólido blanco cristalino.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.04 - 1.11 (5H, m), 1.42 (1H, s), 1.51 (2H, s), 1.59 (2H, d), 3.31-3.22 (1H, m), 3.91 (3H, s), 7.70 - 7.73 (2H, m), 8.11 - 8.15 (2H, m), 8.19 (1H, s), 12.66 (1H,s)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ = 361.

Intermedio #89: 5-Ciclohexilsulfanil-1-(4-metoxicarbonilfenil)pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo



Se añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (10.69 mL, 10.69 mmol) gota a gota a ciclohexanotiol (1.307 mL, 10.69 mmol) en DMF (35 mL) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió posteriormente una solución de 5-cloro-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo **(Intermedio #9)** (3 g, 8.91 mmol) en DMF (10 mL) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas.

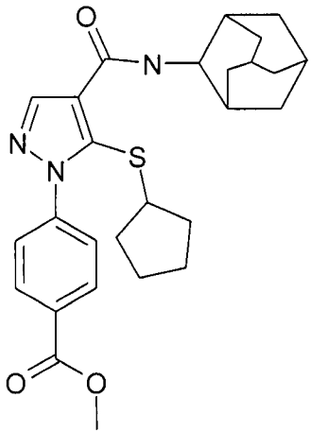
La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó secuencialmente con agua (4x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo.

El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 25% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 5-(ciclohexiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (2.56 g, 69.0 %) como un aceite incoloro que cristalizó en reposo.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 0.95-1.05 (5H, m), 1.35 (1H, s), 1.42-1.55 (13H, d), 3.12 (1H, d), 3.81 (3H, s), 7.69 - 7.72 (2H, m), 8.11 - 8.14 (2H, m), 8.16 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 417

Intermedio #90: 4-[4-(2-Adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo



Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (199 mg, 1.04 mmol) de una vez a ácido 5-(ciclopentiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico **(Intermedio # 93)** (300 mg, 0.87 mmol), clorhidrato de 2-adamantanamina (179 mg, 0.95 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (140 mg, 1.04 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.450 mL, 2.60 mmol) en DMF (7 mL) a 20°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 18 horas.

La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó secuencialmente con agua (4 x 25 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo.

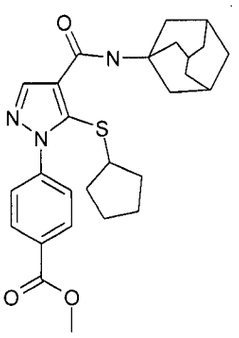
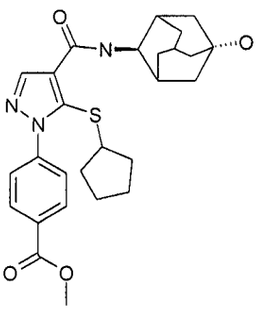
El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo (336 mg, 81 %) como un sólido blanco cristalino.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.17 - 1.25 (2H, m), 1.35 - 1.42 (4H, m), 1.65 (4H, d), 1.74 (2H, s), 1.87 (6H, d), 1.96 - 2.02 (4H, m), 3.25 - 3.35 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.12 (1H, t), 7.78 - 7.82 (2H, m), 8.08 (1H, d), 8.13 - 8.16 (2H, m), 8.19 (1H, s)

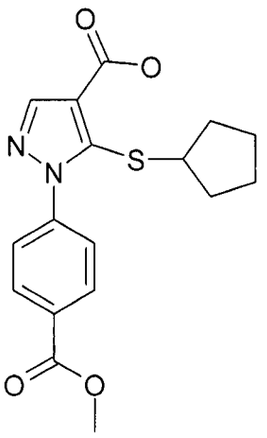
m/z (ESI+) (M+H)+ = 480

Los siguientes intermedios se prepararon de forma similar al Intermedio #90 a partir de ácido 5-(ciclopentiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico **(Intermedio #93)** y una amina apropiada.

320

Estructura	Int. #	Nombre	^{1}H RMN δ	MS m/e (M+H)+
	91	4-[4-(1-Adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.19 - 1.27 (2H, m), 1.40 - 1.48 (4H, m), 1.63 - 1.71 (8H, m), 2.07 (9H, s), 3.31 - 3.37 (1H, m), 3.91 (3H, s), 7.54 (1H, s), 7.74 - 7.77 (2H, m), 8.12 - 8.15 (3H, m)	480
	92	4-[5-ciclopentilsulfanil-4-[[(1S,3R)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]pirazol-1-il]benzoato de metilo	1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.17 - 1.24 (2H, m), 1.32-1.48 (6H, m), 1.64 (6H, d), 1.76 (2H, d), 1.89 (2H, d), 2.08 (3H, s), 3.25-3.35 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.03 (1H, t), 4.41 (1H, s), 7.77 - 7.81 (2H, m), 7.98 (1H, d), 8.13 - 8.17 (2H, m), 8.19 (1H, s)	496

Intermedio #93: Ácido 5-ciclopentilsulfanil-1-(4-metoxicarbonilfenil)pirazol-4-carboxílico

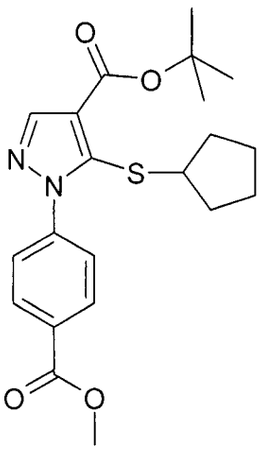


Se añadió ácido trifluoroacético (2.63 mL, 34.29 mmol) a 5-(ciclopentiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo **(Intermedio #94)** (1.38 g, 3.43 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se redisolvió en dioxano (20 mL) y se reevaporó a sequedad para dar ácido 5-(ciclopentiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1.180 g, 99 %) como un sólido blanco cristalino.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.20 - 1.26 (2H, m), 1.37 - 1.47 (4H, m), 1.65 - 1.73 (2H, m), 3.65 - 3.71 (1H, m), 3.86 - 3.96 (3H, m), 7.68 - 7.76 (2H, m), 8.11 - 8.15 (2H, m), 8.19 (1H, s), 12.84 (1H, s)

MS m/z (ESI-) (M-H)- = 345

Intermedio #94: 5-Ciclopentilsulfanil-1-(4-metoxicarbonilfenil)pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo

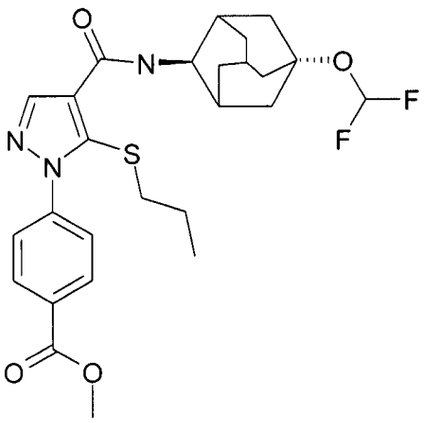


Se añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (7.13 mL, 7.13 mmol) gota a gota a ciclopentanotiol (0.761 mL, 7.13 mmol) en DMF (25 mL) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió posteriormente una solución de 5-cloro-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo **(Intermedio #9)** (2 g, 5.94 mmol) en DMF (10 mL) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó secuencialmente con agua (4x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 25% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 5-(ciclopentiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (1.380 g, 57.7 %) como un aceite incoloro que cristalizó en reposo.

1H RMN (300.073 MHz, DMSO-d6) δ 1.14 - 1.24 (2H, m), 1.35-1.47 (4H, m), 1.54 (9H, s), 1.60-1.77 (2H, m), 3.54 - 3.58 (1H, m), 3.90 (3H, s), 7.71 (2H, d), 8.11 (2H, d), 8.14 (1H, d)

MS m/z (ESI+) (M+H)+ = 403.

Intermedio #95: 4-[4-[[5-(Difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo



Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (250 mg, 1.31 mmol) de una vez a ácido 1-(4-metoxicarbonilfenil)-5-propilsulfanilpirazol-4-carboxílico **(Intermedio #7)** (349 mg, 1.09 mmol), 5-(difluorometoxi)adamantan-2-amina **(Intermedio #121)** (260 mg, 1.20 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1.31 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.376 mL, 2.18 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 5 horas.

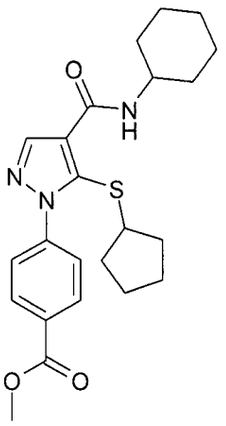
La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (4 x 25 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo.

El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-[4-[[5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo (338 mg, 59.8 %) como un sólido blanco cristalino.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 0.68 (3H, t), 1.21 - 1.30 (2H, m), 1.51 (2H, d), 1.90 - 1.97 (6H, m), 2.05 (2H, d), 2.15 - 2.20 (3H, m), 2.65 (2H, t), 3.91 (3H, s), 4.09 (1H, d), 6.88 (1H, t), 7.76 - 7.79 (2H, m), 7.98 (1H, d), 8.13 - 8.16 (2H, m), 8.19 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 520

Intermedio #96: 4-[4-(Ciclohexilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo

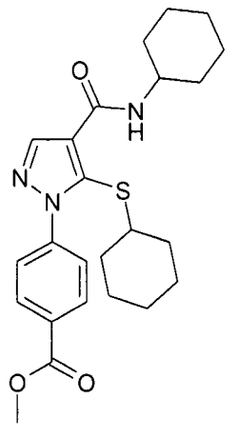


Se añadió a una solución de ciclopentilmercaptano (0.071 ml, 0.66 mmol) en DMF (2 ml) a una solución de NaHMDS 1N en THF (0.66 ml, 0.66 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos, después se añadió a una solución de 4-[5-cloro-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #15)** (200 mg , 0.55 mmol) en DMF (3 ml).

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en DCM (50 mL), y se lavó con NH_4Cl saturado (10 mL), agua (10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL). Se secó con MgSO4 y el solvente se eliminó a presión reducidad para dar un sólido. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo (233 mg, 98%) como un sólido.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 428

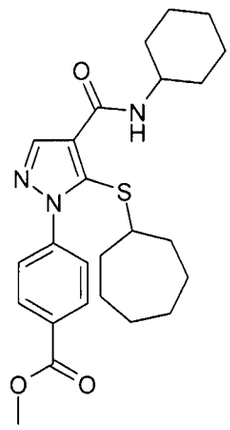
Intermedio #97: 4-[4-(Ciclohexilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo



Se preparó 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo a partir de ciclohexiltiol y 4-[5-cloro-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #15)** mediante el mismo proceso utilizado para el Intermedio #96.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 442

Intermedio #98: 4-[5-Cicloheptilsulfanil-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoato de metilo

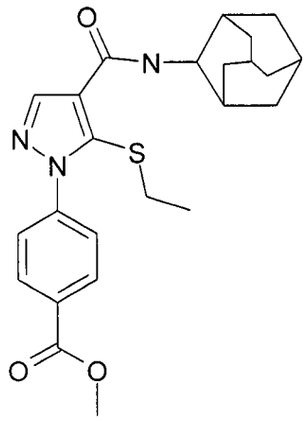


Se preparó 4-[5-(cicloheptilsulfanil)-4-ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoato de metilo a partir de cicloheptiltiol y 4-[5-cloro-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #15)** mediante el mismo proceso utilizado para el Intermedio #96.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 456; t_R de HPLC = 3.27 min.

1H RMN (300.072 MHz, CDCl3) δ 1.08 - 1.48 (15H, m), 1.56 - 1.72 (5H, m), 1.91 - 1.97 (2H, m), 2.84 - 2.93 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.93 - 4.02 (1H, m), 7.57 - 7.65 (3H, m), 8.08 - 8.12 (2H, d), 8.22 (1H, s)

Intermedio #99: 4-[4-(2-Adamantilcarbamoil)-5-etilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo



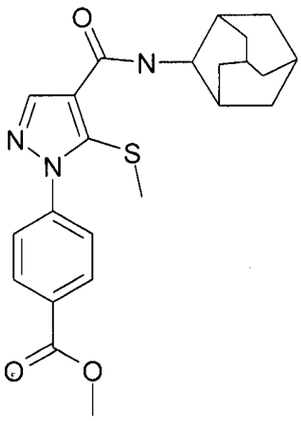
Se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (396 mg, 2.07 mmol) de una vez a clorhidrato de 2-adamantanamina (324 mg, 1.72 mmol), ácido 5-(etiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (528 mg, 1.72 mmol) **(Intermedio #101)**, 1-hidroxibenzotriazol (279 mg, 2.07 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.885 mL, 5.17 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 18 horas.

La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (4 x 25 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo.
El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-etilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo (430 mg, 56,8 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 (3H, t), 1.62 (2H, d), 1.74 (2H, s), 1.86 (6H, d), 1.96 - 2.02 (4H, m), 2.68 (2H, c), 3.91 (3H, s), 4.11 (1H, t), 7.76 - 7.80 (2H, m), 8.04 (1H, d), 8.13 - 8.16 (2H, m), 8.20 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 440

Intermedio #100: 4-[4-(2-Adamantilcarbamoil)-5-metilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo

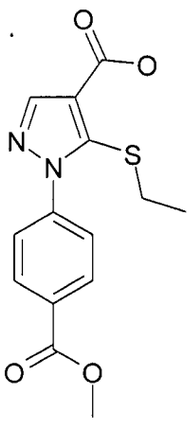


Se preparó a partir de 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-metilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo **(Intermedio #102)** mediante el mismo proceso que el Intermedio #101.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.61 (2H, d), 1.74 (2H, s), 1.86 (6H, s), 1.95 - 2.04 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.11 (1H, t), 7.76 - 7.79 (2H, m), 8.02 (1H, d), 8.13 - 8.16 (2H, m), 8.19 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 426

Intermedio #101: Ácido 5-(etiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



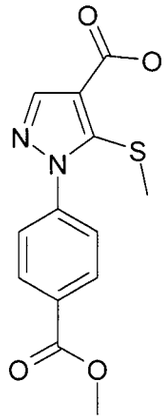
Se añadió ácido trifluoroacético (1.324 mL, 17.24 mmol) a 5-(etiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo **(Intermedio #103)** (625 mg, 1.72 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 24 horas.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se redisolvió en dioxano (20 mL) y se reevaporó a sequedad para dar ácido 5-(etiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (528 mg, 100 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 (3H, t), 2.88 (2H, c), 3.91 (3H, s), 7.70 - 7.74 (2H, m), 8.12 - 8.15 (2H, m), 8.19 (1H, s), 12.72 (1H,s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 307

Intermedio #102: Ácido 5-(metiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

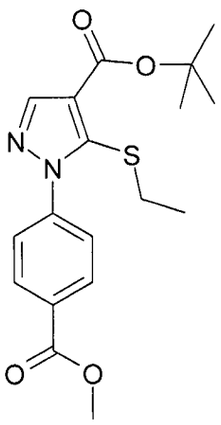


Se preparó a partir de 1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo **(Intermedio #104)** mediante el mismo proceso utilizado para el Intermedio #101.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 2.40 (3H, s), 3.90 (3H, d), 7.72 - 7.75 (2H, m), 8.10 - 8.14 (2H, m), 8.17 (1H, s), 12.77 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 293

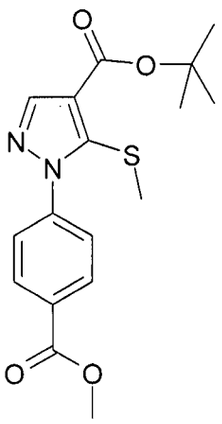
Intermedio #103: 5-(Etiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo



Se añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (3.56 mL, 3.56 mmol) gota a gota a etanotiol (0.264 mL, 3.56 mmol) en DMF (25 mL) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió 5-cloro-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo **(Intermedio #9)** (1 g, 2.97 mmol) de una vez y la suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó secuencialmente con agua (4x25 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 mL). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo.

El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 30% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para dar 5-(etiltio)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (0.625 g, 58.1 %) como un sólido cristalino blanco.
1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 (3H, t), 1.55 - 1.56 (9H, m), 2.84 (2H, c), 3.91 (3H, s), 7.70 - 7.73 (2H, m), 8.10 - 8.15 (3H, m)
m/z (ESI+) (M+H)+ = 363

Intermedio #104: 1-(4-(Metoxicarbonil)fenil)-5-(metiltio)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo

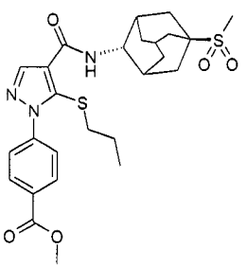


Se preparó a partir del **Intermedio # 9** y metanotiolato sódico mediante un proceso similar al usado para el Intermedio #103.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.56 (9H, s), 2.38 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.72 - 7.74 (2H, m), 8.10 - 8.17 (3H, m)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 349

Intermedio #105: Éster metílico de ácido 4-[4-(5-metanosulfoniladamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico



Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (127 mg, 0.66 mmol) a ácido 1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5-(propiltio)-1H-pirazol-4-carboxílico **(Intermedio #7)** (152 mg, 0.47 mmol), 5-metanosulfoniladamantan-2-ilamina (*Preparada mediante el método que se describe en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 527-532*) (109 mg, 0.47 mmol), 4-dimetilaminopiridina (11.59 mg, 0.09 mmol) y trietilamina (0.132 mL, 0.95 mmol) en DCM (7 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas.

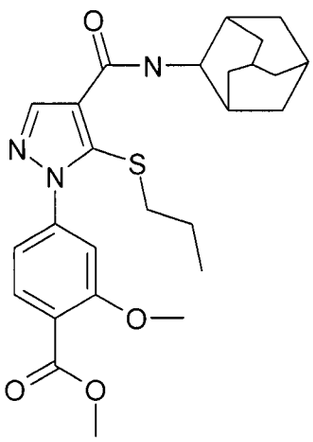
La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en EtOAc (50 mL) y se lavó secuencialmente con ácido cítrico 1N (25 mL), agua (20 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 mL). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se

evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 20 a 100% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar éster metílico de ácido 4-[4-(5-metanosulfoniladamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico (116 mg, 46.0 %) como un sólido blanco.

1H RMN (400.13 MHz, CDCl3) δ 0.76 (3H, t), 1.31 - 1.40 (2H, m), 1.71 (2H, d), 1.96 (2H, d), 2.11 (2H, s), 2.15 - 2.30 (5H, m), 2.33 (2H, s), 2.54 (2H, t), 2.78 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.30 - 4.40 (1H, m), 7.71 (2H, d), 8.07 (1H, d), 8.20 (2H, d), 8.30 (1H, s)

MS m/e MH^+ 532.

Intermedio #106: 4-[4-(2-Adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]-2-metoxibenzoato de metilo



Se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (197 mg, 1.03 mmol) de una vez a clorhidrato de 2-adamantanamina (161 mg, 0.86 mmol), ácido 1-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)-5-(propiltio)-1H-pirazol-4-carboxílico **(Intermedio #107)** (300 mg, 0.86 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (139 mg, 1.03 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.440 mL, 2.57 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 18 horas.

La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (4 x 25 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo.

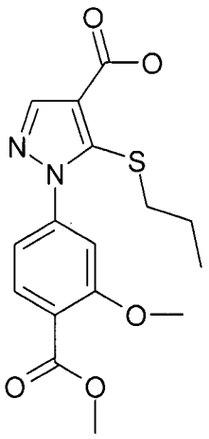
El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad

para dar 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]-2-metoxibenzoato de metilo (243 mg, 58.7 %) como un aceite incoloro.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.69 (3H, t), 1.24 - 1.32 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.74 (2H, s), 1.86 (6H, d), 1.95 - 2.02 (4H, m), 2.65 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.11 (1H, d), 7.26 - 7.29 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.18 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 484

Intermedio #107: Ácido 1-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)-5-(propiltio)-1H-pirazol-4-carboxílico



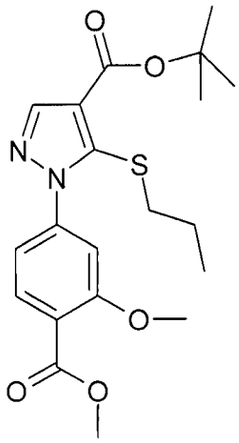
Se añadió ácido trifluoroacético (1.194 mL, 15.55 mmol) a 1-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)-5-(propiltio)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo **(Intermedio #108)** (632 mg, 1.55 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 24 horas.

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se redisolvió en dioxano (20 mL) y se reevaporó a sequedad para dar ácido 1-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)-5-(propiltio)-1H-pirazol-4-carboxílico (540 mg, 99 %) como un aceite incoloro que solidificó en resposo.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.72 (3H, t), 1.25 - 1.34 (2H, m), 2.85 (2H, t), 3.57 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.19 - 7.22 (1H, m), 7.36 - 7.36 (1H, m), 7.82 (1H, d), 8.18 (1H, s), 12.6 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 351

Intermedio #108: 1-(3-(Metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)-5-(propiltio)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo

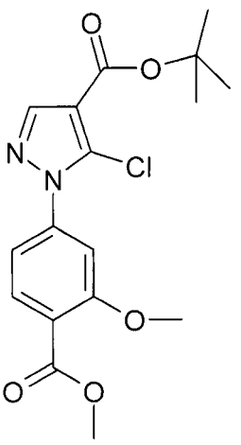


Se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica 1M en THF (3.60 mL, 3.60 mmol) gota a gota a 1-propanotiol (0.326 mL, 3.60 mmol) en DMF (10 mL) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió 5-cloro-1-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo **(Intermedio #109)** (1.1 g, 3.00 mmol) como una solución en DMF (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó secuencialmente con agua (4x25 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 mL). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo.

El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para dar 1-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)-5-(propiltio)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (0.642 g, 52.7 %) como un aceite incoloro.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.72 (3H, t), 1.29 (2H, c), 1.55 (9H, s), 2.79 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.19 - 7.22 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.14 (1H, s)
m/z (ESI+) (M+H)+ = 407

Intermedio #109: 5-Cloro-1-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo

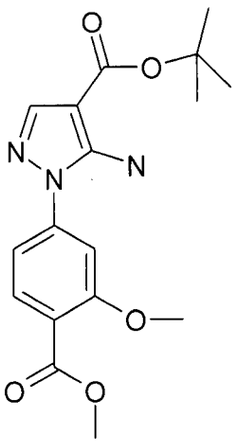


Se añadió cloruro de cobre (II) (0.917 g, 6.82 mmol) de una vez a nitrito de *tert*-butilo (0.649 mL, 5.46 mmol) en acetonitrilo (25 mL) y se calentó hasta 50°C. La mezcla resultante se agitó a 50 °C mientras que se añadía 5-amino-1-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo **(Intermedio # 110)** (1.58 g, 4.55 mmol) en porciones como un sólido. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 15 minutos y posteriormente se enfrió hasta 20°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), y se lavó secuencialmente con agua (2x50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones se evaporaron a sequedad para dar 5-cloro-1-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (1.120 g, 67.1 %) como un aceite amarillo.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.55 (9H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.26 - 7.29 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.20 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 367

Intermedio # 110: 5-Amino-1-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo



Se añadió anhídrido acético (2.83 mL, 30.00 mmol) de una vez a cianoacetato de *tert*-butilo (4.29 mL, 30 mmol) y ortoformiato de trietilo (7.48 mL, 45.00 mmol). La mezcla resultante se agitó a 125°C durante 3 horas y posteriormente los volátiles se eliminaron por evaporación a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en etanol (50 mL), se trató con clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metoxibenzoato de metilo **(Intermedio # 111)** (2.094 g, 9.00 mmol) y N-etildiisopropilamina (1.572 mL, 9.00 mmol) y se agitó a 80°C durante 4 h.

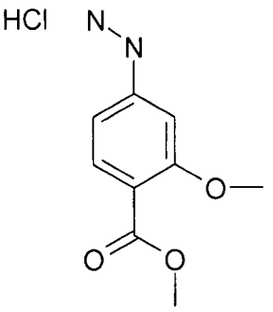
Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó con EtOAc (200 mL), y se lavó secuencialmente con agua (2x100 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo.

El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 5-amino-1-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo (1.640 g, 52 %) como un aceite naranja.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.52 (9H, s), 3.81 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.47 (2H, s), 7.21 - 7.23 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.81 (1H, d)

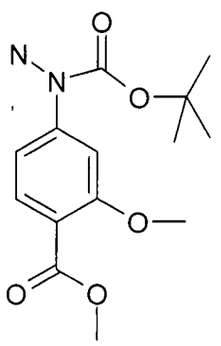
m/z (ESI+) (M+H)+ = 348

Intermedio #111: Clorhidrato de 4-hidrazinil-2-metoxibenzoato de metilo



Se añadió 1-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo **(Intermedio # 112)** (4.86g, 16.40 mmol) a una solución de cloruro de hidrógeno 4M (61.5 mL, 246 mmol) en dioxano. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo crudo se recristalizó con Et2O para dar un sólido que se recogió por filtración y se secó al vacío para dar clorhidraro de 4-hidrazinil-2-metoxibenzoato de metilo (3.50 g, 92 %) como un sólido verde pálido.
1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 3.73 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.53 - 6.56 (1H, m), 6.79 (1H, d), 7.66 (1H, d), 8.79 (1H, s), 10.44 (3H, s)
m/z (ESI+) (M+H)+ = 197

Intermedio #112: 1-(3-Metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo



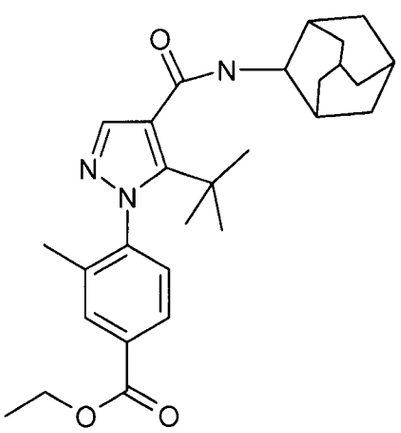
Se añadió yoduro de cobre (I) (0.213 g, 1.12 mmol) a 1,10-fenantrolina (0.403 g, 2.24 mmol), carbazato de *tert*-butilo (3.55 g, 26.83 mmol), carbonato de cesio (10.20 g, 31.30 mmol) y 4-yodo-2-metoxibenzoato de metilo (6.53 g, 22.36 mmol) en DMF (75 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (400 ml) y se lavó secuencialmente con agua (4x100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo.

El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 50% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 1-(3-metoxi-4-(metoxicarbonil)fenil)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (4.86 g, 73.4 %) como un sólido.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.50 (9H, s), 3.76 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.25 - 7.28 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.64 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 297

Intermedio #113: 4-[4-(2-Adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]-3-metilbenzoato de etilo

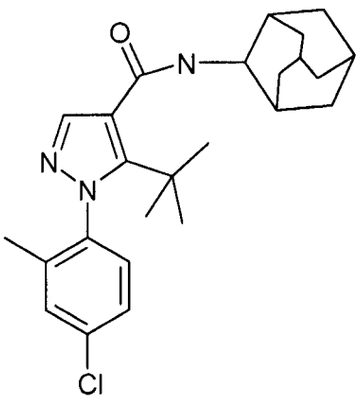


Se suspendieron N-(2-adamantil)-1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-*tert*-butilpirazol-4-carboxamida **(Intermedio #114)** (647 mg, 1.52 mmol), hexacarbonilo de molibdeno (0.102 mL, 0.76 mmol), 4-dimetilaminopiridina (371 mg, 3.04 mmol), N-etildiisopropilamina (0.529 mL, 3.04 mmol), *trans*-di-mu-acetatobis[2-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) (71.4 mg, 0.08 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina (88 mg, 0.30 mmol) en etanol (6 mL) y dioxano (6.00 mL) y se sellaron dentro de un tubo para microondas. La reacción se calentó hasta 150 °C durante 1 hora en el reactor de microondas y se enfrió a TA. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se redisolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (10 mL), se filtró y posteriormente se lavó con HCl 2M (10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 25% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]-3-metilbenzoato de etilo (352 mg, 50.0 %) como un aceite incoloro.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 3.22; t_R de HPLC = 464 min.

^{1}H RMN (300.072 MHz, CDCl3) δ 1.25 (s, 9H), 1.42 (t, 3H), 1.66 - 1.95 (m, 12H), 2.01 - 2.10 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 4.22 (d, 1H), 4.41 (q, 2H), 6.14 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.01 (s, 1H)

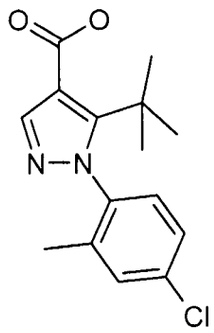
Intermedio #114: N-(2-Adamantil)-1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-*tert*-butilpirazol-4-carboxamida



Se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (**Intermedio #115**) (515 mg, 2.68 mmol) de una vez a clorhidrato de 2-adamantanamina (420 mg, 2.24 mmol), ácido 5-*tert*-butil-1-(4-cloro-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (655 mg, 2.24 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (363 mg, 2.68 mmol) y N-etildiisopropilamina (1.149 mL, 6.71 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (3 x 25 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y evaporó para dar el producto deseado N-(2-adamantil)-1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-*tert*-butilpirazol-4-carboxamida (860 mg, 90 %).

^{1}H RMN (300.072 MHz, CDCl3) δ 1.26 (s, 9H), 1.51 - 2.18 (m, 17H), 4.22 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)

Intermedio #115: Ácido 5-*tert*-butil-1-(4-cloro-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

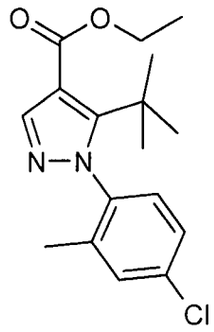


Se preparó ácido 5-*tert*-butil-1-(4-cloro-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxílico a partir de 5-*tert*-butil-1-(4-cloro-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(Intermedio #116)** mediante el mismo proceso utilizado para el Intermedio #119.

^{1}H RMN (300.072 MHz, CDCl3) δ 1.30 (s, 9H), 2.04 (s, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 293

Intermedio #116: 5-*tert*-Butil-1-(4-cloro-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

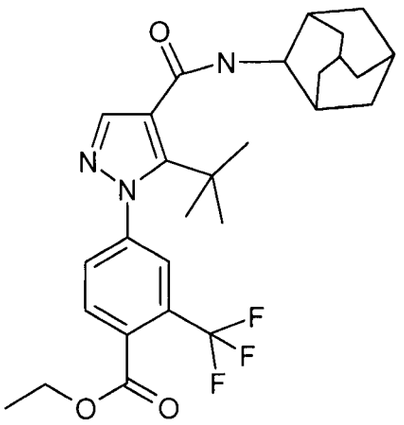


Se añadió N-etildiisopropilamina (1.553 mL, 8.97 mmol) a clorhidrato de (4-cloro-2-metilfenil)hidrazina (1.733 g, 8.97 mmol) y 2-((dimetilamino)metileno)-4,4-dimetil-3-oxopentanoato de (Z)-etilo **(Intermedio #83)** (2.04 g, 8.97 mmol) en etanol (30 mL) . La solución resultante se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en DCM (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (2x10 ml). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 10% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 5-*tert*-butil-1-(4-cloro-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0.891 g, 30.9 %) como un aceite naranja.

^{1}H RMN (300.072 MHz, CDCl3) δ 1.29 (s, 9H), 1.38 (t, 3H), 2.03 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 8.04 (s, 1H)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 321

Intermedio #117: 4-[4-(2-Adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]-2-(trifluorometil)benzoato de etilo

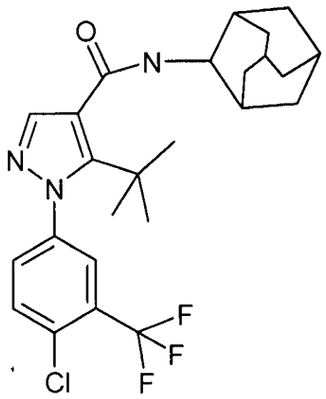


El 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]-2-(trifluorometil)benzoato de etilo se preparó a partir de N-(2-adamantil)-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-*tert*-butilpirazol-4-carboxamida **(Intermedio #118)** mediante el mismo proceso que se utilizó para el Intermedio #113.

^{1}H RMN (300.072 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 - 1.33 (9H, m), 1.42 (3H, t), 1.74 - 1.79 (5H, m), 1.85 - 1.91 (7H, m), 2.06 (2H, s), 4.23 (1H, d), 4.44 (2H, c), 6.13 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.62 (1H, t), 7.75 - 7.76 (1H, m), 7.92 (1H, d)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 518

Intermedio #118: N-(2-Adamantil)-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-*tert*-butilpirazol-4-carboxamida

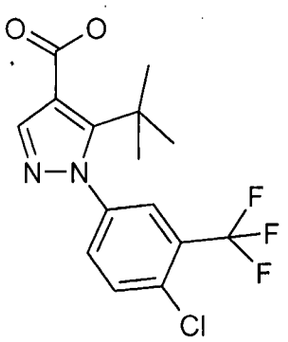


La N-(2-adamantil)-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-*tert*-butilpirazol-4-carboxamida se preparó a partir de ácido 5-*tert*-butil-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico **(Intermedio #119)** mediante el mismo proceso utilizado para el Intermedio #114.

^{1}H RMN (300.072 MHz, CDCl3) δ 1.29 (s, 9H), 1.55 - 1.97 (m, 12H), 2.06 (s, 2H), 4.22 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 480

Intermedio #119: Ácido 5-*tert*-butil-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



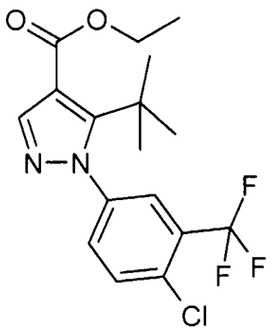
Se añadió una solución de hidróxido sódico (6.67 mL, 13.34 mmol) de una vez a una solución agitada de 5-*tert*-butil-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(Intermedio #120)** (1 g, 2.67 mmol) en metanol (20 mL). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla resultante se evaporó para eliminar el metanol, se lavó con éter (20 mL). La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2M, se extrajo con acetato de etilo (2x30 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), se

secaron con MgSO4, se filtraron y evaporaron para dar ácido 5-*tert*-butil-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0.766 g, 83 %).

^{1}H RMN (300.072 MHz, CDCl3) δ 1.36 (s, 9H), 7.47 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.12 (s, 1H)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 345

Intemedio # 120: 5-*tert*-Butil-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

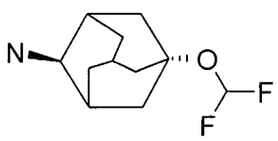


El 5-*tert*-butil-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se preparó a partir de 2-((dimetilamino)metileno)-4,4-dimetil-3-oxopentanoato de (Z)-etilo **(Intermedio #83)** y clorhidrato de (4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)hidrazina mediante el mismo proceso utilizado para el Intermedio #116.

^{1}H RMN (300.072 MHz, CDCl3) δ 1.32 (s, 9H), 1.38 (t, 3H), 4.32 (c, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 375

Intermedio #121: (1R,2S,3S,5S)-5-Difluorometoxiadamantan-2-ilamina

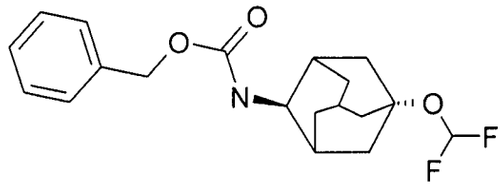


Se agitaron éster bencílico de ácido ((1R,2S,3S,5S)-5-difluorometoxiadamantan-2-il)carbámico **(Intermedio #122)** (255 mg, 0.73 mmol) y paladio (al 10% sobre carbón) (25 mg, 0.23 mmol) en MeOH (5 mL) en atmósfera de hidrógeno a 1 atm y a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el solvente se evaporó al vacío para dar (1R,2S,3S,5S)-5-difluorometoxiadamantan-2-ilamina (130 mg, 82 %) como un aceite transparente.

1H RMN (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.38 - 1.44 (5H, m), 1.91 - 2.00 (9H, m), 2.14 (1H, s), 3.05 (1H, s), 6.15 - 6.54 (1H, t)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 218

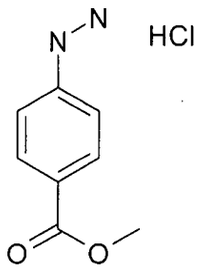
Intermedio #122: Éster bencílico de ácido ((1R,2S,3S,5S)-5-difluorometoxiadamantan-2-il)carbámico



Se añadió una solución de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (0.237 mL, 2.30 mmol) en acetonitrilo (2mL) gota a gota a una solución agitada de éster bencílico de ácido ((1R,2S,3S,5S)-5-hidroxiadamantan-2-il)carbámico (346 mg, 1.15 mmol) y yoduro de cobre (I) (7.78 µL, 0.23 mmol) en acetonitrilo (10 mL) a 45°C, durante un periodo de 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 45°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se redisolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 0 a 30% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar el éster bencílico de ácido ((1R,2S,3S,5S)-5-difluorometoxiadamantan-2-il)carbámico (269 mg, 66.7 %) como un aceite incoloro.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 (2H, d), 1.86 (4H, d), 1.94 (4H, t), 2.06 (3H, s), 3.65 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.65 - 7.03 (1H, t), 7.29 - 7.42 (6H, m)

Intermedio #123: Clorhidrato de 4-hidrazinilbenzoato de metilo



Se añadió cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (100 mL, 399.60 mmol) a ácido 4-hidrazinobenzoico (15.2 g, 99.90 mmol) en MeOH (200 mL). La suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 5 horas. Tras enfriar hasta 20°C, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con Et_2O (100 mL) y se secó al vacío para dar cloruro de 2-(4-(metoxicarbonil)fenil)hidrazina (16.50 g, 82 %) como un sólido crema cristalino.

m/z (IEN-) (M-H)- = 165; t_R de HPLC = 1.12 min.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 3.81 (3H, s), 6.99 - 7.02 (2H, m), 7.86 - 7.90 (2H, m), 8.98 (1H, s), 10.47 (3H, s)

El Intermedio #123 también se puede preparar como sigue:

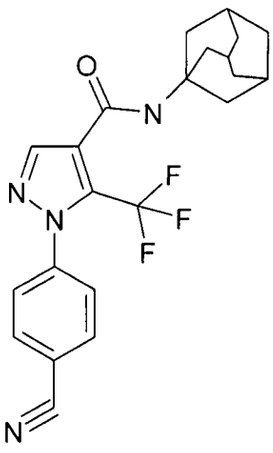
Se añadió una solución de ácido clorhídrico metanólico (4M) (4 eq, recién preparada) a una suspensión de ácido 4-hidrazinobenzoico (1 eq) en metanol (12.6 vol) en atmósfera de nitrógeno.

La mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas y posteriormente se enfrió a menos de 15 °C. El sólido se recogió por filtración, se lavó con MTBE (6.5 vol) y se secó en una corriente de aire para dar el producto como un sólido.

TLC DCM : MeOH, 9 : 1, R_f del producto = 0.87

p.f. 233.8 – 234.6 °C

Intermedio #124: N-Adamantan-2-il-1-(4-cianofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida



Se añadió clorhidrato de 2-adamantanamina (0.375 g, 2.00 mmol) de una vez a ácido 1-(4-cianofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico **(Intermedio #125)**

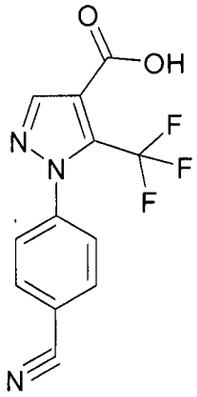
(0.562 g, 2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.297 g, 2.20 mmol), N-etildiisopropilamina (1.384 mL, 8.00 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.460 g, 2.40 mmol) en DMF (10 mL) en atmósfera de nitrógeno.

La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (75 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), la capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar un sólido beis. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de 20 a 60% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar N-adamantan-2-il-1-(4-cianofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (0.480 g, 57.9 %) como un sólido blanco.

m/z (ESI+) $(M+H)^+$ = 415; t_R de HPLC = 2.82 min.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 (2H, d), 1.70 (2H, s), 1.81 (5H, s), 1.84 (1H, s), 1.92 (2H, s), 2.04 (2H, d), 4.01 (1H, t), 7.73 (2H, d), 8.08 - 8.11 (2H, m), 8.18 (1H, s), 8.34 (1H, d).

Intermedio #125: Ácido 1-(4-cianofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico



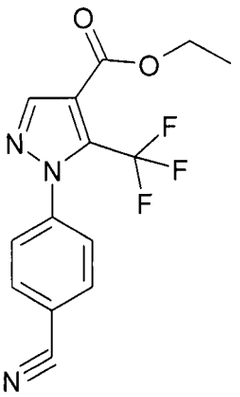
Se añadió trimetilsilanolato potásico (3.32 g, 23.28 mmol) de una vez a 1-(4-cianofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(Intermedio #126)** (2.4 g, 7.76 mmol) en THF (50 mL) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en EtOAc (100 mL) y se lavó secuencialmente con HCl 0.1M (50 mL), agua (50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. El sólido crudo se recristalizó con isohexano, dando un sólido que se recogió por filtración y se secó al vacío para dar

ácido 1-(4-cianofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1.600 g, 73.3 %) como un sólido naranja. Se usó directamente en la siguiente etapa.

m/z (ESI+) (M-H)- = 280; t_R de HPLC = 1.86 min.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 - 7.80 (2H, m), 8.07 - 8.10 (2H, m), 8.26 (1H, s), 13.39 (1H, s)

Intermedio #126: 1-(4-Cianofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



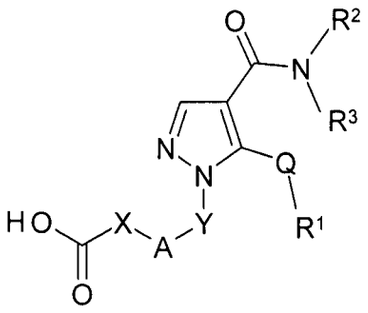
Se añadió una solución de 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de (Z)-etilo (2.41 g, 10.03 mmol) en etanol (10 mL) gota a gota a una solución agitada de clorhidrato de 4-hidrazinilbenzonitrilo (1.702 g, 10.03 mmol) en etanol (50 mL) enfriada hasta -10°C. La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se redisolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml). La capa orgánica se secó con MgSO4, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (120 g), gradiente de elución de 10 a 60% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para dar 1-(4-cianofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2.400 g, 77 %) como un sólido blanco.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 310; t_R de HPLC = 2.51 min.

1H RMN (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (3H, t), 4.33 (2H, c), 7.81 - 7.84 (2H, m), 8.10 - 8.13 (2H, m), 8.38 - 8.38 (1H, m)

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (1):



(1)

donde:

Q es O, S o un enlace sencillo;

R^1 es C_{1-6}alquilo , C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-7}cicloalquilo, heterociclilo, arilC_{1-3}alquilo, heteroarilC_{1-3}alquilo, C_{3-7}cicloalquilC_{1-3}alquilo, C_{3-7}cicloalquilC_{2-3}alquenilo o C_{3-7}cicloalquilC_{2-3}alquinilo, [cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre C_{1-3}alquilo, hidroxi, halo, oxo, ciano, trifluorometilo, C_{1-3}alcoxi, C_{1-3}alquil$S(O)_n$- (donde n es 0, 1, 2 ó 3), $R^5CON(R^{5'})$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)$-, $R^{5'}C(O)O$-, $R^{5'}OC(O)$-, $(R^{5'})(R^{5''})NC(O)N(R^{5'''})$-, $R^5SO_2N(R^{5''})$- y $(R^{5'})(R^{5''})NSO_2$- (donde R^5 es C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halo o ciano; y

$R^{5'}$ y $R^{5''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, C_{1-3}alcoxi, carboxi y ciano o $R^{5'}$ y $R^{5''}$ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado de 4-7 miembros)];

R^2 se selecciona entre heterociclilo, C_{3-7}cicloalquil$(CH_2)_m$- y C_{6-12}policicloalquil$(CH_2)_m$- (donde m es 0, 1 ó 2 y los anillos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^6);

R^3 se selecciona entre hidrógeno, C_{1-4}alquilo, C_{3-5}cicloalquilo y C_{3-5}cicloalquilmetilo (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de fluoro);

R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un sistema de anillo mono-, bicíclico o puenteado saturado que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos

adicionales en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual está opcionalmente fusionado a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado donde el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^7;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidroxilo, halo, oxo, carboxi, ciano, trifluorometilo, R^9, R^9O-, R^9CO-, $R^9C(O)O$-, $R^9CON(R^{9'})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})N$-, $R^9S(O)_a$- donde a es 0-2, $R^{9'}OC(O)$-, $(R^{9'})(R^{9''})NSO_2$-, $R^9SO_2N(R^{9''})$-, $(R^{9'})(R^{9''})NC(O)N(R^{9'''})$-, fenilo y heteroarilo [donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente fusionados a un fenilo, heteroarilo o a un anillo de 5 ó 6 miembros saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el sistema de anillo resultante está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre C_{1-4}alquilo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo, amino, N-C_{1-4}alquilamino, di-N,N-(C_{1-4}alquil)amino, N-C_{1-4}alquilcarbamoílo, di-N,N-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, C_{1-4}alquil$S(O)_r$-, C_{1-4}alquil$S(O)_rC_{1-4}$alquilo (donde r es 0, 1 ó 2)];

R^9 se selecciona independientemente entre C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, C_{1-4}alcoxi, carboxi o ciano;

$R^{9'}$, $R^{9''}$ y $R^{9'''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1,2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, C_{1-4}alcoxi, carboxi y ciano);

A es un anillo fenilo o heteroarilo (dicho anillo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido en átomos de carbono del anillo con 1, 2 ó 3 grupos R^{10} y en un átomo de nitrógeno del anillo disponible en un grupo heteroarilo con R^{11});

R^{10} se selecciona independientemente entre C_{1-4}alquilo, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, C_{1-4}alcoxi, C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo, amino, N-C_{1-4}alquilamino, di-N,N-(C_{1-4}alquil)amino, N-C_{1-4}alquilcarbamoílo, di-N,N-(C_{1-4}alquil)carbamoílo, C_{1-4}alquil$S(O)_s$-, C_{1-4}alquil$S(O)_sC_{1-4}$alquilo (donde s es 0, 1 ó 2)];

R^{11} es independientemente C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de fluoro;

X es un enlace directo, C_{3-4}cicloalcandiilo, C_{3-4}cicloalcanilideno,-$C(R^{12})(R^{13})$-, -$C(R^{12})(R^{13})C(R^{14})(R^{15})$-, -$CH_2O$- o -$CH_2S(O)_t$- (donde t es 0, 1 ó 2):

Y es un enlace directo, C_{3-4}cicloalcandiilo, C_{3-4}cicloalcanilideno,-$C(R^{16})(R^{17})$- o -$C(R^{18})(R^{19})C(R^{20})(R^{21})$-;
donde R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Q es S.

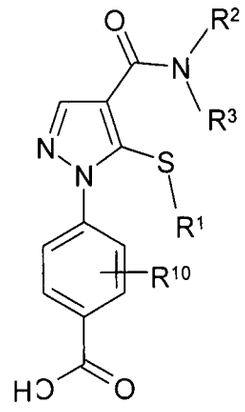
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Q es un enlace sencillo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R^2 se selecciona entre C_{5-7}cicloalquil$(CH_2)_m$-, C_{7-10}bicicloalquil$(CH_2)_m$- y C_{10}tricicloalquil$(CH_2)_m$- (donde los anillos cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre R^6 donde R^6 es como se define en la reivindicación 1) y donde m es 0, 1 ó 2 y R^3 es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde X es un enlace directo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 donde Y se selecciona entre un enlace directo, -CH_2- y -CH_2CH_2-.

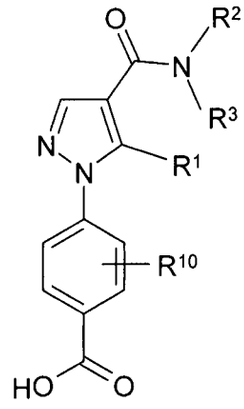
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula (1a):



(1a)

donde R^1, R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y R^{10} se selecciona entre hidrógeno, C_{1-4}alquilo, trifluorometilo, C_{1-4}alcoxi y C_{1-4}alquilS-; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula (1b):



donde R^1, R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y R^{10} se selecciona entre hidrógeno, C_{1-4}alquilo, trifluorometilo, C_{1-4}alcoxi y C_{1-4}alquilS-; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

ácido 4-[4-[[(1*S*,3*R*)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(1-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(N-ciclohexil-N-metilcarbamoil))-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(oxan-4-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[5-propilsulfanil-4-[3-[2-(trifluorometil)fenil]pirrolidino-1-carbonil]pirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-ciclopropilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclopropilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(1-adamantilcarbamoil)-5-ciclopropilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(ciclohexilmetilcarbamoil)-5-ciclopropilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[5-ciclopropil-4-[(4-hidroxi-1-adamantil)carbamoil]pirazol-1-il]]benzoico;

ácido 2-[4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]fenil]acético;

ácido 2-[4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]fenil]acético;

ácido 4-(4-ciclohexilcarbamoil-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil)benzoico;

ácido 3-(4-ciclohexilcarbamoil-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil)benzoico;

ácido 3-[4-(adamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil]benzoico;

ácido 4-[4-(adamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-ilmetil]benzoico;

ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-(1-metilciclopropil)pirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-etilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propan-2-ilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclobutilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-metilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-(5-*tert*-butil-4-(ciclohexilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)benzoico;

ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(1-adamantilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[5-ciclohexilsulfanil-4-[(5-hidroxi-2-adamantil)carbamoil]pirazol-1-il]]benzoico;

ácido 4-[5-ciclohexilsulfanil-4-[[5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]pirazol-1-il]benzoico;

ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;

4-[4-(1-adamantilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoato de metilo;

4-[5-ciclopentilsulfanil-4-[[(1R,3S)-5-hidroxi-2-adamantil]carbamoil]pirazol-1-

il]benzoato de metilo;
ácido 4-[4-[[5-(difluorometoxi)-2-adamantil]carbamoil]-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-ciclopentilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(ciclohexilcarbamoil)-5-ciclohexilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[5-cicloheptilsulfanil-4-(ciclohexilcarbamoil)pirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-etilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-metilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(5-metanosulfoniladamantan-2-ilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]benzoico;
ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-propilsulfanilpirazol-1-il]-2-metoxibenzoico;
ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]-3-metilbenzoico;
ácido 4-[4-(2-adamantilcarbamoil)-5-*tert*-butilpirazol-1-il]-2-(trifluorometil)benzoico; y
ácido 4-[4-(adamantan-2-ilcarbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzoico;
y sales farmacéuticamente aceptables de este.

10. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en la reivindicación 1, asociado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

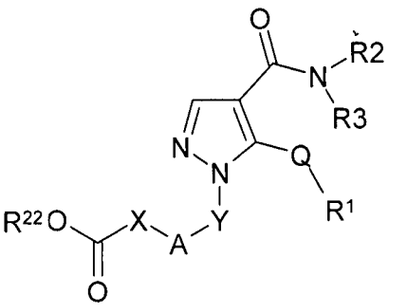
11. Un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en la reivindicación 1, para usar en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

12. Un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en la reivindicación 1, para usar como un medicamento.

13. El uso de un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para usar en la producción de un efecto inhibidor de la 11βHSD1 en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

14. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dicho proceso comprende uno cualquiera de los procesos a) o b):

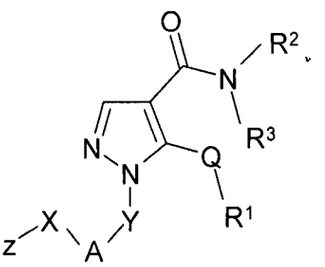
a) hidrólisis de un éster de la fórmula (2):



(2)

donde R^{22} es un grupo alquilo o arilo; o

b) convertir Z en un compuesto de la fórmula (3):



(3)

en un grupo carboxi, donde Z es un grupo funcional que se puede convertir en un ácido carboxílico;

y después de esto, si fuera necesario o deseable:

i) convertir un compuesto de la fórmula (1) en otro compuesto de la fórmula (1);

ii) eliminar cualquier grupo protector;

iii) resolver los enantiómeros;

iv) formar una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/000454

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. A61K31/415 C07D231/14 C07D231/18 C07D403/06 C07D405/12
A61P3/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CPI

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)
C07D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
Y	WO 2006/132436 A (JAPAN TOBACCO INC [JP]; YAMAMOTO HIROSHI [JP]; OHE YASUHIRO [JP]; GOTO) 14 de Diciembre de 2006 (2006-12-14) resumen & EP 1 889 842 A (JAPAN TOBACCO INC [JP];) 20 de Febrero de 2008 (2008-02-20) párrafo [0432] - párrafo [0438]; reivindicaciones; ejemplos	1-14
Y	WO 2004/089470 A (NOVO NORDISK AS [DK]; ANDERSEN HENRIK SUNE [DK]; KAMPEN GITA CAMILLA T) 21 de Octubre de 2004 (2004-10-21) compuestos de la fórmula (III); ejemplos 1-3 páginas 107-109 página 163, línea 21 - página 165, línea 1	1-14

-/--

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional	Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional
5 de Junio de 2008	11/06/2008
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional	**Funcionario autorizado**
Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax. (+31-70) 340-3016	Gavriliu, Daniela

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud internacional No PCT/GB2008/000454

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
P, X	WO 2007/058346 A (SHIONOGI & CO [JP]; KUROSE NORIYUKI [JP]; HAYASHI MIKAYO [JP]; OGAWA T) 24 de Mayo de 2007 (2007-05-24) resumen; ejemplos c-107	1-14

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional Nº
PCT/GB2008/000454

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2006132436 A	14-12-2006	AU 2006255944 A1	14-12-2006
		CA 2610172 A1	14-12-2006
		EP 1889842 A1	20-02-2008
		KR 20080018250 A	27-02-2008
EP 1889842 A	20-02-2008	AU 2006255944 A1	14-12-2006
		CA 2610172 A1	14-12-2006
		WO 2006132436 A1	14-12-2006
		KR 20080018250 A	27-02-2008
WO 2004089470 A	21-10-2004	WO 2004089896 A1	21-10-2004
		EP 1618090 A1	25-01-2006
		EP 1615698 A2	18-01-2006
		JP 2006522746 T	05-10-2006
		JP 2006522748 T	05-10-2006
WO 2007058346 A	24-05-2007	NINGUNO	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000454

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/415 C07D231/14 C07D231/18 C07D403/06 C07D405/12
A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/132436 A (JAPAN TOBACCO INC [JP]; YAMAMOTO HIROSHI [JP]; OHE YASUHIRO [JP]; GOTO) 14 December 2006 (2006-12-14) abstract & EP 1 889 842 A (JAPAN TOBACCO INC [JP]) 20 February 2008 (2008-02-20) paragraph [0432] - paragraph [0438]; claims; examples	1-14
Y	WO 2004/089470 A (NOVO NORDISK AS [DK]; ANDERSEN HENRIK SUNE [DK]; KAMPEN GITA CAMILLA T) 21 October 2004 (2004-10-21) compounds of formula (III); examples 1-3-pages 107-109 page 163, line 21 - page 165, line 1	1-14

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 June 2008	11/06/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gavriliu, Daniela

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000454

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/058346 A (SHIONOGI & CO [JP]; KUROSE NORIYUKI [JP]; HAYASHI MIKAYO [JP]; OGAWA T) 24 May 2007 (2007-05-24) abstract; examples c-107	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2008/000454

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006132436 A	14-12-2006	AU 2006255944 A1	14-12-2006
		CA 2610172 A1	14-12-2006
		EP 1889842 A1	20-02-2008
		KR 20080018250 A	27-02-2008
EP 1889842 A	20-02-2008	AU 2006255944 A1	14-12-2006
		CA 2610172 A1	14-12-2006
		WO 2006132436 A1	14-12-2006
		KR 20080018250 A	27-02-2008
WO 2004089470 A	21-10-2004	WO 2004089896 A1	21-10-2004
		EP 1618090 A1	25-01-2006
		EP 1615698 A2	18-01-2006
		JP 2006522746 T	05-10-2006
		JP 2006522748 T	05-10-2006
WO 2007058346 A	24-05-2007	NONE	

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCIÓN [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-084454- -00000-0000
Fecha: 2009-08-12 17:48:48 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 359

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	9 84454
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/000454
	Fecha inicio fase nacional	12/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11098

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 OCT. 2009
adpa11